

DIABETE ET THROMBOSE ARTERIELLE

par

B. JUDE*

Les thromboses artérielles se développent essentiellement sur des lésions athéroscléreuses. La mortalité vasculaire artérielle des diabétiques est 2 à 5 fois plus élevée que celle des patients non diabétiques. Cette prévalence élevée est surtout le fait des diabétiques non insulino-dépendants (DNID), qui sont les plus nombreux et chez qui d'autres facteurs de risque coexistent (obésité, hyperlipidémie, hypertension artérielle), mais le diabète, qu'il soit non insulino-dépendant ou insulino-dépendant (DID) est un facteur de risque indépendant [1-3]. Au cours du DID, les anomalies de la vasomotricité et l'épaississement de la paroi des gros vaisseaux sont précoces [4]. Au cours du DNID, l'hyperglycémie et l'insulinorésistance participent toutes deux au risque vasculaire.

La part respective de l'athérosclérose et de la thrombose sont difficiles à déterminer. L'athérosclérose des sujets diabétiques est marquée par 2 particularités : son développement est rapide, et est associé à une sclérose qui touche surtout les artères distales. Sur ces lésions plus étendues et plus précoces se développent des accidents thrombotiques qui entraînent les accidents vasculaires aigus. Des modifications de l'hémostase sont constatées au cours du diabète, qui vont dans l'ensemble dans un sens prothrombotique, et qui pourraient expliquer la fréquence et la gravité des accidents aigus. Ces anomalies sont un dysfonctionnement endothélial, une hyperactivité plaquettaire, une activation de la coagulation, et une diminution de la fibrinolyse. Cependant il ne semble pas exister de susceptibilité accrue aux thromboses veineuses, conséquence classique des états d'hypercoagulabilité. Une des spécificités du diabète est d'être associé uniquement à une tendance thrombotique artérielle.

CONCEPTION ACTUELLE DE L'ATHEROTHROMBOSE

Au départ des monocytes infiltrent l'intima artérielle et se chargent en lipides (stade des stries lipidiques), surtout aux zones de flux sanguin perturbé (bifurcations, courbures). Au fil des années, la surcharge lipidique augmente et les monocytes se transforment en cellules spumeuses. Celles-ci expriment des molécules chimiotactiques qui attirent les cellules musculaires lisses de la média, qui à leur tour se chargent en lipides. Dans cette zone néointimale, les cellules spumeuses subissent des phénomènes d'apoptose et de nécrose. Parallèlement l'épaississement néointimal s'organise, se recouvrant d'une chape fibreuse formée essentiellement de collagène, recouverte d'endothélium.

La survenue des accidents artériels aigus n'est pas directement liée au nombre de plaques d'athérome, à leur répartition ni au degré de sténose qu'elles entraînent. C'est la survenue d'une thrombose au niveau d'une plaque qui est l'évènement déterminant. Ce thrombus survient généralement au niveau d'une rupture ou d'une fissure de plaque.

Les ruptures de plaques d'athérome surviennent dans les zones de stress maximal, où se concentrent des forces hémodynamiques. La composition de la plaque et de la chape fibreuse détermine leur degré de résistance à ces contraintes. Les plaques dites vulnérables (susceptibles de se rompre) possèdent une mince chape fibreuse couvrant un énorme noyau lipidique par opposition aux plaques stables constituées d'une importante masse fibreuse infiltrée de dépôts lipidiques. Les zones de rupture coïncident avec une infiltration importante de cellules inflammatoires actives, notamment macrophages et mastocytes ainsi qu'à un appauvrissement en cellules musculaires lisses. Cette déficience en tissu conjonctif résulte d'une dégradation excessive des collagènes, de l'élastine et des protéoglycanes. En effet, dans les plaques instables, autour du noyau lipidique, il y a une surexpression locale de l'activité des métalloprotéases, non compensée par une surexpression de leurs inhibiteurs spécifiques.

Au sein des plaques instables, les facteurs de thrombogénicité à proprement parler sont les facteurs qui permettent d'activer les plaquettes et la coagulation. La formation d'un thrombus plaquettaire, facteur déterminant de la thrombose artérielle, nécessite une activation plaquettaire, suivie d'une agrégation. Ce thrombus est stabilisé par l'activation de la coagulation, plus précisément par la thrombine, qui contrôle également la croissance du thrombus en induisant la formation d'un réseau de fibrine emprisonnant toutes les autres cellules sanguines circulantes. L'activation plaquettaire est attribuée à plusieurs facteurs dont l'importance respective reste à déterminer et qui est peut être variable. Les forces de cisaillement élevées sont capables d'activer les plaquettes. Dans ces conditions, le facteur Willebrand joue un rôle primordial dans la formation du thrombus plaquettaire. De même, les éléments collagène mis en contact avec le sang après destruction de l'endothélium ou rupture de la plaque peuvent activer les plaquettes. Enfin, la thrombine est

* CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE, 2 AVENUE OSCAR-LAMBRET, 59037 LILLE CEDEX.

également un activateur puissant des plaquettes. La capacité du contenu des plaques à activer la prothrombine en thrombine est donc probablement un élément majeur de leur thrombogénicité. L'initiateur principal de cette activation est probablement le facteur tissulaire qui est le récepteur cellulaire et l'activateur du facteur VII de la coagulation, et qui est présent dans les plaques d'athérome et particulièrement dans les plaques instables. Il peut être produit par les macrophages et par les cellules musculaires lisses en réponse à diverses stimulations inflammatoires ou métaboliques (LDL oxydées). Le rôle d'agents infectieux déclenchant ou aggravant le processus inflammatoire constaté à certaines phases de l'évolution des plaques est suspecté.

PARTICULARITES DE L'ATHEROSCLEROSE DIABETIQUE

L'athérosclérose diabétique se caractérise d'abord par un développement plus diffus et plus rapide que chez le sujet non diabétique. Les lésions coronaires sont plus distales [5]. La tendance à la réocclusion est plus prononcée et, même si les sujets diabétiques semblent tirer profit autant que les non diabétiques des méthodes de revascularisation, leur devenir à long terme est moins bon [6]. Après pose de stent, l'existence d'un diabète est un des paramètres prédictifs de thrombose [7].

Les plaques d'athérosclérose des patients diabétiques, sont caractérisées par une richesse réduite en cellules spumeuses et une sclérose fibreuse importante. Ces particularités se retrouvent aussi dans les lésions de resténose postangioplastie, où on constate une augmentation de la zone scléreuse riche en collagène, associée à un appauvrissement de la zone néointimale hypercellulaire, alors que la resténose des sujets non diabétiques est caractérisée par une prolifération des cellules musculaires lisses intimes [8]. Il faut remarquer que ces anomalies ne sont pas celles qui sont décrites traditionnellement dans les plaques "instables", au contraire. On ne dispose d'aucune donnée indiquant que les plaques des sujets diabétiques seraient plus thrombogènes que les plaques des sujets non diabétiques, sauf des données très récentes indiquant une particulière richesse en inhibiteurs de la fibrinolyse (voir plus loin).

L'hyperglycémie du diabète entraîne une glycation non enzymatique de nombreuses protéines, une augmentation du stress oxydatif et la formation de produits de glycation avancés (AGE) qui jouent un rôle important dans l'accélération de l'athérosclérose. Les AGE proviennent de la fixation lente et irréversible d'oses sur les groupements aminés des protéines et sont directement athérogènes [9].

Les anomalies lipidiques rencontrées au cours du diabète sont aussi susceptibles d'expliquer cette accélération. Au cours du DID, la dyslipidémie est liée à l'insulinopénie, au cours du DNID, à l'insulinorésistance. De plus l'hyperglycémie entraîne des modifications du métabolisme hépatique, et une glycation des apolipoprotéines. L'obésité et/ou des anomalies génétiques prédisposantes jouent également un rôle dans les modifications lipidiques. Globalement les anomalies, quantitatives et qualitatives, sont plus importantes au cours du DNID qu'au cours du DID où les anomalies sont surtout qualitatives. Au cours du DNID, le profil est nettement athérogène. La correction des anomalies lipidiques est considérée aujourd'hui comme une des priorités thérapeutiques [10-12].

DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHELIAL

Le diabète entraîne un dysfonctionnement endothélial qui est considéré comme une des spécificités importantes de l'athérosclérose diabétique et de la tendance thrombotique artérielle [13]. Ce dysfonctionnement endothélial semble dépendre directement de l'hyperglycémie et est amélioré par le contrôle glycémique. Il se traduit par une augmentation de production de molécules adhésives, une production augmentée et un relargage plasmatique de molécules impliquées dans la coagulation et la fibrinolyse. Il entraîne aussi des anomalies de la vasomotricité et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

L'hyperglycémie induit la formation d'anions superoxyde par l'endothélium qui modifient le métabolisme intracellulaire du Ca^{++} et la production d'oxyde nitrique (NO) [14]. Il a été démontré qu'au cours du diabète la production de NO par l'endothélium est diminuée, ce qui limite la réponse vasodilatatrice aux agressions. Le NO étant également capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire et la production de facteur tissulaire monocyttaire, sa diminution pourrait aussi jouer un rôle direct dans la tendance thrombotique artérielle [15].

D'autre part l'hyperglycémie et les radicaux libres entraînent le développement d'AGE, qui se lient à différentes protéines et les rigidifient. Ils sont aussi capables d'activer différents types cellulaires (cellules mésangiales, endothéliales, monocytaires) grâce à un récepteur spécifique qui a été identifié et cloné, le RAGE [16]. Au niveau endothélial, l'interaction AGE-RAGE induit une augmentation des molécules d'adhésion. Le taux plasmatique de selectine d'origine endothéliale est augmenté [14, 17]. L'hyperglycémie altère également les héparan-sulfates, ce qui diminue les propriétés antithrombotiques de l'endothélium [18]. Il existe des anomalies rhéologiques des globules rouges et une augmentation de l'adhésion des monocytes à l'endothélium [19].

DYSFONCTIONNEMENT DES MONOCYTES-MACROPHAGES

La littérature est beaucoup moins abondante sur les dysfonctionnements des monocytes-macrophages au cours du diabète. Pourtant ces cellules jouent un rôle majeur dans l'évolution de l'athérosclérose et la thrombogénicité des plaques athéroscléreuses. L'activation monocyttaire se traduit par une libération de cytokines proinflammatoires et l'expression de facteur tissulaire, de récepteurs de

molécules d'adhésion, et entraîne également une production de radicaux libres cytotoxiques [20-22]. Une augmentation du FT monocytaire chez des diabétiques avec complications a été rapportée [23, 24].

Il a été démontré très récemment que le glucose régule l'expression des *peroxysome proliferator-activated receptors* (PPAR) au niveau des macrophages dérivés de monocytes circulants [25]. Les PPAR sont des récepteurs nucléaires jouant un rôle très important dans l'athérosclérose. Une dysrégulation de l'expression des PPAR au cours du diabète est susceptible d'entraîner des modifications du métabolisme lipidique et de la réponse inflammatoire pouvant contribuer à l'évolution accélérée de l'athérosclérose.

ANOMALIES PLAQUETTAIRES

Une hyperactivité plaquettaire est au premier plan. Cette hyperactivité a d'abord été mise en évidence par des tests d'agrégabilité *in vitro* et une augmentation des dérivés plasmatiques et urinaires du thromboxane A2 [17]. Plus récemment, la cytométrie en flux a permis d'identifier une augmentation des récepteurs et/ou marqueurs d'activation membranaires, notamment une hyperexpression de la glycoprotéine GPIIb/IIIa, de la thrombospondine et de la P-sélectine [26]. L'hyperactivité plaquettaire est aussi liée à la production de plaquettes plus larges à capacités de production de thromboxane A2 augmentée et dont la capacité de microvésiculation est augmentée [26, 27]. Ces anomalies favorisent les thromboses, tant macro- que microvasculaires. De plus les modifications plaquettaires modifient leurs interactions avec l'endothélium, et avec les leucocytes, essentielles dans l'évolution des lésions vasculaires inflammatoires et athéroscléreuses [28]. Enfin les plaquettes jouent aussi un rôle dans la régulation du tonus vasculaire et le modelage tissulaire au niveau des lésions par leur capacité à sécréter des substances constrictives, mitogéniques et oxydantes. Au cours du diabète, les capacités des plaquettes à induire la vasodilatation endothélium-dépendante est diminuée, et cet effet est induit par l'hyperglycémie [29].

L'accent est mis actuellement sur les anomalies de la production et des effets du NO dans le dysfonctionnement plaquettaire. Normalement, l'endothélium et les plaquettes produisent du NO qui a une action à la fois antiagrégante et vasodilatatrice. La NO synthase plaquettaire est diminuée dans les plaquettes diabétiques et il existe des anomalies des Na⁺/K⁺ et Ca⁺⁺ ATPases [30, 31]. Par contre les plaquettes produisent plus de peroxy-nitrite [32]. La réponse aux stimulations est anormale, et la fluidité membranaire est modifiée, dans le DID et dans le DNID [33, 34]. Ces anomalies sont aussi associées à une augmentation de la concentration de Ca⁺⁺ cytosolique plaquettaire, comme dans d'autres types cellulaires. Cette augmentation du Ca⁺⁺ pourrait être liée à une production excessive d'ions superoxyde et à la production diminuée de NO.

L'hyperactivité plaquettaire est probablement directement impliquée dans les thromboses artérielles des sujets diabétiques, mais peut-être aussi dans les complications microvasculaires qui aggravent le pronostic des accidents vasculaires aigus chez les diabétiques. En effet, cette hyperactivité est aussi retrouvée chez les patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome cardiaque [35]. Sur le plan thérapeutique, l'hyperactivité plaquettaire répond aux antiagrégants plaquettaires, comme le démontre l'efficacité du traitement par aspirine dans la prévention secondaire des complications thrombotiques macrovasculaires chez le diabétique. De même, en phase aigüe, la réponse des sujets diabétiques aux anticorps anti GPIIb/IIIa ne diffère pas de celle des sujets non diabétiques [36].

ANOMALIES DE LA COAGULATION

Les désordres glycémiques entraînent un dysfonctionnement de la coagulation notamment par le biais d'une glycation des protéines (facteurs et inhibiteurs de coagulation) et de la matrice extracellulaire. Ces désordres qualitatifs sont difficiles à mettre en évidence, mais modifient probablement tout le fonctionnement de l'hémostase.

Au niveau plasmatique ont été rapportées une augmentation du fibrinogène, une augmentation du facteur VIII (FVIII) et du facteur Willebrand (VWF), une augmentation du facteur VII (FVII) [37]. L'augmentation du VWF est constatée au cours du DNID et du DID et est plus marquée lorsqu'il existe des complications vasculaires. Elle est en partie secondaire à l'activation endothéliale et peut entraîner en soi une augmentation de l'adhésion plaquettaire. La concentration plasmatique de certains inhibiteurs d'origine endothéliale comme la thrombomoduline et le tissu factor pathway inhibitor (TFPI) augmentent [38, 39]. Cette augmentation serait liée à une altération endothéliale, en particulier des glycosaminoglycanes liées aux lésions vasculaires.

Le FVII est surtout augmenté dans le DNID [37]. Dans le DID, le FVII est plus élevé chez les DID avec microalbuminurie que sans, mais dans les 2 populations, les valeurs moyennes restent inférieures à 100 p. 100 [40]. Le VIIa est plus élevé chez les sujets avec DNID présentant une coronaropathie [41].

Certaines des anomalies constatées ne sont pas spécifiques du diabète, mais sont retrouvées aussi chez les sujets athéroscléreux non diabétiques, par exemple l'hyperfibrinogénémie, l'augmentation du FVIII, l'augmentation des marqueurs d'activation plaquettaire ou de coagulation. La résultante de toutes ces anomalies est un dysfonctionnement de la coagulation qui ne va pas uniformément vers l'hypercoagulabilité : l'activité de la thrombomoduline et du TFPI est plutôt anticoagulante. Cependant ces deux facteurs sont normalement actifs au niveau de la membrane endothéliale, et l'effet antithrombotique de concentrations plasmatiques élevés n'est pas évident. Il n'y a en tout cas pas de tendance hémorragique. La résultante globale de toutes les modifications constatées est plutôt une activation de la coagulation, comme en témoignent l'élévation régulièrement constatée des marqueurs d'activation de la coagulation.

L'existence d'une thrombophilie biologique telle que facteur V Leiden ou transition G20210A dans le gène du facteur II, ne joue pas de rôle important dans la survenue de thrombose artérielle sauf lorsqu'il existe un facteur de risque surajouté tel que diabète, tabagisme ou hypertension [42]. L'inverse, certaines mutations protectrices comme la mutation val34leu du facteur XIII diminue le risque d'infarctus du myocarde chez le diabétique [43].

Au total de nombreuses anomalies de la coagulation ont été décrites. Le problème non résolu est de savoir si ces anomalies jouent un rôle dans la survenue des accidents aigus artériels ou s'ils en sont simplement un témoin, voire une conséquence. On a peu de réponses à cette question. Une étude récente suggère que l'augmentation du facteur VWF, du FVIII du fibrinogène (et des leucocytes circulants) caractérise une sous-population d'adultes d'âge moyen qui ont un risque d'accident vasculaire cérébral augmenté [44].

ANOMALIES DE LA FIBRINOLYSE

Ce déséquilibre de la coagulation est aggravé par une hypofibrinolyse. Globalement la dysfonction endothéliale aggrave l'hypofibrinolyse [45].

L'hypofibrinolyse est liée d'une part à la glycation du fibrinogène qui induit une résistance relative de la fibrine à la fibrinolyse [46]. D'autre part, il existe une augmentation des taux d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et de son inhibiteur (PAI1), mais l'augmentation du tPA ne compense pas l'augmentation de l'inhibiteur. L'augmentation du PAI1 est très marquée dans le DNID [47]. Le tPA est d'origine endothéliale et son augmentation est un signe de dysfonction endothéliale. La concentration plasmatique du PAI1 est aussi liée à la dysfonction endothéliale mais sa synthèse est aussi d'origine hépatique et est augmentée par l'insuline [48]. Son taux sanguin est aussi sous la dépendance de facteurs génétiques.

L'attention a été récemment attirée sur le rôle complexe que pourrait jouer l'inhibiteur du plasminogène de type 1 (PAI1) dans les plaques diabétiques. Les spécimens de tissu coronaire prélevés chez des sujets avec DNID lors d'athérectomie contiennent plus de PAI1 que ceux des sujets non diabétique. Cette élévation n'est pas compensée par une élévation proportionnelle d'activateurs de la fibrinolyse, créant une situation prothrombogène. Cette augmentation du PAI1 peut favoriser la survenue de thromboses responsables d'accident artériel aigu et susceptibles d'accélérer l'évolution de l'athérosclérose [49]. Le PAI1 inhiberait également la migration des cellules musculaires lisses ce qui l'impliquerait à la fois dans la tendance thrombotique et dans l'appauvrissement cellulaire des plaques [50].

L'insuffisance de la fibrinolyse, au niveau plasmatique comme au niveau des plaques expose les sujets diabétiques à la persistance prolongée de thrombus, aggravant les complications de l'athérosclérose. Il a été démontré que chez les diabétiques avec PAI1 élevé, le risque coronarien était plus élevé [51]. Cependant le lien de causalité entre trouble de la fibrinolyse et accident vasculaire aigu n'est pas démontré.

ROLES RESPECTIFS DE L'HYPERGLYCEMIE, DE L'HYPERINSULINISME ET DE LA RESISTANCE A L'INSULINE

L'hyperglycémie est directement impliquée dans diverses modifications. L'augmentation du fibrinogène, du VWF, du FVIII, la dysfonction endothéliale et l'activation plaquettaire dépendent de la glycémie chez les patients avec DID sans complication [52]. Le VWF augmente aussi dans le diabète avec complications vasculaires, mais n'est alors pas normalisé par le contrôle glycémique [53]. L'hyperglycémie augmente les taux de facteur VII, de facteur VII activé et de TFPI chez le volontaire sain [54]. L'hyperglycémie induit aussi une augmentation du tPA et du PAI1, probablement par le biais d'un relargage endothélial et une augmentation des radicaux libres [55]. Le mécanisme de l'augmentation du fibrinogène par l'hyperglycémie est complexe : il existe une augmentation de la synthèse du fibrinogène et de son turn-over, qui est corrigée par l'insuline. La synthèse du fibrinogène par les hépatocytes est augmentée au cours des états inflammatoires. L'interleukine 6 semble directement impliquée dans cette activation de la synthèse. La possibilité que l'hyperglycémie stimule la synthèse d'interleukine 6, directement ou par l'intermédiaire des AGE n'est pas établie.

L'hyperglycémie est le point commun des différents types de diabète mais n'explique pas toutes les anomalies constatées. Un bon contrôle glycémique ne suffit pas à normaliser toutes les anomalies de l'hémostase observées. D'autres éléments tels que le type de diabète, son ancienneté, et l'existence de complications vasculaires modifient les paramètres d'hémostase. De plus l'âge et le degré d'obésité peuvent influencer par eux-mêmes ces paramètres.

Entre DID et DNID, il existe une différence de statut insulinique tant en ce qui concerne le taux d'insuline circulant, bas ou élevé, le taux de pro-insuline, et l'existence d'une résistance à l'insuline. Il existe également une différence d'âge, de degré d'obésité de type d'obésité (rapport taille/hanche). Enfin les traitements eux mêmes, insuline ou antidiabétiques oraux, induisent des modifications de l'équilibre glycémique et indirectement de l'équilibre lipidique.

L'hyperinsulinisme associé à l'intolérance au glucose et au DNID modifie directement l'hémostase. Récemment la *Framingham Offspring Study* a démontré que l'augmentation de l'insulinémie à jeun était associée à une augmentation du tPA, du PAI-1, du facteur Willebrand, du facteur VII (et du fibrinogène chez les femmes), après ajustement pour l'âge, l'obésité et les paramètres lipidiques [56]. L'injection d'insuline chez des sujets sains entraîne une augmentation du tPA et du PAI1 [57]. L'insuline augmente la synthèse du

PAI1 par les hépatocytes [47].

Plus encore que l'hyperinsulinisme, le syndrome d'insulinorésistance aggrave le risque vasculaire. L'insulinorésistance est caractérisée par une réponse cellulaire anormale à l'insuline et aux facteurs de croissance insulin-like. Cet état entraîne une diminution de la tolérance au glucose, une HTA, une obésité centrale, une dyslipémie, une microalbuminurie, et des anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse. Le mécanisme est incomplètement connu. Des altérations du métabolisme des cations et des processus de phosphorylation sont décrits [58]. Les états d'insulinorésistance, incluant le DNID, sont caractérisés par une augmentation du PAI1, plasmatique et vasculaire. Chez les sujets avec DNID et insulinorésistance, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI1), sont augmentés [46]. L'insulinorésistance entraîne aussi une disparition de la réponse antiagrégante plaquettaire au NO [59].

CONCLUSION

Au cours du diabète, de nombreuses anomalies concourent donc à aggraver le risque d'accident thrombotique artériel, ainsi que l'évolution générale de l'athérosclérose.

Les anomalies spécifiques du diabète sont directement liées à l'hyperglycémie, telles que la glycation des protéines de la coagulation, et les effets liés aux AGE et à l'augmentation du stress oxydatif qui jouent un rôle direct dans l'activation cellulaire au niveau de la paroi vasculaire et des cellules sanguines, (entraînant des désordres de l'angiogénèse au niveau microvasculaire) et l'hyperproduction de radicaux libres. Elles sont au premier plan chez les diabétiques insulinodépendants. Chez les diabétiques non insulinodépendants, plus âgés et présentant d'autres facteurs de risque d'athérosclérose, la situation est plus complexe. Beaucoup d'anomalies de l'hémostase sont liées à l'obésité, à l'insulinorésistance, à la dyslipémie et aussi tout simplement à l'âge. Ceci implique qu'outre la normalisation glycémique, la correction des autres facteurs de risque est importante pour observer un effet thérapeutique. Certaines particularités de l'hémostase et de l'athérosclérose diabétique peuvent expliquer la fréquence et la gravité de ces accidents et sont autant de pistes pour proposer une stratégie thérapeutique, préventive et curative.

BIBLIOGRAPHIE

1. KANNEL WB, MACGEE DL. Diabetes and cardiovascular risk factors : the Framingham study. *Circulation*, 1979, 59 : 8-13.
2. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993, 16 : 434-444.
3. MANSON JE, COLDITZ GA, STAMPFER MJ et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*, 1991, 151 : 1141-1147.
4. GIANNATTASIO C, FAILLA M, PIPERNO A et al. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, 42 : 987-994.
5. SILVA JA, NUNEZ E, WHITE CJ et al. Predictors of stent thrombosis after primary stenting for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*, 1999, 47 : 415-422.
6. THE BARI INVESTIGATORS. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in opatients with multivessel disease : the bypass angioplasty ravascularization investigation. *Circulation*, 1997, 96 : 1761-1769.
7. VAN BELLE E, ABOLMAALI K, BAUTERS C et al. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34 : 476-485.
8. MORENO PR, FALLON JT, MURCIA AM et al. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34 : 1045-1049.
9. WAUTIER JL, GUILLAUSSEAU PJ. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med*, 1998, 3 : 131-137.
10. TASKINEN MR. Strategies for the management of diabetic dyslipidaemia. *Drugs*, 1999, 58 (Suppl. 1) : 47-51.
11. EVANS M, KHAN N, REES A. Diabetic dyslipidaemia and coronary heart disease : new perspectives. *Curr Opin Lipidol*, 1999, 10 : 387-391.
12. ORLOFF DG, BLAZING MA, O'CONNOR CM. Atherosclerotic disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: role of abnormal lipids and the place for lipid-altering therapies. *Am Heart J*, 1999, 138 : 406-412.
13. LAIGHT DW, CARRIER MJ, ANGGARD EE. Endothelial cell dysfunction and the pathogenesis of diabetic macroangiopathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 1999, 15 : 274-282.
14. GRAIER WF, POSCH K, FLEISCHHACKER E et al. Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia: an adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 45 : 153-160.
15. CORSEAUX D, LE TOURNEAU T, SIX I et al. Enhanced monocyte tissue factor response after experimental balloon angioplasty in hypercholesterolemic rabbit : inhibition with dietary L-arginine. *Circulation*, 1998, 98 : 1776-1782.
16. SCHMIDT AM, VIANNA M, GERLACH M et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced-glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem*, 1992, 267 : 14987-14997.
17. COLWELL JA. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 1993, 42 : 8-11.
18. CERIELLO A. Coagulation activation in diabetes mellitus : the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*, 1993, 36 : 1119-1125.
19. WAUTIER JL, PATON RC, WAUTIER MP et al. Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. *N Engl J Med*, 1981, 305 : 237-242.
20. SETIADI H, WAUTIER JL, COURILLON-MALLET A et al. Increased adhesion to fibronectin and Mo-1 expression, by diabetic monocytes. *J Immunol*, 1987, 138 : 3230-3234.

21. ICHIKAWA K, YOSHINARI M, IWASE M et al. Advanced glycosylation end products induced tissue factor expression in human monocyte-like U937 cells and increased tissue factor expression in monocytes from diabetic patients. *Atherosclerosis*, 1998, *136* : 281-287.
22. KHECHAI F, OLLIVIER V, BRIDEY F et al. Effect of advanced glycation end product-modified albumin on tissue factor expression by monocytes. Role of oxidant stress and protein tyrosine kinase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, *17* : 2885-2890.
23. JUDE B, WATEL A, FONTAINE O et al. Distinctive features of procoagulant response of monocytes from diabetic patients. *Haemostasis*, 1989, *19* : 65-73.
24. KARIO K, MATSUO T, KOBAYASHI H et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, *15* : 1114-1120.
25. SARTIPPOUR MR, RENIER G. Differential regulation of macrophage peroxisome proliferator-activated receptor expression by glucose : role of peroxisome proliferator-activated receptors in lipoprotein lipase gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, *20* : 104-110.
26. TSCHOEPE D. The activated megakaryocyte-platelet-system in vascular disease : focus on diabetes. *Semin Thromb Hemost*, 1995 ; *21* : 152-160.
27. OMOTO S, NOMURA S, SHOUZU A et al. Significance of platelet-derived microparticles and activated platelets in diabetic nephropathy. *Nephron*, 1999, *81* : 271-277.
28. TSCHOEPE D, RAUCH U, SCHWIPPERT B. Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus. *Horm Metab Res*, 1997, *29* : 631-635.
29. OSKARSSON HJ, HOFMEYER TG, COPPEY L, YOREK MA. Effect of protein kinase C and phospholipase A2 inhibitors on the impaired ability of human diabetic platelets to cause vasodilation. *Br J Pharmacol*, 1999, *127* : 903-908.
30. RABINI RA, STAFFOLANI R, FUMELLI P et al. Decreased nitric oxide synthase activity in platelets from IDDM and NIDDM patients. *Diabetologia*, 1998, *41* : 101-104.
31. MARTINA V, BRUNO GA, TRUCCO F et al. Platelet cNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM. *Thromb Haemost*, 1998, *79* : 520-522.
32. TANNOUS M, RABINI RA, VIGNINI A et al. Evidence for iNOS-dependent peroxynitrite production in diabetic platelets. *Diabetologia*, 1999, *42* : 539-544.
33. WATALA C, BONCER M, GOLANSKI J et al. Platelet membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilization in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Haematol*, 1998, *61* : 319-326.
34. MAZZANTI L, RABINI RA, FUMELLI P et al. Altered platelet membrane dynamic properties in type 1 diabetes. *Diabetes*, 1997, *46* : 2069-2074.
35. RAUCH U, ZIEGLER D, PILOTT R et al. Platelet activation in diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*, 1999, *16* : 848-852.
36. STEINHUBL SR, KOTTKE-MARCHANT K, MOLITERNO DJ et al. Attainment and maintenance of platelet inhibition through standard dosing of abciximab in diabetic and nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 1999, *100* : 1977-1982.
37. OSTERMANN H, VAN DE LOO J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. *Haemostasis*, 1986, *16* : 386-416.
38. OIDA K, TAKAI H, MAEDA H et al. Plasma thrombomodulin concentration in diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*, 1990, *10* : 193-196.
39. LEURS PB, VAN OERLE R, HAMULYAK K, WOLFENBUTTEL BHR. Tissue factor pathway inhibitor in patients with IDDM. *Diabetes*, 1995, *44* : 80-4484.
40. GRUDEN G, CAVALLO-PERIN P, BAZZAN M et al. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes*, 1994, *43* : 426-429.
41. ALTINBAS A, DOGAN A, OZGUNER F et al. Activity of factor VIIa and von Willebrand factor in non-insulin-dependent diabetic subjects with coronary artery disease. *J Int Med Res*, 1999, *27* : 185-190.
42. HUISMAN MV, ROSENDAAL F. Thrombophilia. *Curr Opin Hematol*, 1999, *6* : 291-297.
43. FRANCO RF, PAZIN-FILHO A, TAVELLA MH et al. Factor XIII val34leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica*, 2000, *85* : 67-71.
44. FOLSOM AR, ROSAMOND WD, SHAHAR E et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation*, 1999, *100* : 736-742.
45. CARMASSI F, MORALE M, PUCETTI R et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res*, 1992, *67* : 643-654.
46. JUHAN-VAGUE I, ROUL C, ALESSI MC et al. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin-dependent diabetic patients — Relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost*, 1989, *61* : 370-373.
47. ALESSI MC, JUHAN-VAGUE I, KOOISTRA T et al. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor by the human hepatocellular cell line Hep G2. *Thromb Haemostasis*, 1988, *60* : 491-494.
48. SOBEL BE. The potential influence of insulin and plasminogen activator inhibitor type 1 on the formation of vulnerable atherosclerotic plaques associated with type 2 diabete. *Proc Assoc Am Phys*, 1999, *111* : 313-318.
49. SOBEL BE, WOODCOCK-MITCHELL J, SCHNEIDER DJ et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients : a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation*, 1998, *97* : 2213-2221.
50. MANSFIELD MW, STICKLAND MH, GRANT PJ. Plasminogen activator-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes. *Thromb Haemost*, 1995, *74* : 1032-1034.
51. BROWNLEE M, VLASSARA H, CERAMI A. Nonenzymatic glycosylation reduces the susceptibility of fibrin to degradation by plasmin. *Diabetes*, 1983, *32* : 600-604.
52. EL KHAWAND C, JAMART J, DONCKIER J et al. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care*, 1993, *16* : 1137-1145.
53. ROSEVE MH, FRANK HSL, HARVING SSL. Plasma beta-thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptid A, and other hemostatic functions during improved short-term glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1984, *7* : 174-179.
54. RAO AK, CHOUHAN V, CHEN X et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. *Diabetes*, 1999, *48* : 1156-1161.
55. COLLIER A, RUMLEY A, RUMLEY AG et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes*, 1992, *41* : 909-913.
56. MEIGS JB, MITTLEMAN MA, NATHAN DM et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis : the Framingham Offspring Study. *JAMA*, 2000, *283* : 221-228.
57. CARMASSI F, MORALE M, FERRINI L et al. Local insulin infusion stimulates expression of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in normal subjects. *Am J Med*, 1999, *107* : 344-350.
58. SOWERS JR, DRAZNIN B. Insulin, cation metabolism and insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 1998, *9* : 223-233.
59. ANFOSSI G, MULARONI EM, BURZACCA S, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, *21* : 121-126.