

Compromiso hepático en niños con diabetes: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y abordaje actual

Carol Lezama Elecharri¹ , Fernando Álvarez² 

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia secundaria a déficit de insulina o resistencia a su acción. Su ocurrencia puede deberse a mecanismos poligénicos o monogénicos. El hígado cumple un rol central en el metabolismo de la glucosa y puede verse afectado por diversas entidades. En la diabetes tipo 1 mal controlada, la hepatopatía glucogénica se presenta con hepatomegalia y elevación de enzimas, que es reversible con buen control metabólico. La hepatitis autoinmune puede coexistir con diabetes tipo 1 por mecanismos inmunológicos compartidos o aparecer durante el tratamiento con corticoides. En la diabetes tipo 2, la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) es frecuente y puede progresar a formas graves. Las formas monogénicas pueden asociarse a alteraciones estructurales hepáticas y biliares. El reconocimiento precoz del compromiso hepático y su abordaje multidisciplinario resultan fundamentales para prevenir complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: diabetes mellitus; complicaciones de la diabetes; hepatopatías; enfermedad del hígado graso no alcohólico; diabetes mellitus de inicio en la madurez.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11117>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11117.eng>

Cómo citar: Lezama Elecharri C, Álvarez F. Compromiso hepático en niños con diabetes: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y abordaje actual. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202611117. Primero en Internet 8-OCT-2026.

¹ Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Departamento de Pediatría, CHU Sainte-Justine, Universidad de Montreal, Canadá.

Correspondencia para Carol Lezama Elecharri: lezamacarol@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-4-2026

Aceptado: 10-8-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad endocrino-metabólica crónica caracterizada por la presencia de una concentración elevada de glucosa en la sangre, secundaria a una disminución de la producción de insulina o a una inadecuada utilización de esta.^{1,2} En los casos de diabetes tipo 1, enfermedad autoinmune que lleva a la destrucción de las células productoras de insulina,³ y de la diabetes tipo 2, que ocurre como consecuencia de una modificación del metabolismo conocida como resistencia a la insulina,⁴ la herencia es poligénica.⁵⁻⁷ En otras palabras, varios genes contribuyen a la patogenia de estas enfermedades, generando susceptibilidad genética a padecerlas.

Existen diabetes de causa monogénica, las llamadas MODY por su sigla en inglés (*maturity onset of diabetes of the young*), que afectan generalmente a los niños o jóvenes adultos, y son heredadas de manera autosómica dominante.⁸ Algunos de los genes responsables de MODY son factores de transcripción, que no solo se expresan durante el desarrollo embriológico en el páncreas, sino también en el hígado y el riñón. En el hígado, no solo intervienen en el desarrollo y maduración de las vías biliares intra- y extrahepáticas, sino también en la conformación final de la estructura del órgano.⁹

En esta revisión, describimos las características de las manifestaciones hepáticas asociadas a los diferentes tipos de diabetes, que deben ser detectadas y tratadas por un equipo interdisciplinario. Estas enfermedades hepáticas, en algunos casos, pueden ser graves y necesitan un tratamiento adecuado y un seguimiento riguroso debido a sus posibles consecuencias sobre la función hepática a corto, mediano y largo plazo.¹

DIABETES POLIGÉNICA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

La diabetes de origen poligénico es el resultado de la interacción entre múltiples variantes genéticas —muchas de ellas aún en estudio— y factores ambientales que conducen a un desequilibrio en el control glucémico.⁶ En este contexto, el hígado emerge como un órgano clave no solo en la homeostasis de la glucosa, sino también como blanco de diversas manifestaciones clínicas asociadas al desbalance metabólico e inmunológico.⁵

La diabetes en la infancia no es una entidad homogénea y el compromiso hepático en niños

con diabetes poligénica representa un desafío diagnóstico y terapéutico.⁵ Es fundamental considerar entidades con mecanismos fisiopatológicos distintos, aunque potencialmente superpuestos, como la hepatopatía glucogénica,¹⁰ la hepatitis autoinmune¹¹ y la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD).¹²

Integrar la interacción entre genética, inmunidad y metabolismo en la infancia favorece estrategias diagnósticas más precisas y tratamientos dirigidos.

Hepatopatía glucogénica

La hepatopatía glucogénica (HG) se caracteriza por un almacenamiento excesivo de glucógeno en los hepatocitos. Se observa principalmente en niños o adolescentes con diabetes tipo 1 y mal control metabólico, aunque también ha sido reportada en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina.¹³

Fue descrita por primera vez por Paul Mauriac como parte de una tríada clásica conformada por hepatomegalia, rasgos cushingoides y retraso puberal, lo que dio origen al denominado síndrome de Mauriac.¹⁴ La mayoría de los reportes corresponden a series pequeñas de casos y, desde la introducción de regímenes intensivos de insulina, el monitoreo continuo de glucosa y la utilización sistemática de hemoglobina glicosilada, esta complicación es poco frecuente.¹⁵

Su fisiopatología se relaciona con las fluctuaciones marcadas de glucemia y la administración de insulina exógena en el contexto de mal control metabólico.¹⁰ La hiperglucemia sostenida facilita el ingreso de glucosa al hepatocito a través de transportadores GLUT-2, proceso independiente de insulina. La posterior administración de insulina estimula la actividad de la glucógeno sintetasa y promueve la síntesis y acumulación de glucógeno.¹⁰ La hepatomegalia es consecuencia directa de este depósito intracelular.

Por otra parte, el déficit crónico relativo de insulina —hormona anabólica por excelencia— estimula la lipólisis periférica, generando sustratos para la lipogénesis hepática y favoreciendo la dislipidemia.¹⁰ Las hipoglucemias recurrentes, secundarias a la administración de insulina, pueden activar mecanismos contrarreguladores con aumento de cortisol. La elevación sostenida de cortisol, junto con niveles disminuidos de IGF-1 secundarios al mal control metabólico, contribuye

a las manifestaciones clásicas del síndrome, como retraso del crecimiento, hipogonadismo y rasgos cushingoides.¹⁵

Las características pueden ser similares a las observadas en niños con MASLD, aunque en general, las enzimas hepáticas presentan valores algo más elevados, con predominio de aspartato-aminotransferasa (AST). El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia hepática.¹⁶

Histológicamente, se observa agrandamiento difuso de los hepatocitos con citoplasma pálido y membranas celulares prominentes. La tinción con ácido periódico de Schiff (PAS) revela el depósito de glucógeno, el cual desaparece tras el tratamiento con diastasa, que lo digiere selectivamente (*Figura 1*).

Con un adecuado control metabólico, el compromiso hepático es reversible; en general, se asocia a bajo riesgo de progresión a enfermedad hepática avanzada.¹³

Hepatitis autoinmune y diabetes

En pediatría, la coexistencia de hepatitis autoinmune (HAI) y diabetes representa una situación clínica poco frecuente, que puede condicionar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.¹⁷

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado caracterizada por hipergammaglobulinemia IgG, presencia de autoanticuerpos específicos y una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor.¹⁷⁻¹⁹

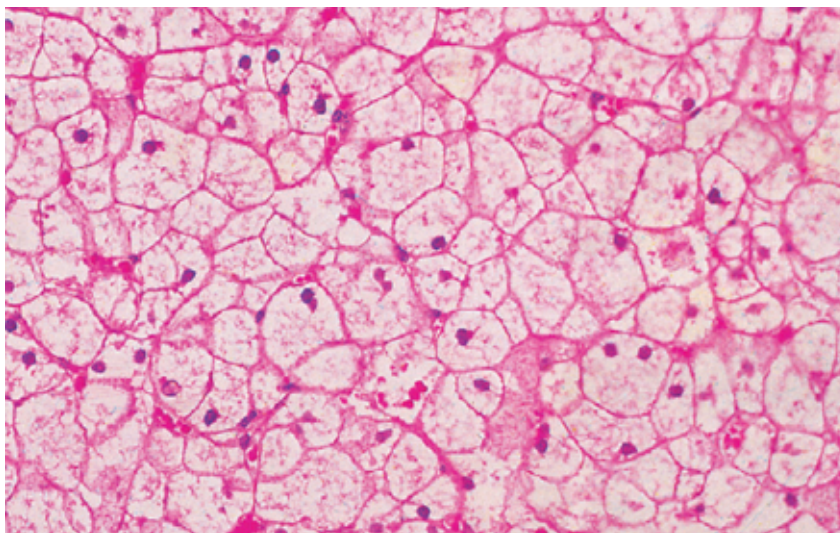
El tratamiento convencional se basa en la combinación de fármacos inmunosupresores, en la que los corticosteroides constituyen la terapia de primera línea.^{11,20}

Las diferentes series pediátricas reportan una prevalencia de HAI asociada a otra enfermedad autoinmune entre el 20 % y el 40 %; entre las más frecuentemente descritas, se encuentran la tiroiditis autoinmune, la diabetes tipo 1, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca.^{17,20}

Desde el punto de vista fisiopatológico, la coexistencia de HAI y diabetes tipo 1 podría explicarse por el concepto de autoinmunidad compartida. Ambas entidades se relacionan fuertemente con determinados haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, particularmente HLA-DR3 y HLA-DR4, lo que favorece la pérdida de tolerancia inmunológica, producción de autoanticuerpos y la activación de linfocitos T autorreactivos, reflejando una susceptibilidad común a fenómenos autoinmunes órgano-específicos.²¹

El tratamiento con corticoides puede inducir la aparición de hiperglucemia, que puede explicarse por la interacción entre una predisposición metabólica individual y un aumento de la producción hepática de glucosa al estimular la gluconeogénesis y la expresión de enzimas gluconeogénicas, favoreciendo la liberación de glucosa a la circulación.^{22,23} Asimismo, inducen resistencia periférica a la insulina al reducir la

FIGURA 1. Sección de biopsia hepática de un niño con síndrome de Mauriac



Sección teñida con hematoxilina y eosina. Distensión hepatocitaria por depósito de glucógeno.

captación de glucosa en el músculo esquelético y disminuir la translocación del transportador GLUT-4, mientras que en el tejido adiposo promueven la lipólisis y el aumento de ácidos grasos libres, agravando la resistencia a la insulina.^{22,23} En algunos pacientes, también puede observarse una alteración de la función de las células β pancreáticas, que limita la respuesta compensatoria frente a la hiperglucemia.²² El efecto hiperglucemiante máximo de los corticoides suele presentarse entre 4 y 8 horas después de su administración.^{22,23} El riesgo de desarrollar diabetes inducida por esteroides es mayor en individuos con predisposición genética a diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, edad avanzada o tratamientos prolongados y/o a altas dosis. No obstante, en las etapas iniciales, no siempre resulta sencillo diferenciar entre una diabetes autoinmune y una diabetes inducida por el tratamiento.

En pacientes con diabetes tipo 1 que presentan alteración persistente de las enzimas hepáticas, debe contemplarse el diagnóstico de HAI.¹⁷ En presencia de hipergammaglobulinemia o autoanticuerpos específicos, se recomienda la realización de biopsia hepática para definir el tipo de compromiso.²⁴ El tratamiento inmunosupresor debería evitar la corticoterapia.¹¹ Se ha reportado que la respuesta al tratamiento de la HAI es similar en pacientes con o sin diabetes, aunque se ha asociado con mayores tasas de muerte o trasplante hepático.¹⁷

Diabetes tipo 2 y enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica

La diabetes tipo 2 y la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) representan dos manifestaciones fuertemente relacionadas del espectro de alteraciones metabólicas vinculadas a la resistencia a la insulina.^{25,26} En las últimas décadas, el aumento de la obesidad infantil ha favorecido la aparición cada vez más frecuente de ambas entidades en la población pediátrica.²⁷

La MASLD se caracteriza por la acumulación de grasa en el hepatocito asociada a la presencia de uno o más factores de riesgo cardiometabólico, en ausencia de otras causas de hepatopatía, y su desarrollo es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y metabólicos.^{25,28} En niños y adolescentes, la obesidad, el sedentarismo y los patrones dietarios hipercalóricos constituyen determinantes ambientales relevantes, que interactúan con una

predisposición genética individual.²⁷ Variantes en genes implicados en el metabolismo lipídico hepático, como *PNPLA3*, *TM6SF2* y otros moduladores del transporte y almacenamiento de lípidos, han sido asociadas con mayor susceptibilidad al desarrollo y progresión de MASLD.^{28,29}

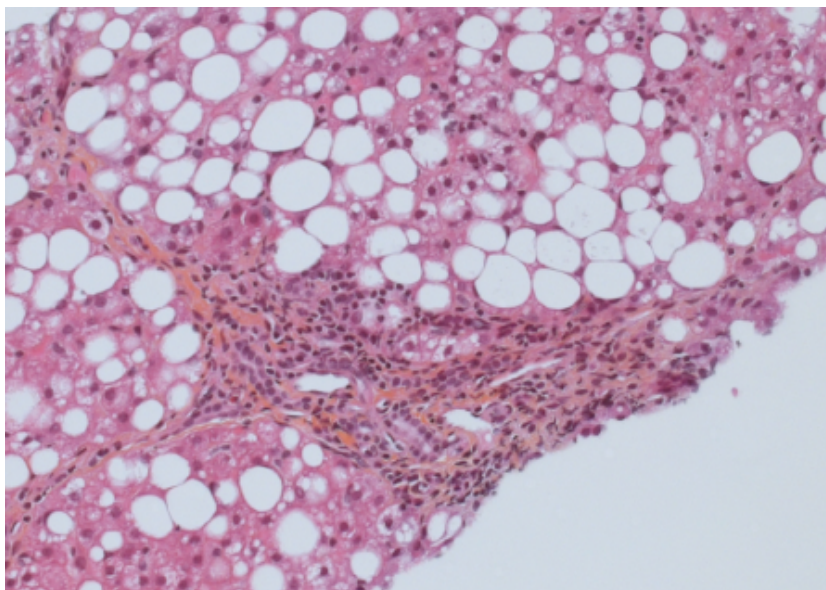
Desde el punto de vista fisiopatológico, la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo compensatorio desempeñan un papel central en la génesis de la esteatosis hepática.^{25,26} La hiperinsulinemia favorece el aumento del flujo de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo hacia el hígado, estimula la lipogénesis *de novo* y reduce la oxidación de ácidos grasos, lo que conduce a la acumulación de triglicéridos en el hepatocito.²⁶ A su vez, la resistencia hepática a la insulina contribuye al aumento de la producción hepática de glucosa, perpetuando el círculo vicioso entre las alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico.²⁶

La progresión desde la esteatosis simple hacia formas más avanzadas de enfermedad hepática implica mecanismos adicionales de daño celular.^{25,30} Entre ellos, se incluyen la disfunción mitocondrial, la alteración de los procesos de β -oxidación de ácidos grasos y el aumento del estrés oxidativo con generación de especies reactivas de oxígeno.³⁰ Estos fenómenos favorecen la peroxidación lipídica, la activación de vías inflamatorias y la lesión hepatocelular.³⁰ Por último, alteraciones en la microbiota intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal pueden contribuir al daño hepático permitiendo el pasaje de endotoxinas bacterianas y la activación de mecanismos inmunoinflamatorios que promueven la fibrogénesis en el tejido hepático³¹ (Figura 2).

La coexistencia de diabetes tipo 2 y MASLD en la infancia se asocia con un mayor riesgo de progresión hacia formas más avanzadas de compromiso hepático, como la esteatohepatitis, la fibrosis e incluso cirrosis.^{27,32} Por esta razón, en niños y adolescentes con diabetes tipo 2 que presentan elevación persistente de aminotransferasas o hallazgos ecográficos compatibles con esteatosis hepática, debe considerarse la evaluación sistemática para MASLD como de otras causas de enfermedad hepática.³²

El abordaje terapéutico se basa fundamentalmente en intervenciones dirigidas a mejorar la resistencia a la insulina y el perfil metabólico, interviniendo drásticamente en modificaciones en el estilo de vida, el control del peso y la optimización del tratamiento de la diabetes.^{25,32}

FIGURA 2. Sección de biopsia hepática de un niño con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica



Muestra con hematoxilina y eosina. Esteatosis macro- y microvesicular, fibrosis del espacio porta e inflamación moderada.

DIABETES MONOGENICA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

Las causas de diabetes de origen monogénico se transmiten de forma autosómica dominante, son las llamadas MODY por su sigla en inglés (*maturity onset of diabetes of the young*). Esta forma de diabetes representa entre el 1 % y el 6,5 % de los niños con diabetes; muchos de estos casos son erróneamente diagnosticados como diabetes de tipo 1 o tipo 2. El diagnóstico se hace habitualmente antes de los 25 años y tienen un curso relativamente leve y poco sintomático.³³

Las causas más frecuentes en Occidente son debidas a mutaciones de los genes *GCK* (*glucokinase*), *HNF1A* y *HNF4* (*hepatocyte nuclear factor*); estos últimos son factores de transcripción. Menos frecuentes son las mutaciones de *HNF1B*, *HNF6* o *OC1* (*ONECUT 1*). Las mutaciones en los diferentes genes de los HNF pueden acompañarse de complicaciones o enfermedades hepáticas.

Mutaciones del gen *HNF1A* resultan en diabetes sintomática. Este factor de transcripción es fundamental para el desarrollo del páncreas y la maduración de su función. En humanos, este factor de transcripción se expresa en el páncreas, en el riñón y, durante el desarrollo embriológico, en los primordios del hígado, junto

al *HNF1B*. En familias con mutaciones de *HNF1A*, se encontraron pacientes con adenomatosis hepáticas, cuando se produce una inactivación bialélica del gen, o sea, una inactivación del segundo alelo. En series de pacientes, las mutaciones de *HNF1A* fueron encontradas en el 35-40 % de los adenomas hepáticos.³⁴

El gen *HNF1B* es expresado tempranamente en el intestino anterior, que da origen al desarrollo del hígado, vías biliares y el páncreas; también en los primordios del hígado, responsables de la maduración del órgano. Mutaciones del gen *HNF1B* han sido asociadas, en un paciente de 10 años, con la aparición de una variante de hepatocarcinoma a células gigantes sinciales.³⁵

Si consideramos las patologías descriptas en las mutaciones de los factores HNF1, podemos deducir que se comportan como supresores tumorales.

El hecho de que tanto el factor HNF1B y OC1 (*HNF6*) se expresen en el intestino anterior nos permite deducir que intervienen en el desarrollo y la maduración de las vías biliares intra- y extrahepáticas.³⁶ Malformaciones de la placa ductal han sido descriptas en niños con mutaciones de cada uno de estos genes. Las patologías descriptas en estos casos son colestasis neonatal, escasa cantidad de

canales biliares interlobulares, canales biliares extrahepáticos anormales, agenesia de la vesícula biliar, necrosis y fibrosis del hígado, y agenesia del páncreas. Estas patologías se manifiestan clínicamente con desarrollo de cirrosis con signos de hipertensión portal, perturbación permanente de las enzimas hepáticas séricas y, en algunos casos, insuficiencia renal asociada. Es interesante remarcar que el producto del gen *OC1 (HNF6)* interactúa con el receptor NOTCH en el desarrollo de las vías biliares intrahepáticas, como sucede con el gen *Jagged1*, cuya mutación es responsable de la escasa cantidad de canales interlobulares, como se observa en los pacientes con síndrome de Alagille.³⁶

ONECUT 1 juega un rol importante en el desarrollo del páncreas endógeno y en las vías biliares. En este sentido, recientemente hemos publicado un paciente con una delección en las secuencias regulatorias de la expresión del gen.³⁷ Este niño presentaba un retraso en el crecimiento intrauterino y desarrollo de diabetes en periodo neonatal. Además, mostraba insuficiencia pancreática exocrina y necesitó remplazo enzimático. El páncreas se encontró hipoplásico a la ecografía, que además demostró una ausencia (agenesia) de la vesícula biliar. Por otra parte, el paciente tenía una sindactilia en los 2.^{dos} y 3.^{ros} dedos de cada pie. A los 13 años, una hemorragia digestiva fue la primera manifestación de una cirrosis e hipertensión portal. La biopsia hepática mostró una cirrosis no inflamatoria, con signos de malformación de la placa ductal. La biopsia renal, realizada por la presencia de nefrocalcinosis y signos de disminución de la filtración glomerular, mostró una atrofia parcial de los túbulos renales, nefropatía intersticial y glomerulopatía quística. Este paciente ilustra perfectamente los órganos afectados por la ausencia de expresión del factor de transcripción HNF6.

Existen causas monogénicas sindrómicas, en las cuales la aparición de una diabetes en el periodo neonatal es acompañada por múltiples otras manifestaciones clínicas, como ocurre en casos de mutaciones del gen *EIF2AK3 (eukaryotic translation initiation factor 2a kinase 3)*, que, en su forma homocigota o heterocigota compuesta, son responsables del síndrome de Wolcott-Rallison. Esta patología heredada de forma autosómica recesiva es caracterizada por una diabetes neonatal permanente, manifestaciones hepáticas (aumento importante de transaminasas y, en algunos pacientes, signos de insuficiencia

hepática aguda), displasia de las epífisis y disfunción renal.

CONCLUSIÓN

Las causas más frecuentes de diabetes en pediatría son la diabetes tipo 1, de origen autoinmune, y, con una incidencia creciente en los últimos años, la diabetes tipo 2, asociada a la malnutrición y sedentarismo con posterior obesidad y desarrollo de MASLD. Las complicaciones hepáticas comprenden, en el primer caso, la hepatitis autoinmune y la hepatopatía glucogénica, esta última relacionada con el mal control de la hiperglucemia. En la diabetes tipo 2, la acumulación importante de triglicéridos en hígado conlleva un mayor riesgo de progresión a cirrosis, insuficiencia hepática y, eventualmente, hepatocarcinoma.

En pacientes con diabetes de origen monogénico, las alteraciones en el desarrollo de la vía biliar y, en algunos casos, en la maduración y función de los hepatocitos pueden ocasionar colestasis crónica y favorecer el desarrollo de cirrosis biliar secundaria.

Estas entidades ponen de manifiesto, una vez más, la importancia del trabajo interdisciplinario, tanto para establecer un diagnóstico diferencial oportuno como para implementar un tratamiento individualizado, considerando las características de cada paciente y los efectos adversos potenciales de las distintas estrategias terapéuticas. ■

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S27-49. doi:10.2337/dc26-S002.
2. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: World Health Organization; 2006. [Consulta: 9 de Agosto de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia>
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
5. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835,ix. doi:10.1016/j.mcna.2004.04.013.
6. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339-50. doi:10.1056/NEJMr0906948.

7. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet.* 2011;12(11):781-92. doi:10.1038/nrg3069.
8. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345(13):971-80. doi:10.1056/NEJMra002168.
9. Ghanem SS, Al-Barazeni T, Badi R, Abdelalim EM. Bridging pancreatic and hepatic development: overlapping genes and their role in diabetes. *Cell Mol Biol Lett.* 2025;30(1):113. doi:10.1186/s11658-025-00790-y.
10. Imtiaz KE, Healy C, Sharif S, Drake I, Awan F, Riley J, et al. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes: an underrecognized condition. *Diabetes Care.* 2013;36(1):e6-7. doi:10.2337/dc12-1134.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2025;83(2):453-501. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.017.
12. Xanthakos SA, Ibrahim SH, Adams K, Kohli R, Sathya P, Sundaram S, et al. AASLD Practice Statement on the evaluation and management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in children. *Hepatology.* 2025;82(5):1352-94. doi:10.1097/HEP.0000000000001368.
13. Sherigar JM, Castro J, Yin YM, Guss D, Mohanty SR. Glycogenic hepatopathy: A narrative review. *World J Hepatol.* 2018;10(2):172-85. doi:10.4254/wjh.v10.i2.172.
14. Mauriac P. Gros ventre, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz Hebdomadaire de Médecine de Bordeaux.* 1930;26:402-10.
15. Oeschger V, Prieto M. Síndrome de Mauriac en Argentina en el siglo XXI. Serie de 5 casos. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(2):e46-9. doi:10.5546/aap.2014.e46.
16. Sweetser S, Kraichely RE. The bright liver of glycogenic hepatopathy. *Hepatology.* 2010;51(2):711-2. doi:10.1002/hep.23402.
17. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):297-306. doi:10.1055/s-0029-1233529.
18. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011;55(1):171-82. doi:10.1016/j.jhep.2010.12.012.
19. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):54-66. doi:10.1056/NEJMra050408.
20. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722. doi:10.1002/hep.31065.
21. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):542-54. doi:10.1038/s41574-023-00853-0.
22. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009;15(5):469-74. doi:10.4158/EP08331.RAR.
23. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med.* 2014;72(2):62-72.
24. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-76. doi:10.1002/hep.22322.
25. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):387-8. doi:10.1038/s41575-020-0316-6.
26. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148(5):852-71. doi:10.1016/j.cell.2012.02.017.
27. Shah AS, Barrientos-Pérez M, Chang N, Fu JF, Hannon TS, Kelsey M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(6):555-83. doi:10.1159/000543033.
28. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5. doi:10.1038/ng.257.
29. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):352-6. doi:10.1038/ng.2901.
30. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-48. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
31. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63(9):1513-21. doi:10.1136/gutjnl-2014-306928.
32. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-34. doi:10.1097/MPG.0000000000001482.
33. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig.* 2022;13(9):1465-71. doi:10.1111/jdi.13860.
34. Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1476-80. doi:10.1210/jc.2003-031552.
35. Pinon M, Gambella A, Giugliano L, Chiadò C, Kalantari S, Bracciamà V, et al. New case of syncytial giant-cell variant of hepatocellular carcinoma in a pediatric patient with HNF1B deficiency: does it fit with the syndrome? *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e001013. doi:10.1136/bmjgast-2022-001013.
36. Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, Cereghini S, Cassiman D, Jacquemin P, et al. The onecut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development.* 2002;129(8):1819-28. doi:10.1242/dev.129.8.1819.
37. Merz S, Senée V, Philippi A, Oswald F, Shaigan M, Führer M, et al. A ONECUT1 regulatory, non-coding region in pancreatic development and diabetes. *Cell Rep.* 2024;43(11):114853. doi:10.1016/j.celrep.2024.114853.