RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2026 – mitoNET

Mitochondrial diabetes mellitus: real world insights from the GENOMIT registry-a multinational, longitudinal cohort study

EBioMedicine. 2026 Sep;131:106458. *>>PubMed-Link<<*

Luisa Semmler, Boriana Büchner, Cornelia Kornblum, Marcus Deschauer, Saskia Wortmann, Chiara La Morgia, Serenella Servidei, Peter Freisinger, Alexander Mensch, Markus Schuelke, Holger Prokisch, Michelangelo Mancuso, Costanza Lamperti, Thomas Klopstock; GENOMIT study group

---

Mitochondrialer Diabetes mellitus (mDM) ist das häufigste endokrine Symptom bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen (MD). Kohorten-Studien zum natürlichen Verlauf, zu Risikofaktoren und zu therapeutischen Möglichkeiten fehlen jedoch. Ziel der vorliegenden Studie war es daher mDM in einer großen Kohorte von 2,399 Patienten mit genetisch gesicherter MD zu charakterisieren.

Insgesamt waren 281 Personen von mDM betroffen (12%), 31 hatten eine gestörte Glukosetoleranz und 23 einen transienten Diabetes mellitus. mDM trat insgesamt bei 31 verschiedenen Genotypen auf. Am höchsten war die Prävalenz bei Patienten mit der m.3243A>G Variante (177/360, 49%). Im Cox-Modell war nur diese Variante mit einem deutlich erhöhten Risiko für mDM verbunden (HR 10.3; 95% CI: 5.2-20.4, p<0.0001), während die singuläre Deletion und multiple mtDNA Deletionen, primäre LHON-Varianten, Geschlecht, BMI, Ethnie, Rauchen, Hypertonie und Dyslipidämie keinen signifikanten Zusammenhang zeigten. Innerhalb der m.3243A>G-Gruppe erhöhten höheres Alter und eine höhere Heteroplasmie im Blut die Wahrscheinlichkeit für mDM. Bei diesen Trägern lag das mediane Alter bei Diabetesbeginn bei 47.7 Jahren, im Durchschnitt etwa 7.5 Jahre nach Beginn der MD.

Bei Patienten mit der m.3243A>G Variante war mDM mit Polyneuropathie und Retinopathie assoziiert, nicht aber mit Nephropathie; zudem lag mDM häufiger zusammen mit Hypertonie und Dyslipidämie (jedoch nur erstere statistisch signifikant) vor. Die Therapie des mDM erfolgte bei etwa der Hälfte der Patienten mit Insulin, 40% erhielten orale oder s.c. (non-Insulin) Antidiabetika, 15% beides. Metformin war das am häufigsten eingesetzte orale Antidiabetikum; 8 setzten es ab, aber nur bei einer Person waren Nebenwirkungen dokumentiert. Der mediane HbA1c-Wert lag bei 7.0% und die Langzeitwerte blieben mit 6.9-7.5% relativ stabil. In einem angeschlossenen Review der Literatur (27 Publikationen) fanden sich 7 Berichte über 13 Patienten mit mDM, die im Zusammenhang mit der Metformin Einnahme neurologische Ereignisse erlitten, allen voran schlaganfall-ähnliche Episoden bei m.3243A>G Patienten. Jedoch gab es auch konträre Publikationen mit insgesamt 14 Patienten, die trotz langjähriger Metformin-Einnahme, teils über Jahrzehnte, von keinen Nebenwirkungen berichteten.

Zusammenfassend ist mDM bei Patienten mit MD häufig und das individuelle Risiko ist stark Genotyp-abhängig. Manifestationsalter, Insulinbedarf und Komorbiditätsprofil unterscheiden sich sowohl von Typ-1-, als auch Typ-2-Diabetes mellitus. Die Daten rechtfertigen keine pauschale Kontraindikation für Metformin in dieser Patientenkohorte, wenngleich dennoch zu Vorsicht geraten ist; randomisierte Therapiestudien sind nötig.

Autor/innen: Dr. Luisa Semmler; Prof. Thomas Klopstock
Kontakt: luisa.semmler@tum.de; thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2026 – mitoNET

Mitochondrial diabetes mellitus: real world insights from the GENOMIT registry-a multinational, longitudinal cohort study

EBioMedicine. 2026 Sep;131:106458. *>>PubMed-Link<<*

Luisa Semmler, Boriana Büchner, Cornelia Kornblum, Marcus Deschauer, Saskia Wortmann, Chiara La Morgia, Serenella Servidei, Peter Freisinger, Alexander Mensch, Markus Schuelke, Holger Prokisch, Michelangelo Mancuso, Costanza Lamperti, Thomas Klopstock; GENOMIT study group

---

Mitochondrial diabetes mellitus (mDM) is the most common endocrine symptom in patients with mitochondrial diseases (MD). However, cohort studies on the natural course, risk factors and therapeutic options are lacking. The aim of the present study was therefore to characterize mDM in a large cohort of 2,399 patients with genetically confirmed MD.

In total, 281 individuals were affected by mDM (12%), 31 had impaired glucose tolerance and 23 had transient diabetes mellitus. Overall, mDM occurred in 31 different genotypes. The prevalence was highest in patients with the m.3243A>G variant (177/360, 49%). In the Cox model, only this variant was associated with a markedly increased risk of mDM (HR 10.3; 95% CI: 5.2-20.4, p<0.0001), whereas single and multiple mtDNA deletions, primary LHON variants, sex, BMI, ethnicity, smoking, hypertension and dyslipidemia showed no significant association. Within the m.3243A>G group, older age and higher blood heteroplasmy increased the likelihood of mDM. In these carriers, the median age at diabetes onset was 47.7 years, on average about 7.5 years after the onset of MD.

In patients with the m.3243A>G variant, mDM was associated with polyneuropathy and retinopathy, but not with nephropathy; in addition, mDM occurred more frequently together with hypertension and dyslipidemia (although only the former was statistically significant). About half of the patients with mDM were treated with insulin, 40% received oral or s.c. (non-insulin) antidiabetic drugs; 8 patients discontinued it, but side effects were documented in only one person. The median HbA1c was 7.0%, and long-term values remained relatively stable at 6.9-7.5%. In an accompanying literature review (27 publications), 7 reports were found describing 13 patients with mDM who suffered neurological events in connection with metformin use, above all stroke-like episodes in m.3243A>G patients. However, there were also contrary publications describing a total of 14 patients who reported no adverse effects despite long-term metformin use, in some cases over decades.

In summary, mDM is common in patients with MD, and the individual risk is strongly genotype dependent. Age at onset, insulin requirements and comorbidity profile differ from both type 1 and type 2 diabetes mellitus. The data do not justify a blanket contraindication of metformin in this patient cohort, although caution is nevertheless advised; randomized therapeutic trials are needed.

Authors: Dr. Luisa Semmler; Prof. Thomas Klopstock
Contact: luisa.semmler@tum.de; thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de