

a cura di Francesco Dotta<sup>1</sup>, Anna Solini<sup>2</sup><sup>1</sup>U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

## Quando la centrale elettrica va in black-out: un caso di diabete mitocondriale

Alex Brocchi, Cristina Bianchi, Stefano Del Prato

Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101g>

### INTRODUZIONE

Il diabete mitocondriale è una rara forma di diabete spesso non considerata e sicuramente sotto-diagnosticata. Esso è parte di un contesto sindromico più ampio, quello delle malattie mitocondriali, delle quali rappresenta la manifestazione endocrinologica più comune. La precocità della diagnosi di diabete e la sua corretta caratterizzazione sono fondamentali per impostare un adeguato programma di follow-up e una terapia che tenga conto delle peculiarità di questi pazienti che si presentano spesso come fragili, per quanto giovani, con importanti comorbidità, maggiormente propensi all'acidosi lattica e allo sviluppo precoce delle complicanze diabetiche (1). FF è una donna di 41 anni, affetta da una grave forma di *Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episode* (MELAS), giunta a visita presso gli ambulatori del nostro Servizio di Diabetologia un mese dopo l'esordio acuto di diabete con coma chetoacidotico. Le linee guida delle principali società di diabetologia non forniscono indicazioni specifiche per l'approccio del paziente con diabete mitocondriale, pertanto, illustreremo l'iter diagnostico-terapeutico adottato alla luce delle limitate evidenze disponibili.

Il diabete mellito è una patologia la cui prevalenza a livello globale sta aumentando a dismisura; dai 463 milioni di adulti affetti stimati nel 2019 si prevede che entro il 2045 il numero totale dei malati raggiungerà una quota

superiore ai 700 milioni (2). La stragrande maggioranza (oltre il 90%) della popolazione diabetica è affetta da diabete di tipo 2, un 5-10% da diabete di tipo 1 con la restante quota residua che include quelle forme di diabete più rare, anche definite dalla classificazione ADA del 2014 come "altre forme di diabete". Tra queste vi è anche il diabete mitocondriale, inserito nelle forme caratterizzate da difetti genetici della beta-cellula. Questa forma rende conto di uno 0,5-2,9% di tutti i casi di diabete mellito e consegue a mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA), di cui la variante m.3243 A→G del gene MT-TL1 è una delle più frequenti (3). Le aumentate possibilità di caratterizzazione genetica offrono pertanto una fattiva possibilità di porre una corretta diagnosi laddove il dubbio diagnostico emerge.

### CASO CLINICO

Nell'agosto 2018 si presentava per la prima volta presso gli ambulatori del Servizio di Diabetologia, accompagnata dai genitori, FF, una donna di 41 anni, ex-insegnante. Circa 20 giorni prima della visita ambulatoriale, FF era stata ricoverata in ambiente ospedaliero per chetoacidosi diabetica, preceduta da polidipsia e poliuria cui era seguita terapia insulinica basal-bolus. In anamnesi patologica remota, i genitori di FF riferivano una diagnosi di MELAS posta dopo un episodio simil-ictale insorto nel maggio 2017 seguito da un decadimento rapidamente

**Tabella 1** ◆ **Principali parametri ematochimici**

ESAME	RANGE DI RIFERIMENTO	MAGGIO 2017	AGOSTO 2018	DICEMBRE 2018	SETTEMBRE 2019	SETTEMBRE 2020
Glicemia (mg/dL)	74-109	102	140	84	109	79
Emoglobina glicata (%)	4.0-5.6	5.8	10.4	5.5	6.4	5.5
Anti GAD-Ab (U/mL)	<1		0			
Anti IA2-Ab (U/mL)	<1		0			
C-peptide (ng/mL)			0.68	1.44		
Ac. Lattico (mg/dL)	4.5-19.8	23.7	14.3	22	21.1	18.1

progressivo delle funzioni cognitive. Riferivano, inoltre, una storia di emicrania senza aura in trattamento con FANS al bisogno e la presenza all'ECG di anomalie diffuse della ripolarizzazione ventricolare, in assenza di patologia cardiovascolare sottostante. FF presentava familiarità positiva per diabete nel ramo materno, ma negativa per ipoacusia, malattie cardiovascolari o neurologiche.

**Decorso clinico.** Al momento della prima visita ambulatoriale, FF si presentava collaborante, ma scarsamente orientata. Per quanto disponibile al colloquio, nel corso della visita non appariva autonoma, né in grado di gestire la terapia. Al momento della visita, la paziente presentava un BMI di 18.8 kg/m<sup>2</sup> e seguiva la terapia insulinica consigliata al momento della dimissione (insulina aspart 6 UI prima di colazione, 8 UI prima di pranzo e 6 UI prima di cena e insulina glargine 16 UI alle ore 22). Il controllo glicemico era scadente (HbA<sub>1c</sub> 90 mmol/mol - 10.4%), ma i profili glicemici registrati a domicilio documentavano sporadici episodi di ipoglicemia lieve prevalentemente post-prandiale. Venivano pertanto ridotte le unità di analogo rapido dell'insulina ai pasti e si programmava una ricerca di autoanticorpi anti-GAD e anti-IA<sub>2</sub>, che risultava negativa mentre erano ridotti i livelli basali di C-peptide (0.68 ng/ml) (Tab. 1).

Alla rivalutazione successiva, nel dicembre 2018, il controllo glicemico era nettamente migliorato con normalizzazione dei livelli HbA<sub>1c</sub> (37 mmol/mol - 5.5%) e un concomitante miglioramento della secrezione residua pancreatica (C-peptide basale: 1.44 ng/ml). Data la difficoltà di gestione di una terapia insulinica multi-iniettiva, la non completa accettazione da parte della paziente e la buona funzione residua beta-pancreatica veniva sospesa la terapia insulinica basal-bolus per introdurre un'associazione fissa di insulina degludec e liraglutide iniziando con 16 dosi unitarie die e fornendo nel contempo ai genitori di FF uno schema per la titolazione del farmaco.

I controlli successivi venivano svolti con i soli genitori in quanto il quadro cognitivo di FF si era ulteriormente deteriorato fino a una compromissione tale da non consentire gli adempimenti delle funzioni quotidiane e un'autonomia decisionale. Nel settembre 2020 si prendeva visione dell'ultima RM dell'encefalo che mostrava la presenza di accentuati fenomeni involutivi a carico della corteccia cerebrale, in particolare nelle aree precedentemente interessate dagli episodi simil-ictali, oltre a calcificazioni ai nuclei della base. Il controllo glicemico continuava ad essere ottimale (HbA<sub>1c</sub> 37 mmol/mol - 5.5%), con frequenti valori a digiuno <90 mg/dL all'automonitoraggio domiciliare nonostante la progressiva riduzione del dosaggio dell'associazione fissa di insulina degludec e liraglutide fino a 10 dosi unitarie die. Pertanto, anche in funzione di un'ulteriore semplificazione della terapia, veniva sospesa la terapia iniettiva e intrapreso trattamento con inibitore della DPP4 (sitagliptin, 100 mg die) con la raccomandazione di proseguire il monitoraggio glicemico domiciliare. All'ultimo controllo (eseguito in telemedicina nel gennaio 2021), si registravano valori glicemici a domicilio compresi, nell'intero arco delle 24 ore, tra 92 e 124 mg/dL in assenza di episodi di ipoglicemia. Non disponibile era invece un valore di HbA<sub>1c</sub> per l'insofferenza di FF ai prelievi ematici. In ogni caso, è stata confermata la terapia con sitagliptin.

## DISCUSSIONE

La MELAS è una delle malattie mitocondriali a trasmissione materna più frequenti, con una prevalenza stimata tra 0,2 e 16:100'000 adulti. La mutazione del mtDNA più spesso associata è la m.3243A→G del gene MT-TL1, presente in circa l'80% dei pazienti affetti. Tale mutazione determina una *loss of function* del gene con conseguente produzione di un tRNA della leucina non funzionante che comporta un'alterazione della funzione mitocondriale. Dal punto di vista fisiopatologico, i meccanismi che por-

tano allo sviluppo della MELAS non sono completamente chiariti. Di certo la patogenesi è complessa e prevede una concomitanza di difetti della produzione di energia, deficit di ossido nitrico e micro-angiopatia. La MELAS è una sindrome multiorgano che colpisce principalmente il sistema nervoso (con episodi simil-ictali, demenza, cefalea, emiparesi, epilessia e ipoacusia), ma le cui manifestazioni possono verificarsi a livello sistemico. Tra le manifestazioni non neurologiche più frequenti ricordiamo l'intolleranza allo sforzo, i disturbi gastrointestinali, il diabete, il ritardo della crescita e le alterazioni della conduzione intracardiaca. Un'altra caratteristica della MELAS è l'ampia eterogeneità fenotipica: pazienti carrier della stessa mutazione possono presentare manifestazioni di malattia diverse e di diversa gravità. Infatti, sebbene con un meccanismo ancora non completamente chiarito, sembra che un ruolo importante sia giocato dall'eteroplasmia (ossia il rapporto tra mtDNA mutato e mtDNA cellulare totale): a tassi maggiori di eteroplasmia corrisponderebbero manifestazioni di malattia più gravi. Peraltro, la sola presenza della mutazione non è condizione sufficiente a sviluppare la sindrome e un 20% dei portatori della mutazione è asintomatico. La m.3243A→G si associa a quadri molto eterogenei che possono andare dal diabete isolato a forme sistemiche come la MELAS. La curva dell'età di presentazione della sindrome ha un andamento bimodale con due picchi, uno più alto intorno ai 10 e l'altro, più basso, intorno ai 30 anni; le forme a esordio giovanile sono quelle che presentano un andamento più grave, con una progressione più rapida e una prognosi peggiore rispetto alle forme dell'adulto. Comunque, la MELAS rimane, a tutte le età, una sindrome invalidante, la cui prognosi è infausta e strettamente legata allo sviluppo delle complicanze, in particolare agli esiti degli eventi simil-ictali in cui il danno ischemico può lasciare cicatrici permanenti a carico dell'encefalo. Il trattamento della MELAS, dato il suo coinvolgimento sistemico, richiede un approccio multidisciplinare e, ad oggi, le cure sono per lo più rivolte alla gestione del sintomo. È consigliabile che i pazienti siano seguiti in centri specializzati (4). Sebbene non esistano terapie specifiche, numerose evidenze suggeriscono un trattamento integrativo con aminoacidi donatori di ossido nitrico (in particolare arginina e citrullina), coenzima Q10 e riboflavina (vitamina B2). Le altre manifestazioni vengono trattate indipendentemente dall'origine mitocondriale impiegando

con massima cautela farmaci che possano esercitare un effetto deleterio sul metabolismo mitocondriale tra cui: acido valproico, aminoglicosidi, paracetamolo e metformina. Indispensabile è l'astensione dal consumo di alcolici e la cessazione del fumo (1).

Oltre il 25% dei pazienti affetti da MELAS presenta diabete; nei portatori della m.3243A→G l'età media all'esordio è di 38 anni e la comparsa della malattia può sia precedere che seguire la diagnosi di MELAS. La fisiopatologia del diabete mitocondriale è complessa: a lungo il deficit secretorio beta cellulare è stato ritenuto come il principale meccanismo sottostante, tuttavia questi pazienti presentano anche un'aumentata insulino-resistenza (epatica e periferica) e un ridotto consumo di glucosio periferico rispetto a soggetti con diabete di tipo 2. All'esordio circa il 13% dei pazienti richiede un trattamento insulinico e nel restante 87% dei casi la progressione ad una insulino-dipendenza è più rapida rispetto al diabete di tipo 2 (3).

I pazienti con diabete mitocondriale hanno un BMI minore rispetto ai controlli affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2, possono presentare comorbidità neurologiche (più comunemente epilessia, cefalea e ipoacusia), familiarità per diabete lungo il ramo materno, non presentano anticorpi anti-GAD o anti-IA2 e tendono a sviluppare più precocemente le complicanze di malattia come cardiopatia, retinopatia e insufficienza renale. Un'attenta anamnesi che tenga conto di queste caratteristiche peculiari, ma non specifiche, dei pazienti con diabete mitocondriale può instillare il dubbio di questa forma di diabete. La diagnosi di certezza comunque è data dal risultato della ricerca della mutazione del mtDNA su cellule del sedimento urinario o su linfociti da sangue periferico (3).

Trattandosi di una forma rara e spesso ignorata, le linee-guida non forniscono indicazioni mirate riguardo alla terapia. Tuttavia, date le significative peculiarità (sia per quanto riguarda la fisiopatologia che l'andamento di malattia) e la fragilità dei soggetti colpiti (affetti da demenza precoce con necessità di supporto personale), una riflessione sulle possibili strategie terapeutiche è doverosa. Il trattamento del diabete mitocondriale dovrebbe essere personalizzato e adattato alle caratteristiche e alle eventuali co-morbilità del paziente, tenendo conto della condizione personale e familiare (Tab. 2).

Dieta e un'attività fisica non strenua per ridurre il rischio di acidosi lattica possono anche essere sufficienti a ottenere un controllo glicometabolico soddisfacente nei

**Tabella 2** ◆ Farmaci anti-iperglicemizzanti: pro e contro del loro impiego nel diabete mellito mitocondriale

FARMACI	POSSIBILI VANTAGGI	POSSIBILI CONTROINDICAZIONI
Metformina	Basso costo	Rischio di acidosi lattica Insufficienza renale acuta
Sulfaniluree	Maggiore esperienza Potenza anti-iperglicemizzante	Rischio di ipoglicemia Esaurimento beta-cellulare Rischio cardiovascolare
Pioglitazone	↓ Insulino-resistenza	Possibile acidosi lattica
DPP4-i	Sicurezza e semplicità d'uso Maneggevolezza	
GLP1-RAS	Cardioprotezione Potenza anti-iperglicemizzante	Calo ponderale Effetti gastrointestinali
SGLT2-i	Nefroprotezione ↓ Pressione arteriosa	Chetoacidosi euglicemica Calo ponderale
Insulina	Potenza anti-iperglicemizzante Necessaria se insulino-dipendenza	Ipoglicemia Scarsa maneggevolezza

pazienti più complianti, ma in molti casi è necessario ricorrere alla terapia farmacologica (5).

Le sulfaniluree sono considerate ancora la prima linea nel trattamento del diabete mitocondriale non insulino-dipendente. Tuttavia, le preoccupazioni riguardo al precoce esaurimento beta-cellulare (rischio già di per sé aumentato nel diabete mitocondriale) e il pericolo di sviluppare ipoglicemie anche gravi in pazienti fragili e con multiple co-morbilità ne stanno ridimensionando il ruolo, parallelamente all'acquisizione di esperienza clinica con le nuove classi farmacologiche (3).

La metformina è il farmaco anti-iperglicemizzante orale di prima linea nel trattamento del DMT2, tradizionalmente considerato non adatto per il diabete mitocondriale data la predisposizione di questi soggetti al rischio di acidosi lattica. Tuttavia l'incidenza di questo temibile effetto avverso (<10 casi su 100.000 pazienti/anno) e la recente revisione, relativamente al suo uso in soggetti con insufficienza renale, hanno portato alcuni autori a riconsiderare l'uso (6) per il diabete mitocondriale e in letteratura sono già disponibili alcune esperienze positive in assenza di eventi avversi (7). Tuttavia, data la casistica limitata, è consigliabile procedere con cautela evitando di somministrare metformina a soggetti con insufficienza renale acuta o con elevazione della lattacidemia (8).

Tra i farmaci anti-iperglicemizzanti il pioglitazone è quello con maggior efficacia sull'insulino-resistenza, uno dei principali meccanismi fisiopatologici del diabete

mitocondriale. Peraltro, ad oggi non ci sono evidenze cliniche relative all'impiego di questo farmaco nel paziente con diabete mitocondriale. Anche per questa molecola è stato ipotizzato un possibile aumento dell'acido lattico secondario a una riduzione dell'*uptake* mitocondriale di piruvato. Le poche osservazioni cliniche non sembrano sostenere questa ipotesi e in un recente studio pre-clinico a seguito dell'esposizione a una combinazione di pioglitazone e desossiribonucleosidi (dNS) si è osservato un aumento del consumo di ossigeno mitocondriale in un clone cellulare con un'eteroplasmia del 90% per la mutazione del mtDNA m.3243A→G (9).

Gli inibitori della DPP4 (DPP4-i) sono una classe di farmaci ampiamente utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 2. Il loro successo è favorito dalla tollerabilità ed efficacia, dalla facilità di somministrazione e dalla loro sicurezza anche in pazienti con insufficienza renale cronica. Studi condotti su modelli animali suggerirebbero un effetto protettivo di questi farmaci sul metabolismo mitocondriale a livello di miocardio o di sistema nervoso (10-11). In letteratura sono presenti report relativi all'impiego dei DPP4-i con indicazione di una buona efficacia clinica (12).

Gli agonisti del recettore del GLP1 (GLP1-RA) sono tra i farmaci anti-iperglicemizzanti più promettenti, in particolare per il profilo di cardioprotezione che potrebbe trovare un'indicazione anche nei pazienti con diabete mitocondriale, visto l'aumentato rischio cardiovascolare che

**Tabella 3** ♦ **Farmaci anti-iperglicemizzanti: pro e contro del loro impiego nel diabete mellito mitocondriale**

	<b>TIPO 1</b>	<b>TIPO 2</b>	<b>MITOCONDRIALE</b>
Esordio	Brusco	Lento	Variabile
Sintomatologia all'esordio	Presente	Assente	Variabile
Chetoacidosi	Presente	Assente	Possibile
Peso corporeo	Normopeso o sottopeso	Sovrappeso o obesità	Normopeso o sottopeso
Età all'insorgenza	Solitamente <30 anni	Solitamente >30 anni	35-40 anni
Familiarità	Modesta	Importante	Ramo materno
Autoimmunità	Presente	Assente	Assente
Secrezione insulinica	↓ o ↓↓	Normale o ↑	Normale o ↓
Terapia	Insulina	Dieta, anti-iperglicemizzanti non insulinici	Da definire

caratterizza questa forma di diabete. Tuttavia, soprattutto all'inizio della terapia, i GLP1-RA possono associarsi a eventi avversi gastrointestinali, quali nausea e vomito, che potrebbero mascherare le manifestazioni gastrointestinali associate ad alcune forme di malattie mitocondriali. Inoltre il calo ponderale indotto da questi farmaci potrebbe rappresentare un effetto non desiderato in una popolazione di pazienti solitamente normo- o addirittura sotto-peso.

I pazienti con diabete mitocondriale presentano anche un aumentato rischio di complicanze nefrovascolari suggerendo una potenziale indicazione all'uso degli SGLT2-i dato il loro effetto nefro-protettivo. Inoltre, studi preclinici hanno mostrato un miglioramento della funzione mitocondriale anche a livello del tessuto cardiaco e nervoso (13-14). Peraltro, il rischio di una chetoacidosi euglicemica dovrebbe essere attentamente considerato in questi pazienti. Pertanto, gli SGLT2i dovrebbero essere usati con particolare cautela in quei pazienti che abbiano già presentato in passato un episodio di acidosi, in cui si ravveda un precoce esaurimento della riserva beta-cellulare o che siano a rischio di deplezione volemica.

Il trattamento insulinico resta invece sempre valido quando le altre classi di farmaci non siano tollerate o siano controindicate e diviene obbligatorio nel momento in cui si evidenzia una carenza insulinica grave (15).

## CONCLUSIONI

La corretta diagnosi differenziale è un momento cruciale nella storia della malattia diabetica: inserire il pazien-

te nella giusta categoria nosologica non consente solo di poter scegliere la terapia più idonea, ma anche definire l'iter clinico-diagnostico più appropriato. Il paziente affetto da diabete mitocondriale, rispetto alle persone con diabete di tipo 2, ha un maggior rischio di progredire verso l'insulino-dipendenza, di sviluppare le complicanze croniche oltre alle varie condizioni cliniche associate alla mutazione genetica (3). Da questo punto di vista le correnti linee-guida non forniscono un particolare aiuto mentre sarebbe utile integrare gli algoritmi per la diagnosi del diabete includendo, in modo più dettagliato, anche la forma mitocondriale dato che i pazienti affetti spesso presentano caratteristiche peculiari che potrebbero semplificarne il riconoscimento come l'età media all'esordio (circa 38 anni per le forme associate alla m.3243A→G), una familiarità per diabete lungo il ramo materno, un BMI ridotto e possibili manifestazioni associate come ipoacusia, storia di cefalea o epilessia, bassa statura rispetto al target genitoriale (Tab. 3). Le malattie mitocondriali si diagnosticano mediante il riscontro di mutazioni specifiche in cellule del sedimento urinario, pertanto in una maniera non invasiva, routinaria e disponibile nei principali Centri. Visto il basso numero dei casi identificati, le indicazioni sulla diagnosi, il follow-up e la cura del diabete mitocondriale derivano principalmente da report o piccole serie di casi. In ogni caso quello che pare essenziale è la necessità di un trattamento integrato che coinvolga il neurologo, il cardiologo e il diabetologo. Va inoltre sottolineato che una precoce diagnosi corretta può contribuire a identificare e trattare sul nascere l'insorgenza di alcune manifestazioni: la paziente giunta alla nostra

osservazione già all'esordio del quadro neurologico (maggio 2017) presentava valori di HbA<sub>1c</sub> alterati e non attesi in una persona di giovane età, in buone condizioni fisiche e in normopeso. Il riconoscimento precoce dell'alterazione glucidica avrebbe potuto permettere l'implementazione almeno di uno stretto follow-up che avrebbe potuto evitare l'esordio acuto con cheto-acidosi. Di contro, la comparsa del diabete può precedere l'insorgenza delle manifestazioni neurologiche, pertanto identificare in un paziente diabetico la mutazione mitocondriale consentirebbe l'avvio precoce di una terapia tesa a ritardare la comparsa di altre manifestazioni sistemiche. Per quanto riguarda la terapia del diabete mitocondriale, in questo caso è stata fatta la scelta di trattare la paziente con l'associazione di insulina degludec e liraglutide per una serie di motivi: dato l'esordio con chetoacidosi, la totale sospensione della terapia con insulina appariva imprudente, per quanto i discreti livelli di C-peptide basale dopo ottimizzazione del controllo glicemico suggerissero una discreta riserva funzionale pancreatica; la possibilità di sfruttare gli effetti positivi dei GLP1-RA in termini di neuro-, nefro- e cardio-protezione con possibile miglioramento del metabolismo mitocondriale; utilizzare un basso dosaggio di liraglutide, riducendo così al minimo i potenziali disturbi gastrointestinali e un basso dosaggio di insulina basale contenendo il rischio di ipoglicemie. In un secondo momento, in relazione al peggioramento del quadro neurologico della paziente e alla luce dei profili glicemici domiciliari che mostravano una glicemia al risveglio spesso ai limiti inferiori del range desiderato (90-110 mg/dl) associati a HbA<sub>1c</sub> di 5,5%, è stato deciso di sospendere tale terapia introducendo un DPP4-i, semplificando la terapia, ma garantendo la persistenza di un buon controllo e un basso rischio di ipoglicemie. Per quanto crescenti evidenze suggeriscano un ruolo preponderante delle nuove classi di farmaci per il trattamento del diabete mellito mitocondriale, sono necessarie valutazioni su casistiche più ampie e follow-up più lunghi per identificare la migliore strategia terapeutica, tenendo conto anche delle varie sfaccettature fisiopatologiche che si associano al diabete mitocondriale e che rendono tali pazienti più o meno fragili e talvolta singolari. Affinché ciò sia attuabile è però doveroso e necessario identificare tempestivamente i pazienti con diabete mitocondriale.

## BIBLIOGRAFIA

1. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 116(1-2): 4-12, 2015.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107843, 2019.
3. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 379(1-2): 2-11, 2017.
4. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 19: 1380, 2017.
5. Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, et al. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and syndromic diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 19: 35-52, 2018.
6. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 65(2): 20-29, 2016.
7. Hannah-Shmouni F, Sirrs SM, Mattman A. Metformin Therapy and Lactate Levels in Adult Patients with Melas and Diabetes Mellitus: Glucose Metabolism. *Endocrine Society's 96<sup>th</sup> Annual Meeting and Expo*, June, 2014.
8. Whittaker RG, Schaefer AM, McFarland R, et al. Prevalence and progression of diabetes in mitochondrial disease. *Diabetologia* 50: 2085-2089, 2007.
9. Burgin HJ, Lopez Sanchez MIG, Smith CM, et al. Pioglitazone and Deoxyribonucleoside Combination Treatment Increases Mitochondrial Respiratory Capacity in m.3243A>G MELAS Cybrid Cells. *Int J Mol Sci* 21(6): 2139, 2020.
10. Zhang X, Zhang Z, Yang Y, et al. Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits. *Cardiovasc Diabetol* 17: 160, 2018.
11. Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J Endocrinol* 218: 1-11, 2013.
12. Cosentino C, Contento M, Paganini M, et al. Therapeutic options in a patient with MELAS and diabetes melli-

- tus: follow-up after 6 months of treatment. *Acta Diabetol* 56: 1231-1233, 2019.
13. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol* 17: 144, 2018.
  14. Hayden MR, Grant DC, Aroor AR, DeMarco VG. Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse. *Brain Sciences* 9(3): 57, 2019.
  15. Yeung RO, AlJundi M, Gubbi S, et al. Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies. *Journal of Diabetes and its Complications* 35: 107584, 2021.