

Physiopathologie du diabète

Mathie Tenenbaum¹, Amélie Bonnefond², Philippe Froguel², Amar Abderrahmani^{2,*}

1 Univ. Lille, CNRS, Institut Pasteur de Lille, UMR 8199 - EGID, F-59000 Lille, France.

2 Department of Medicine, Section of Genomics and Common Disease, Imperial College London, United Kingdom.

*Auteur correspondant : amar.abderrahmani@univ-lille2.fr (A. Abderrahmani).



© GAROIPHANIE

RÉSUMÉ

Le diabète est défini par une hyperglycémie survenant lorsque la quantité d'insuline plasmatique n'est plus suffisamment produite et/ou assez active par rapport aux besoins de l'organisme. La physiopathologie à l'origine de cette carence, complexe et hétérogène, permet de distinguer différents types de diabète: le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel. Outre les facteurs génétiques et environnementaux, les travaux de recherche révèlent désormais l'importance de l'épigénétique, de la fonction intestinale et du microbiote comme des acteurs clés dans le développement des différents types de diabète.

MOTS CLÉS

- diabète
- épigénétique
- génétique
- microbiote

KEY WORDS

- diabetes
- epigenetic
- genetics
- microbiota

ABSTRACT

Pathophysiological mechanisms of diabetes

Diabetes is defined by hyperglycemia. The disease develops when insulin production does not meet the insulin demand from the body. The pathophysiological mechanisms that account for the beta-cell demise is complex and heterogenous among the different types of diabetes including type 1 diabetes, type 2 diabetes and gestational diabetes. Beside of genetic and environmental factors, many studies have unveiled the key role of epigenetics, gut microbiota and intestine permeability in the development of the different types of diabetes.



Dossier scientifique

Les marqueurs des complications des diabètes

Introduction

Le diabète est défini par une élévation de la glycémie à jeun au-delà de 7 mmol/L (1,26 g/L). Le diagnostic clinique de l'hyperglycémie est réalisé par la mesure de la glycémie plasmatique, mesurée soit à jeun et/ou au hasard à un moment quelconque de la journée et/ou lors d'une charge orale de glucose (**figure 1**). Depuis 2009, l'HbA_{1c} qui était considérée exclusivement comme un élément de surveillance du diabète, s'est ajoutée comme un critère supplémentaire dans le diagnostic du diabète. L'hyperglycémie est associée avec un nombre considérable de risques de complications, telles que les maladies cardiovasculaires, réduisant ainsi l'espérance de vie. En 2012, le nombre de décès imputés au diabète a été estimé à près de 1 million et demi dans le monde, faisant de cette maladie l'une des 15 pathologies les plus mortelles dans le monde. En France, tout âge confondu, la mortalité causée par le diabète représente 2% de la totalité des décès répertoriés. Selon les prédictions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en raison de sa prévalence croissante, le diabète pourrait être classé comme la septième cause mondiale de décès en 2030 (www.who.int).

Le diabète se développe dans un contexte de carence relative voire absolue en insuline plasmatique, qui peut être précédée et accompagnée d'une perte d'effet de cette même hormone sur les organes cibles devenus insulino-résistants. L'incapacité des cellules bêta pancréatiques à sécréter de l'insuline en réponse au glucose, et/ou la perte progressive du nombre de ces cellules serait à l'origine de cette insulino-pénie relative ou absolue. Ce déclin résulte-

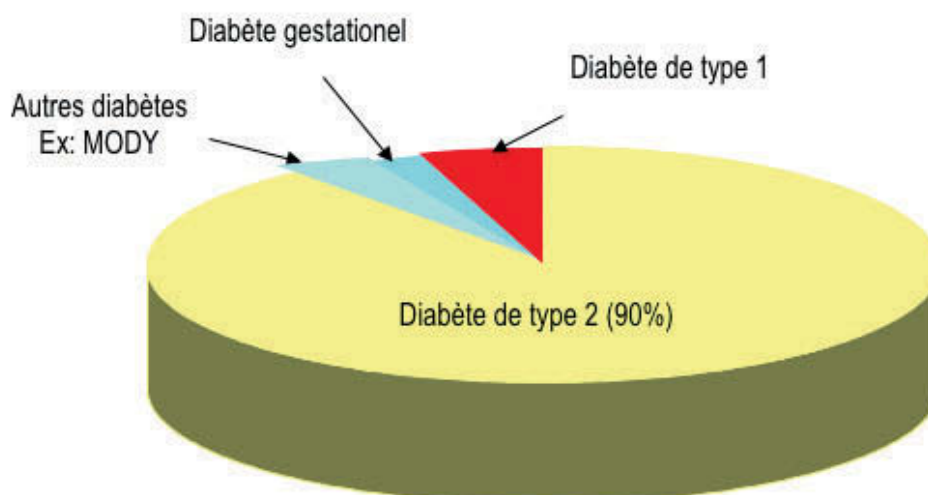
Figure 1. Critères de diagnostic définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (2006).

1	Glucose mesuré à jeun* \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L). * à jeun pendant au moins 8 h.
ou	
2	Symptômes d'hyperglycémie : glucose mesuré après le dernier repas \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Présence de polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée.
ou	
3	Test hyperglycémie 2 heures après ingestion de 75 gr de glucose (dissous dans l'eau) \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
ou	
4	HbA _{1c} \geq 6,5%.

© A. Abderrahmani

rait de la conjonction de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. L'influence de chacun de ces facteurs varie chez les patients diabétiques rendant à ce jour encore complexe la connaissance de la physiopathologie de cette maladie. Néanmoins, sur cette base de physiopathologie hétérogène et multifactorielle, 4 types de diabète ont été définis par l'OMS : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres formes de diabète (**figure 2**).

Figure 2. Classification du diabète selon l'OMS.



© A. Abderrahmani

Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) représente moins de 10% des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulinopénie absolue résultante de la destruction progressive et drastique (> 80%) des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune (figure 3).

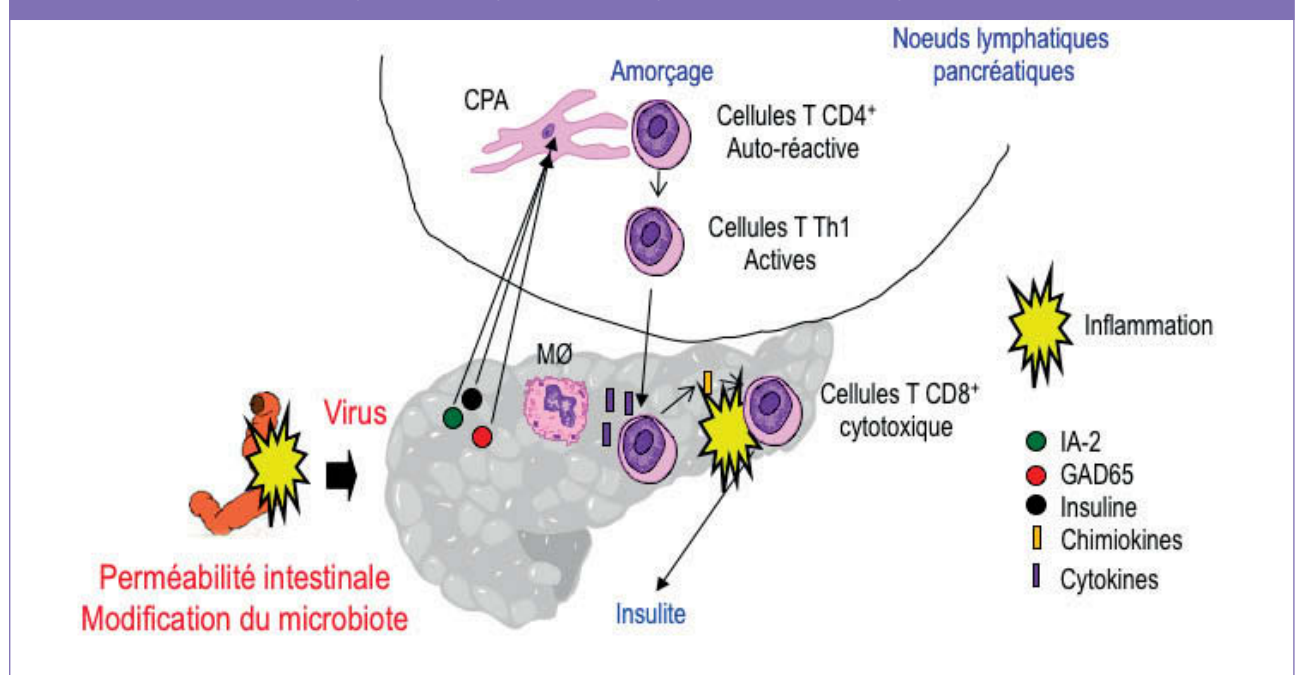
Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique (ex : GAD65, Insuline, IA2) précède la destruction des cellules bêta et l'apparition de la maladie. Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulinopénie. Les facteurs environnementaux jouent un rôle central dans le développement de la maladie, comme le souligne la prévalence annuelle de la maladie (> 3,5%). Les virus, en particulier, les entérovirus comme le Coxsackie B4, comptent parmi les principaux suspects à pouvoir induire le DT1 [1]. Une méta-analyse couvrant plus d'une trentaine d'études indépendantes, conforte l'association entre la présence de ces entérovirus

dans le sérum des patients et les auto-anticorps [2]. Une augmentation de la perméabilité intestinale et le changement de la composition du microbiote intestinal pourraient contribuer à l'infection comme le montrent les nombreuses études réalisées dans des modèles murins de DT1 [3,4].

La diminution de certaines souches de bactéries dans l'intestin pourrait être aussi un facteur déclencheur de la maladie. Cette hypothèse a été émise suite à une étude récente montrant une réduction significative de la bactérie *Akkermansia muciniphila* dans l'intestin des patients et de souris diabétiques [5]. La réintroduction de cette souche retarde considérablement la survenue du diabète chez la souris. Des perturbations de l'alimentation chez l'enfant pourraient provoquer la modification du microbiote, et ainsi contribuer au développement du DT1. En effet, un sevrage précoce, une alimentation trop riche en céréales (riche en gluten), ou une alimentation contaminée par des polluants sont autant de facteurs alimentaires ayant été associés au développement du DT1 [6-8].

Le diabète de type 1 représente moins de 10% des diabètes répertoriés

Figures 3. Physiopathologie du diabète de type 1.



Dans l'histoire de la maladie, la perméabilité intestinale serait augmentée et pourrait favoriser les infections. Cette hyperperméabilité pourrait être la conséquence des modifications du comportement alimentaire. La destruction des cellules bêta par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des noeuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T CD4+ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines, vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules bêta, induisant ainsi l'insulite.



Dossier scientifique

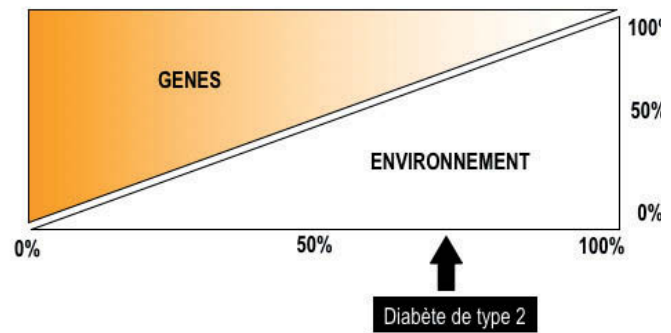
Les marqueurs des complications des diabètes

Le terrain génétique accroît aussi le risque de développer un DTI [9]. Les polymorphismes nucléotidiques (SNP) du DTI les plus connus sont ceux localisés dans les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité [1]. Les porteurs des variations sur ces gènes (HLA-DR3 et HLA-DR4) ont un risque > 20 % de développer ce type de diabète. Ce risque peut être potentialisé par la présence d'autres SNP. Plus de 50 SNP sur plus de 50 gènes différents ont été découverts chez des patients diabétiques [10]. Certains gènes tels que *PTPN22* et *STAT3* codent des protéines impliquées dans la réponse immunitaire. D'autres, comme *HIP14*, *GLIS3* et *TNFAIP3*, jouent un rôle dans le contrôle de la survie de la cellule bêta pancréatique [9, 11, 12]. Des études chez la souris et sur des lignés cellulaires ont montré que ces 3 gènes ont un rôle anti-apoptotique dans la cellule bêta via la signalisation NF- κ B [13, 14]. Outre le processus d'apoptose, les gènes *GLIS3* et *HIP14* sont impliqués dans le développement du pancréas et la sécrétion d'insuline [14, 15].

Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et

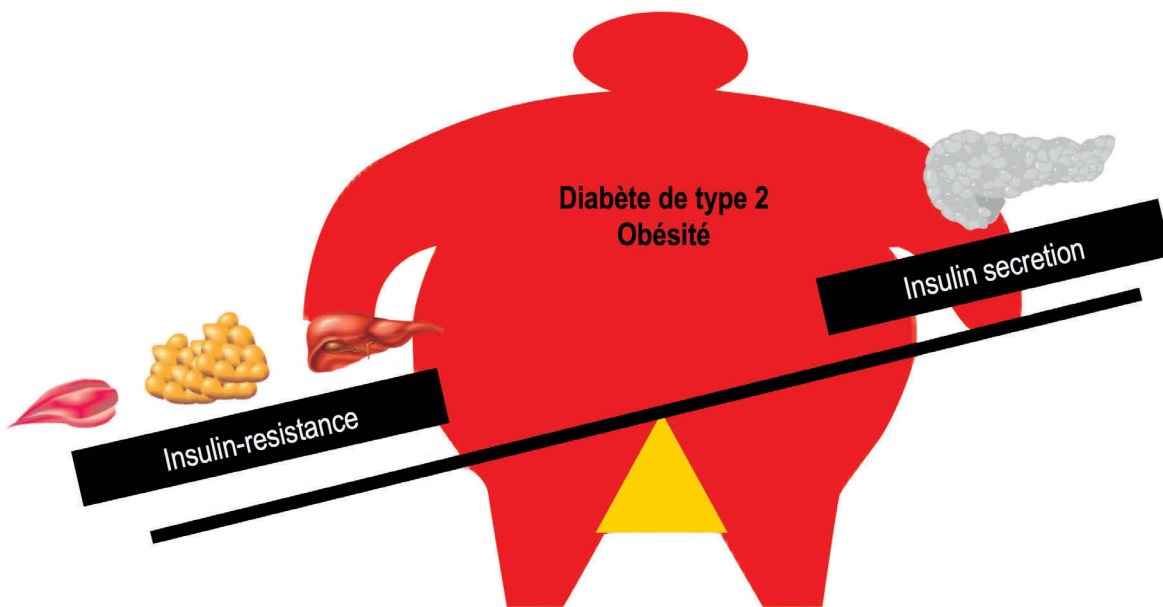
Figure 4. Contribution relative des facteurs génétiques et environnementaux dans le diabète de type 2.



© A. Abderrahmani

environnementaux (figure 4). L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux (figure 5). Cette insulinopénie est

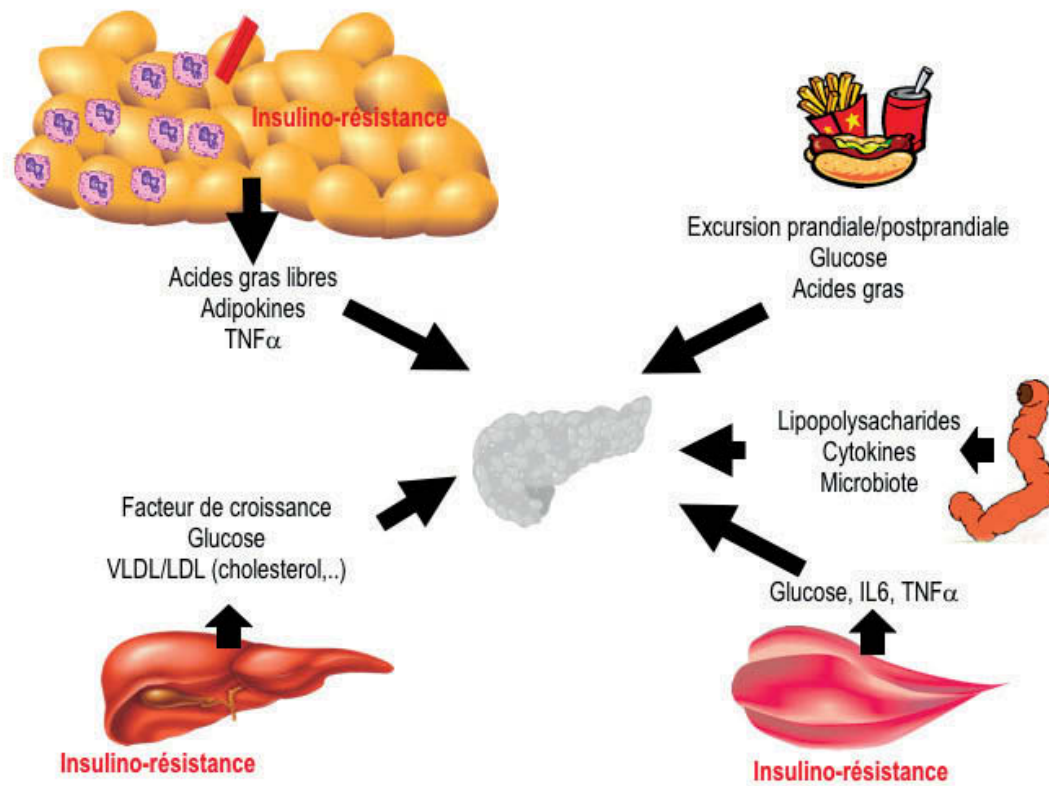
Figure 5. Perturbations métaboliques dans le diabète de type 2.



© A. Abderrahmani

Dans l'obésité, l'hyperglycémie est la conséquence de l'incapacité des cellules beta à produire suffisamment d'insuline pour compenser l'insulino-résistance des organes.

Figure 6. Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2.



Les excursions post-prandiales des nutriments, avec la production de glucose, des acides gras libres, des cytokines, adipokines, cholestérol et facteurs de croissance par les organes insulino-résistants et l'intestin hyperperméable, altèrent la fonction et la survie des cellules bêta pancréatiques.

© A. Abderrahmani

d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. Dans l'histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie [16]. En effet, une réduction de 65% de la masse totale des cellules bêta pancréatiques est associée avec le DT2. Une augmentation de la mort des cellules bêta par apoptose, possiblement associée avec une non- et/ou dé-différentiation des cellules bêta, est une des causes principales de la diminution de cette masse [16,17]. Une diminution de la prolifération et de la néogenèse pourrait aussi contribuer à la perte de la masse bêta pancréatique [18]. Ce dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques pourrait être favorisé par des facteurs génétiques. En effet, l'hérédité du DT2 a été estimée à plus de 40%. Les études d'association pangénomiques ont révélé de nombreux gènes de susceptibilité du DT2 (> 100), dont la majorité d'entre eux jouent un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules bêta [19,20].

L'excès d'apport lipidique et l'insulino-résistance systémique, associés avec l'obésité, joueraient un rôle clé dans le déclin de la masse et de la fonction des cellules bêta [21] (figure 6). L'inflammation chronique de faible grade, induite par l'hyperlipidémie contribue à aggraver l'insulino-résistance et le rôle diabéto-gène de l'obésité [22]. En effet, l'exposition chronique des tissus insulino-sensibles aux cytokines pro-inflammatoires entraînent une insulino-résistance [23]. De même, les cellules bêta pancréatiques exposées longtemps aux cytokines pro-inflammatoires sont incapables de sécréter de l'insuline en réponse au glucose et finissent par mourir par apoptose [24]. Cette inflammation chronique pourrait aussi être induite par une augmentation de la perméabilité intestinale et un changement de composition du microbiote, aussi observés chez les sujets obèses présentant un DT2 [25]. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'introduction d'une flore intestinale de donneurs minces chez des patients obèses améliore leur sensibilité à l'insuline [26]. Les mécanismes intracellulaires via lesquels l'obésité peut induire le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques ont été en partie identifiés. Au côté de l'activa-



Dossier scientifique

Les marqueurs des complications des diabètes

tion du stress du réticulum endoplasmique qui diminue la capacité des cellules bêta à produire de l'insuline et active l'apoptose [27], l'altération de l'expression de gènes clés du fonctionnement et de la survie des cellules bêta par des mécanismes épigénétiques a été observée [28]. Cette modification de l'expression des gènes pourrait-être la conséquence de modifications du niveau de la méthylation de l'ADN comme le soulignent les études pan-génomiques du méthylome de l'ADN et les analyses systématiques de l'expression des gènes réalisés à partir des îlots de patients diabétiques de type 2 [28].

► Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse. Il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète. Les femmes développant un DG ont un risque plus élevé (x 7) de développer un DT2 [29]. Par ailleurs, les femmes ayant un DG ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement [30]. Les descendants de femmes développant un DG encourent aussi des risques tels que la macrosomie et le développement d'un DT2 [30]. Le DG est en général dépisté au 2^e trimestre de grossesse (entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée ou absence de règles), même si un dépistage peut être proposé au premier trimestre de la grossesse, voire avant la conception, dans le cadre du dépistage d'un éventuel diabète encore non diagnostiqué. Durant cette période, chez la femme enceinte non diabétique, l'insulino-résistance est en principe palliée par un pancréas qui s'adapte en produisant plus d'insuline. En revanche, chez les femmes avec un DG, l'insulino-résistance n'est plus du tout compensée par le pancréas qui n'arrive plus à adapter la production d'insuline nécessaire, d'où l'apparition d'une hyperglycémie chronique. Cette perte de fonction pourrait être corrélée avec une incapacité des cellules à augmenter leur masse par la néogénèse ou prolifération [31]. En effet, les données actuelles indiquent que cette perte de masse n'est pas causée par la mort des cellules bêta [32].

Comme pour le DT2, la génétique est une composante du développement de la maladie. D'ailleurs, il a été montré que le DG et le DT2, présentent des similitudes. En effet, des SNP du DT2 ont aussi été montrés associés avec le DG [33]. Cependant, à ce jour, les scores de risque génétique issus de SNP associés au DT2, n'ont pas significativement contribué à la prédiction du DG. Comme les autres types de diabète, les facteurs environnementaux tels que le surpoids et l'environnement inflammatoire contribue aussi au développement du DG, suggérant un rôle de l'épigénétique dans le dysfonctionnement des cellules bêta dans ce diabète. De même, des modifications du microbiote intestinal et placentaire observées chez les femmes atteintes de DG, pourraient aussi participer au développement du DG [34,35].

► Conclusion

L'incapacité des cellules bêta pancréatiques à produire des quantités suffisantes d'insuline et une masse insuffisante de ces cellules constituent un des dénominateurs communs dans la physiopathologie des DT1, DT2 et DG. Dans le DT1, la stratégie thérapeutique consiste à compenser l'insulinopénie par de l'insuline exogène ou, plus rarement, par la transplantation des îlots de Langerhans ou de pancréas. Dans le DG, le traitement est basé sur des mesures hygiéno-diététiques et éventuellement l'insulinothérapie. Dans le DT2, avec les mesures hygiéno-diététiques, les stratégies thérapeutiques actuelles visent essentiellement à améliorer la sécrétion de l'insuline par des antidiabétiques oraux (ADO) insulinosécréteurs tels que les sulfamides hypoglycémisants et les glinides. Cependant ces traitements n'agissent que sur des cellules en relative bonne santé, mais n'empêchent pas la mort des cellules. Seul, les mimétiques de l'incrétine glucagon-like peptide 1 (GLP-1), pourraient éventuellement retarder la mort des cellules bêta et avoir des effets trophiques comme le suggèrent les données provenant des modèles animaux. Cependant, les contraintes liées à la délivrance des mimétiques du GLP-1 par voie cutanée et certains de leurs effets indésirables limitent potentiellement la prescription généralisée de ces médicaments. De plus, l'efficacité des insulinosécréteurs à réduire l'hyperglycémie s'atténue au cours du temps, favorisant ainsi la progression de la maladie vers les complications. Certains patients sont mêmes non-répondeurs au traitement suggérant l'influence génétique, voir épigénétique, dans l'inefficacité des traitements. L'amélioration de l'insulino-sécrétion et de la masse des cellules bêta dans les DT1, DT2 et DG, constitue donc un enjeu majeur thérapeutique pour les années à venir. La découverte de nouvelles stratégies visant à améliorer la fonction et la masse des cellules bêta est essentielle dans la mise en place d'une médecine personnalisée du diabète. ■

Liens d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points à retenir

- Le diabète est caractérisé par une production insuffisante en insuline plasmatique à compenser la résistance périphérique en insuline du foie, du tissu adipeux et du muscle.
- Il existe plusieurs types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres formes de diabète.
- L'incompétence des cellules bêta pancréatiques à sécréter en réponse au glucose et la perte de leur masse sont la cause du défaut relatif ou absolu de l'insuline plasmatique des différents types de diabète.
- Le diabète résulterait de la conjonction de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux.
- Le microbiote intestinal est modifié dans le diabète et pourrait participer à la pathogénèse.

Références

- [1] Lönnrot M, Korpela K, Knip M et al. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* 2000;49:1314-8.
- [2] Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35.
- [3] Mariño E, Richards JL, McLeod KH, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat Immunol* 2017;18:552-62.
- [4] Needell JC, Ir D, Robertson CE, et al. Maternal treatment with short-chain fatty acids modulates the intestinal microbiota and immunity and ameliorates type 1 diabetes in the offspring. *PLoS One* 2017;12:e0183786.
- [5] Hänninen A, Toivonen R, Pöysti S, et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. *Gut* 2017.
- [6] Niinistö S, Takkinen H-M, Uusitalo L, et al. Maternal intake of fatty acids and their food sources during lactation and the risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in the offspring. *Acta Diabetol* 2015;52:763-72.
- [7] Beyan H, Wen L, Leslie RD. Guts, germs, and meals: the origin of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2012;12:456-62.
- [8] Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, et al. Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes* 2011;60:3300-6.
- [9] Bergholdt R, Brorsson C, Palleja A, et al. Identification of novel type 1 diabetes candidate genes by integrating genome-wide association data, protein-protein interactions, and human pancreatic islet gene expression. *Diabetes* 2012;61:954-62.
- [10] Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:457-67.
- [11] Zheng W, She J-X. Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) and type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54:906-8.
- [12] Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet* 2014;46:812-4.
- [13] Størling J, Pociot F. Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis. *Genes* 2017;8.
- [14] Berchtold LA, Størling ZM, Ortis F, et al. Huntingtin-interacting protein 14 is a type 1 diabetes candidate protein regulating insulin secretion and beta-cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:E681-8.
- [15] Juan-Mateu J, Alvelos MI, Turatsinze J-V, et al. SRp55 Regulates a Splicing Network that Controls Human Pancreatic Beta Cell Function and Survival. *Diabetes* 2017.
- [16] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10.
- [17] Accili D, Talchai SC, Kim-Muller JY, et al. When β -cells fail: lessons from dedifferentiation. *Diabetes Obes Metab* 2016;18 Suppl 1:117-22.
- [18] Karaca M, Magnan C, Kargar C. Functional pancreatic beta-cell mass: involvement in type 2 diabetes and therapeutic intervention. *Diabetes Metab* 2009;35:77-84.
- [19] Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331-6.
- [20] Ndiaye FK, Ortalli A, Canouil M, et al. Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion. *Mol Metab* 2017;6:459-70.
- [21] Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest* 2017;127:695-708.
- [22] Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest* 2017;127:14-23.
- [23] Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell* 2018;172:22-40.
- [24] Ferdaoussi M, Abdelli S, Yang J-Y, et al. Exendin-4 protects beta-cells from interleukin-1 beta-induced apoptosis by interfering with the c-Jun NH2-terminal kinase pathway. *Diabetes* 2008;57:1205-15.
- [25] Sato J, Kanazawa A, Watada H. Type 2 Diabetes and Bacteremia. *Ann Nutr Metab* 2017;71 Suppl 1:17-22.
- [26] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.e7.
- [27] Plaisance V, Brajkovic S, Tenenbaum M, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Links Oxidative Stress to Impaired Pancreatic Beta-Cell Function Caused by Human Oxidized LDL. *PLoS One* 2016;11:e0163046.
- [28] Dayeh T, Ling C. Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes? *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell* 2015;93:511-21.
- [29] Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2009;373:1773-9.
- [30] Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ, Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia* 2018.
- [31] Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, et al. β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab* 2016;18 Suppl 1:63-70.
- [32] Kenna LA, Olsen JA, Spellos MG, et al. β -Cell death is decreased in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8:60.
- [33] Lowe WL, Scholtens DM, Sandler V, et al. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. *Curr Diab Rep* 2016;16:15.
- [34] Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. The Placental Microbiota Is Altered among Subjects with Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *Front Physiol* 2017;8:675.
- [35] Mokkala K, Houlttu N, Vahlberg T, et al. Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2017;54:1147-9.