

Diabète, inflammation et maladies cardiovasculaires : avancées thérapeutiques et rôle clé de la colchicine

Rémi Arnold, Nidal Jammoul, Quentin Delbaere, François Roubille

Disponible sur internet le :
25 janvier 2025

Université de Montpellier, Cardiology Department, INI-CRT, PhyMedExp, CNRS,
Inserm, 34295 Montpellier, France

Correspondance :

François Roubille, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Cardiology
Department, PhyMedExp, CNRS, Inserm, 34090 Montpellier, France.
f-roubille@chu-montpellier.fr

Mots clés

Diabète
Colchicine
Infarctus du myocarde
Accident vasculaire
cérébral
Inflammation

■ Résumé

Le diabète est un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires, avec une prévalence croissante qui atteindra 629 millions en 2045. Les complications cardiovasculaires liées au diabète incluent notamment l'insuffisance cardiaque (IC), la coronaropathie et les accidents vasculaires cérébraux. Le diabète favorise l'athérosclérose, entraînant une atteinte diffuse des artères coronaires, ce qui peut mener à une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec une mortalité significativement accrue après un infarctus du myocarde. L'impact du diabète sur le développement d'une insuffisance cardiaque est majeur, multipliant par quatre le risque chez les femmes et par deux chez les hommes, indépendamment des autres facteurs de risque. L'étude CHARM a révélé que les patients diabétiques avec IC avaient un risque doublé de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation par rapport à ceux non diabétiques. Les mécanismes physiopathologiques du diabète influencent les processus inflammatoires. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme augmentent la production de dérivés réactifs de l'oxygène, entraînant une dysfonction endothéliale et une activation des voies pro-inflammatoires. Cette inflammation joue un rôle central dans l'ischémie myocardique et la progression de l'athérosclérose. Des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 et l'IL-6, sont produites par les cellules inflammatoires dans les plaques d'athérome, aggravant la situation lors d'un infarctus du myocarde. Récemment, des traitements anti-inflammatoires ont été explorés pour leur potentiel à réduire les événements cardiovasculaires. La colchicine se présente comme une option abordable et bien tolérée, montrant des bénéfices dans la prévention des événements cardiovasculaires, notamment chez les patients diabétiques. Une sous-analyse de l'essai COLCOT menée sur un peu moins de 1000 patients diabétiques a révélé une réduction de 35 % des événements cardiovasculaires dans le groupe colchicine, et également des AVC. En matière de prévention secondaire, la revascularisation coronaire est recommandée chez les patients diabétiques, bien que ceux-ci présentent un risque élevé de mortalité même après une chirurgie. Le contrôle des facteurs de risque est essentiel, avec des traitements comme les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2, qui montrent une efficacité dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les diabétiques. En conclusion,

les liens entre le diabète et les maladies cardiovasculaires sont clairs et nécessitent une approche thérapeutique ciblée. La colchicine, ainsi que d'autres traitements récents, offre des perspectives prometteuses pour améliorer le pronostic chez ces patients à très haut risque cardiovasculaire.

Keywords

Diabetes
Colchicine
Myocardial infarction
Stroke
Inflammation

■ Summary

Diabetes, inflammation and cardiovascular disease: Therapeutic advances and the key role of colchicine

Diabetes is a major risk factor for cardiovascular diseases, with a rising prevalence projected to reach 629 million by 2045. Cardiovascular complications related to diabetes include heart failure (HF), coronary artery disease, and strokes. Diabetes promotes atherosclerosis, leading to diffuse damage in the coronary arteries, which can result in heart failure with reduced ejection fraction, significantly increasing mortality after a myocardial infarction. The impact of diabetes on the development of heart failure is substantial, quadrupling the risk in women and doubling it in men, independent of other risk factors. The CHARM study revealed that diabetic patients with heart failure had a doubled risk of cardiovascular death or hospitalization compared to non-diabetic patients. The pathophysiological mechanisms of diabetes influence inflammatory processes. Hyperglycemia and hyperinsulinemia increase the production of reactive oxygen species, leading to endothelial dysfunction and the activation of pro-inflammatory pathways. This inflammation plays a central role in myocardial ischemia and the progression of atherosclerosis. Pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 and IL-6, are produced by inflammatory cells in atherosclerotic plaques, worsening the situation during a myocardial infarction. Recently, anti-inflammatory treatments have been explored for their potential to reduce cardiovascular events. Colchicine is an affordable and well-tolerated option, showing benefits in preventing cardiovascular events, especially in diabetic patients. A subgroup analysis of the COLCOT trial conducted on nearly 1000 diabetic patients revealed a 35% reduction in cardiovascular events in the colchicine group, as well as a reduction in strokes. For secondary prevention, coronary revascularization is recommended for diabetic patients, although they remain at high mortality risk even after surgery. Managing risk factors is essential, with treatments like GLP-1 analogs and SGLT-2 inhibitors demonstrating efficacy in reducing cardiovascular events in diabetics. In conclusion, the links between diabetes and cardiovascular diseases are clear and require a targeted therapeutic approach. Colchicine, along with other recent treatments, offers promising prospects for improving the prognosis in these patients at very high cardiovascular risk.

Le diabète, un facteur de risque et pronostique majeur

La prévalence du diabète croît de manière exponentielle avec 425 millions de cas en 2017, et une prévision de 629 millions de cas en 2045 [1].

Les complications cardiovasculaires du diabète comprennent par ordre de fréquence : l'artériopathie périphérique, l'insuffisance cardiaque (IC), l'angor d'effort, les syndromes coronariens aigus (SCA) et les accidents vasculaires cérébraux [2]. Le diabète est un facteur de risque majeur d'athérosclérose, responsable d'une atteinte diffuse, calcifiante et pluri-tronculaire des artères coronaires [3]. Cette coronaropathie peut mener de manière chronique, voire aiguë (après infarctus du myocarde), à une IC à fraction d'éjection réduite (FEVG < 40 %) par altération de la fonction ventriculaire gauche. Les maladies cardiovasculaires

sont responsables de plus de la moitié des décès des patients diabétiques [4]. De plus, le diabète aggrave la mortalité des patients après un infarctus du myocarde [5].

Le diabète, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires, multiplie par 4 chez les femmes et 2 chez les hommes le risque de développer une insuffisance cardiaque [6] et en aggrave le pronostic. Dans l'étude CHARM [7] qui incluait 7599 patients avec IC à fraction d'éjection préservée ou réduite, les patients diabétiques avaient un risque multiplié par 2 de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour décompensation cardiaque comparés aux patients non diabétiques. Certains patients diabétiques développent un IC sans qu'aucune étiologie soit mise en évidence (ischémique, valvulaire, rythmique...). Cette « cardiomyopathie du diabétique » est responsable d'IC à fraction d'éjection préservée (FEVG ≥ 50 %).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'ischémie myocardique chez les patients diabétiques est essentielle afin de proposer un traitement efficace dans cette population et d'améliorer leur pronostic.

Le rôle du diabète et de l'inflammation dans l'insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

L'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme sont responsables d'une production accrue de dérivés réactifs de l'oxygène, qui par la voie de la protéine kinase C (PKC), mènent à une plus faible production de NO (*nitric oxyde*). Cela est responsable d'une dysfonction endothéliale par perte de la capacité des cellules musculaires lisses à vasodilater les coronaires, et également d'une activation des mécanismes pro-inflammatoires (activation de la voie NF- κ B, expression de molécules d'adhésion des leucocytes et production de cytokines) [8]. Cet état pro-inflammatoire et pro-thrombotique est au cœur du phénomène d'athérosclérose. L'ischémie myocardique par altération du débit coronaire peut mener à une dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'excès d'acides gras circulants observé chez les patients diabétiques et en surpoids s'accumulent dans les organes y compris le myocarde, engendrant une dysfonction cellulaire [9]. Ceci est responsable d'une hypertrophie et d'une fibrose myocardique, qui peut mener à une dysfonction diastolique ventriculaire gauche par une altération de sa relaxation.

L'inflammation

L'inflammation joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'IC et l'ischémie myocardique. En effet, l'inflammation est un

facteur de risque cardiovasculaire favorisant l'athérosclérose, mais aussi les ruptures de plaques coronaires responsables d'infarctus du myocarde.

Des cellules inflammatoires sont présentes dans la plaque d'athérome, essentiellement des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ces derniers sont responsables de l'activation du complexe NLRP3 (*NOD*-, *LRR*-, and *pyrin domain-containing protein 3*), connu sous le nom d'inflammasome, qui permet la maturation des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β . L'IL-1 β est souvent présentée comme chef d'orchestre de l'inflammation, considérée donc comme une cible thérapeutique cruciale. En effet, elle intervient dans de nombreux mécanismes régulant l'inflammation tels que : l'activation de l'adhésion leucocytaire à l'endothélium vasculaire recrutant des monocytes favorisant la progression de la plaque, la prolifération des cellules musculaires lisses, la sécrétion de métalloprotéases impliquées dans la dégradation de la matrice extra-cellulaire et la déstabilisation de la plaque [10].

L'IL-6 joue un rôle majeur en phase aiguë de l'infarctus, en activant la sécrétion d'enzymes par les polynucléaires neutrophiles (PNN) activés. Ces phénomènes sont également responsables de l'aggravation des lésions lors de la reperfusion coronaire. Le pic de *C-reactive protein* (CRP), biomarqueur inflammatoire, après un infarctus du myocarde est associé à un plus mauvais pronostic (remodelage ventriculaire, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG], risque accru d'IC, décès) [11].

Inflammation et maladies cardiovasculaires : l'émergence de la colchicine comme traitement-clé

Les voies de l'inflammation ont fait l'objet de cibles thérapeutiques au cours des années.

En 2017, le canakinumab, un anticorps monoclonal humain inhibant l'IL-1 β , a été étudié en prévention secondaire chez plus de 10 000 patients après infarctus du myocarde dans l'essai CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) [12]. C'était la première démonstration qu'agir sur l'inflammation pouvait réduire les événements cardiovasculaires. Ici, on a montré une réduction de 15 % des événements cardiovasculaires graves (infarctus non fatal, AVC non fatal, décès cardiovasculaire). Malgré son bénéfice, son utilisation en pratique reste limitée en raison de son coût élevé et des effets indésirables graves auxquels il expose (infections fatales, leucopénie, thrombocytopénie notamment). La molécule n'a pas été développée commercialement dans cette indication. La colchicine apparaît comme l'exact opposé du canakinumab. C'est en effet un traitement anti-inflammatoire connu depuis plus de 2 siècles, à faible coût (7 centimes d'euros pour 1 mg en France). La colchicine est utilisée depuis des décennies dans le traitement de la goutte, la fièvre familiale méditerranéenne (en chronique et pendant de longues années) mais aussi en cardiologie dans la péricardite aiguë.

Les points essentiels

- Le diabète augmente considérablement le risque de maladies cardiovasculaires, notamment l'insuffisance cardiaque, et en aggrave le pronostic.
- L'inflammation joue un rôle central dans la progression des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques.
- La colchicine est efficace pour réduire les événements cardiovasculaires (en particulier les accidents vasculaires cérébraux) chez les patients coronariens stables ou ayant présenté un événement récent.
- L'impact de la colchicine est encore plus marqué chez les patients diabétiques.
- Les inhibiteurs du SGLT-2 et les analogues du GLP-1 sont recommandés pour améliorer le pronostic des patients diabétiques.

Plus récemment, la colchicine a démontré son bénéfice dans la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. Bien que le mécanisme d'action précis de la colchicine soit mal défini, on sait qu'elle inhibe, d'une part, la polymérisation et le développement des microtubules, et, d'autre part, la production d'IL-1 par les neutrophiles activés et ainsi qu'elle régule l'expression des récepteurs TNF- α au niveau des macrophages et les cellules endothéliales. Par conséquent, la colchicine influence de nombreux processus cellulaires, notamment la fonction de l'inflammasome, la libération de cytokines et la phagocytose au sein de la plaque d'athérosclérose [13].

Dans l'étude LoDoCo2 (Low-Dose of Colchicine 2) [14], 5522 patients avec une coronaropathie chronique stable ont été randomisés soit dans le groupe colchicine 0,5 mg par jour, soit dans le groupe placebo. La colchicine a montré une réduction significative du critère de jugement principal (infarctus, AVC, décès cardiovasculaire, revascularisation coronaire).

L'étude COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial) [15], un essai contrôlé randomisé incluant 4745 patients après infarctus du myocarde, a évalué l'efficacité de la colchicine à la posologie de 0,5 mg par jour sur les événements cardiovasculaires graves (décès cardiovasculaire, arrêt cardiaque ressuscité, infarctus, AVC, hospitalisation en urgence pour revascularisation

coronaire). Une réduction de ces événements de l'ordre de 23 % a été constatée dans le groupe colchicine.

Plus spécifiquement, les patients diabétiques sont particulièrement à haut risque d'événements cardiovasculaires après un infarctus du myocarde [16]. L'effet de la colchicine chez ces patients a été souligné dans une analyse en sous-groupe présélectionnée de l'étude COLCOT (Low-Dose Colchicine in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Myocardial Infarction in the COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial) [17]. Au total, 959 patients ont été inclus dans cette analyse, 462 patients dans le groupe colchicine et 497 patients dans le groupe placebo. Cette population comprenait majoritairement des hommes, âgés de 62 ans en moyenne, avec un diabète insulino-requérant pour environ 30 % des patients. Concernant les traitements du diabète, 75 % étaient traités par metformine et seulement 17 % par inhibiteur du SGLT-2 et 8 % par analogue du GLP-1. Le critère de jugement principal de cette étude était un critère composite composé de : décès cardiovasculaire, arrêt cardiaque ressuscité, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation urgente pour angor nécessitant une revascularisation coronaire. Le groupe colchicine avait une réduction de 35 % du critère de jugement principal par rapport au groupe placebo (figure 1). On notait également dans les critères secondaires une

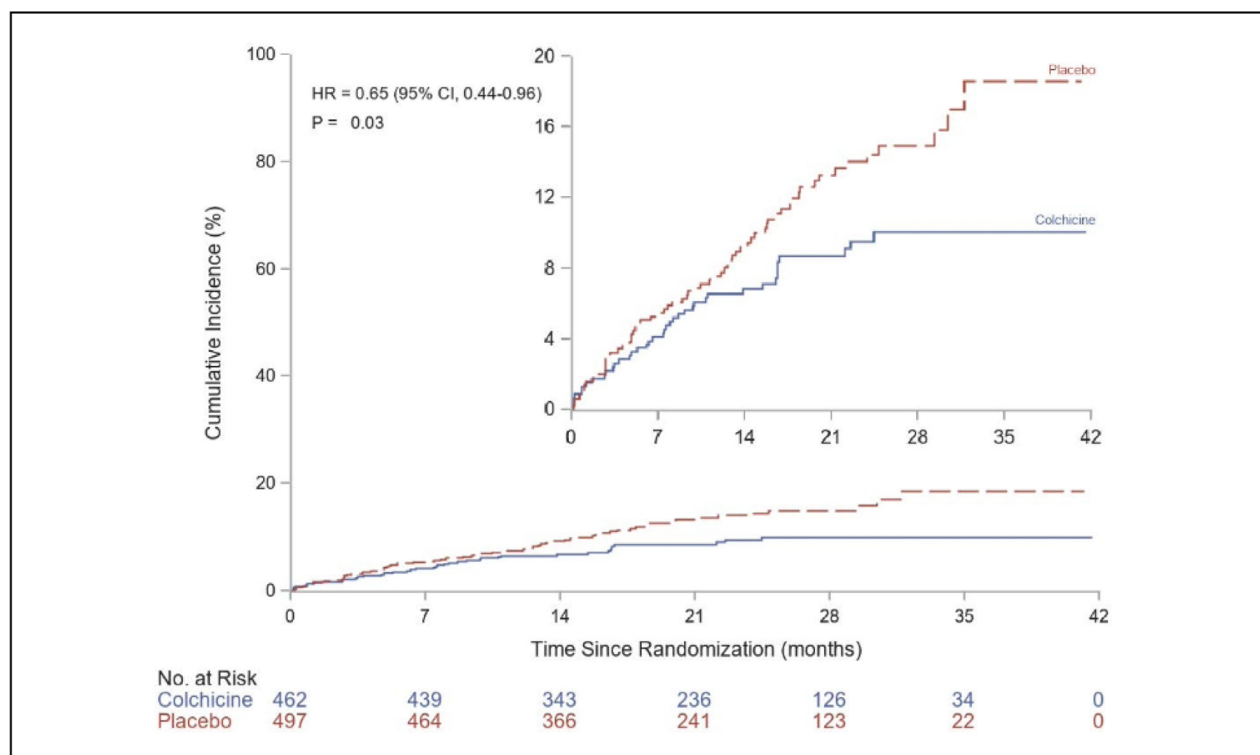


FIGURE 1

Incidence cumulative des événements cardiovasculaires. Comparant les événements chez les patients diabétiques traités par colchicine à faible dose /placebo, chez les patients atteints de diabète de type 2 et ayant récemment subi un infarctus du myocarde dans l'essai COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). Diabetes Care 2024;47(3):467-70

réduction significative des accidents vasculaires cérébraux dans le groupe colchicine (*hazard ratio* : 0,21 [0,05–0,96] ; $p = 0,04$). Dans cette population réduite de patients diabétiques, l'effet cardioprotecteur de la colchicine sur l'ensemble des événements et principalement les accidents vasculaires est donc majeur, suggérant que les patients diabétiques tireraient un bénéfice encore plus important que les patients non diabétiques.

Prévention secondaire et prise en charge de l'insuffisance cardiaque

La revascularisation coronaire

Chez les patients diabétiques pluri-tronculaires, la chirurgie est recommandée en première intention selon les recommandations ESC 2023 [18]. En effet, les études ayant comparé la revascularisation par pontage aorto-coronaire versus angioplastie chez ses patients ont montré la supériorité de la chirurgie en termes de réduction de mortalité, d'infarctus du myocarde et de nouvelle revascularisation [19,20]. Cependant, même après pontage, le risque de décès des patients diabétique est deux fois plus important que les patients non diabétiques [21].

Chez ces patients restant à haut risque cardiovasculaire malgré une revascularisation optimale, une prévention stricte demeure nécessaire.

Les traitements du diabète

Le contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires est primordial.

L'introduction d'un analogue du GLP-1 (liraglutide ou semaglutide) et/ou d'un inhibiteur du SGLT-2 (iSGLT-2) (empagliflozine ou dapagliflozine) est recommandée en prévention secondaire chez le patient diabétique quel que soit le taux d'HbA1c (recommandations grade IA ESC 2023). En effet, ces traitements ont prouvé leur efficacité sur la réduction des événements cardiovasculaires graves (décès cardiovasculaire, infarctus, AVC) dans cette population [22–25].

La colchicine

Les résultats des récents essais randomisés ont mené les recommandations ESC 2024 à relever le niveau de recommandation de la colchicine à la posologie de 0,5 mg/j au grade IIa dans le syndrome coronaire chronique afin de réduire les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC et revascularisation coronaire) [26]. Cette molécule présente un bon profil de tolérance, avec peu d'effets indésirables essentiellement dominés par des troubles gastro-intestinaux, incitant donc à une plus large utilisation dans cette indication [27]. À noter qu'elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et qu'une plus petite dose permet souvent

d'améliorer la tolérance chez les patients à risque d'intolérance (petit poids, polymédiqués, patients âgés).

Le traitement médicamenteux de l'IC

Le traitement médicamenteux de l'IC à fraction d'éjection réduite est bien établi. Il repose sur les bêtabloquants cardio-sélectifs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) ou le sacubitril/valsartan, les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes (ARM) et les à iSGLT-2 [28].

L'observation inattendue de l'effet cardioprotecteur des iSGLT-2 chez les patients diabétiques avec IC à fraction d'éjection réduite a motivé le développement de nouvelles études pour évaluer leur effet chez les non-diabétiques. Les études DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) et EMPEROR-REDUCED (Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure) ont montré une réduction de 25 % de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour la dapagliflozine 10 mg/j [29] et l'empagliflozine 10 mg/j [30] chez les patients avec IC à fraction d'éjection réduite, indépendamment de la présence de diabète. De la même manière, une réduction de l'ordre de 20 % de la mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a ensuite été démontrée dans EMPEROR-PRESERVED (Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction) pour l'empagliflozine 10 mg/j [31] puis dans DELIVER (Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction) pour la dapagliflozine 10 mg/j [32].

Ces traitements sont bien tolérés, ils exposent toutefois à un discret surrisque d'infection génitale et urinaire. Ils restent contre-indiqués en cas de diabète de type 1 en raison du risque d'acidocétose euglycémique et en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 25 mL/min pour la dapagliflozine, DFG < 20 mL/min pour l'empagliflozine).

Conclusion

Les liens entre le diabète et les maladies cardiovasculaires sont majeurs, avec un risque accru d'insuffisance cardiaque et d'événements coronariens graves chez les patients diabétiques. La physiopathologie complexe de ces affections, marquée par les phénomènes d'inflammation chronique et aiguë, offrent de nouvelles thérapies ciblant ces mécanismes. La colchicine, en tant qu'anti-inflammatoire à faible coût, son efficacité a été démontrée en termes de réduction d'événements cardiovasculaires graves chez les patients coronariens et particulièrement chez les diabétiques, d'où son intégration dans les recommandations ESC. De la même façon, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2 offrent des perspectives prometteuses pour améliorer le pronostic des patients diabétiques comme non diabétiques. Toutefois, malgré les avancées en matière de traitement de l'insuffisance cardiaque, une surveillance

rigoureuse et une prise en charge précoce restent essentielles pour limiter la morbi-mortalité liée à ces maladies chez les diabétiques.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts. FR déclare par ailleurs avoir reçu des honoraires pour travaux scientifiques des laboratoires : Astra Zeneca, Servier, Boehringer, Astra Zeneca, Vifor, Bayer, Pfizer, Novartis, Servier, Novonordisk, Air liquid, Abbott, QuidelOrtho, Newcard, MSD, BMS, Sanofi, Alnylam.

Références

- [1] Magliano DJ, Boyko EJ, Balkau B, et al. IDF diabetes atlas. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017, <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed 9 Aug 2018.
- [2] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105-13.
- [3] Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585-91.
- [4] Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001;44(S2):S14-21.
- [5] Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1788-94.
- [6] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
- [7] MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377-85.
- [8] Park JJ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. *Diabetes Metab J* 2021;45:146-57.
- [9] Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2022;23:3587.
- [10] Matter MA, Paneni F, Libby P, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur Heart J* 2024;45:89-103.
- [11] Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-5.
- [12] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
- [13] Devereux S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:131-7.
- [14] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-47.
- [15] Tardif JC, Kouz S, Roubille F, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
- [16] Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
- [17] Roubille F, Bouabdallaoui N, Kouz S, et al. Low-dose colchicine in patients with type 2 diabetes and recent myocardial infarction in the COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Diabetes Care* 2024;47:467-70.
- [18] Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.
- [19] Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629-38.
- [20] Spadaccio C, Benedetto U. Coronary artery bypass grafting (CABG) vs. percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of multivessel coronary disease: quo vadis? — a review of the evidences on coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:506-15.
- [21] Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and non-diabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996;19:698-703.
- [22] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- [23] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- [24] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- [25] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction: subanalysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2019;139:2516-27.
- [26] Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415-537.
- [27] Jammoul N, Mercier G, Roubille F. Could colchicine reduce cardiovascular events in coronary artery disease without increasing all-cause mortality: avoid optical illusions! *Int J Cardiol* 2023;376:125-6.
- [28] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2024;26:5-17.
- [29] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- [30] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- [31] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
- [32] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.