

# Toetsgroep DM/ CVRM 2017

datum

Annemarie Hofman, Goof Zonneveld, Hans van Wijland

# Disclosures Goof Zonneveld, Annemarie Hofman, Hans van Wijland

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geen</li><li>• Geen</li><li>• Geen</li><li>• Geen</li></ul>

# Agenda

---

- 17:30 inloop met broodjes
- 18:00 agenda en leerdoelen
- 18:05 casus , diabetes
- 19.10 korte pauze
- 19:15 casus 2, cardiale problematiek
- 19:50 rondvraag
- 20:00 afsluiting

## Leerdoelen:

---

- Kennis van intensieve insulinetherapie en nieuwe insulines en andere nieuwe behandelmogelijkheden zoals SGLT-2 remmer en GLP-1 analoog.
- Kennis van cardiale co-morbiditeit bij diabetes
- Kennis van thoracale problematiek
  - Wat gebeurt er in het hart
  - Wat doet de cardioloog
  - Wat is het vervolg in de 1<sup>ste</sup> lijn
  - Verschil in thoracale klachten bij vrouwen

# Casuïstiek insulinetherapie



## Meneer de Boer, 58 jaar, sinds 6 jaar DM2

- Is heftruckchauffeur bij distributiecentrum, gehuwd, 2 kinderen.
- Klachten: vermoeid, slecht slapen, gemiddeld 1 x per week hypo, met een glu <3,5 mmol/l (Gliclazide is om die reden al gestopt)
- VG myocardinfarct 2010

HbA1c: 58

eGFR: >60 ml/min

LDL: 2,5

RR: 145/80

BMI: 36

Metoprolol 1 dd 50 mg

Fosinopril 1 dd 20 mg

HCT 1 dd 12,5 mg

Acetylsalicylzuur 1 dd 100 mg

Atorvastatine 1 dd 20 mg

Metformine 3 dd 1000 mg

Glargine 1 dd 90 IE

# Wat nu?

---

- Hypo's
- Slecht slapen
- HbA1C te hoog
- LDL op streefwaarde
- RR
- BMI

# Slecht Slapen

---

- Slaapproblemen geven verhoogd risico op DM2 (2)
- OSAS komt 4-10 maal vaker voor bij obesitas dan in de gemiddelde bevolking (1)
- Prevalentie bij DM2 23-86 % (4)
- OSAS:
  - > dan 5 maal per uur slaapapneu (ademstops > 10 sec)
  - vermoeidheid overdag
  - verminderde concentratie
  - verhoogd cv risico
  - geassocieerd met toename van de insuline resistentie (onafhankelijk van de obesitas (3))

(1) Li, Prev Med 2010, (2) Vgontzas, Diabetes Care 2009 , (3) West , thorax 2006, (4) Resnick , diabetes Care2003, , Foster , diabetes care, 2009



# Wat vinden jullie van de dagcurve van meneer de Boer?

	N	NO	VM	NM	VA	NA	VS
ma	5,4	11,5	7,1	14	8,6	13	7,2
vr	5,9	11	7,8	13	7,9	14	8.1

1 dd glargine 90 IE, Metformine 3 dd 1000 mg, HbA1c: 58, BMI: 36

## Streefwaarden:

Glucose nuchter: 4,5-8

Postprandiaal: 4,5-9

HbA1c: ≤53

Wat gaan jullie doen?

# Intensiveren goede leefstijl !!!

---

Diëtist: voeding optimaliseren

Meer bewegen:

- nieuwe trends:
  - alleen bewegen in het weekend ook zinvol,
  - minder zitten,
  - lopen na de maaltijd.

# Verandering insuline schema

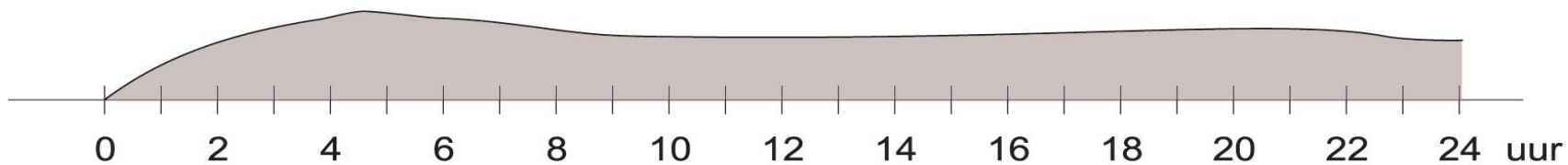
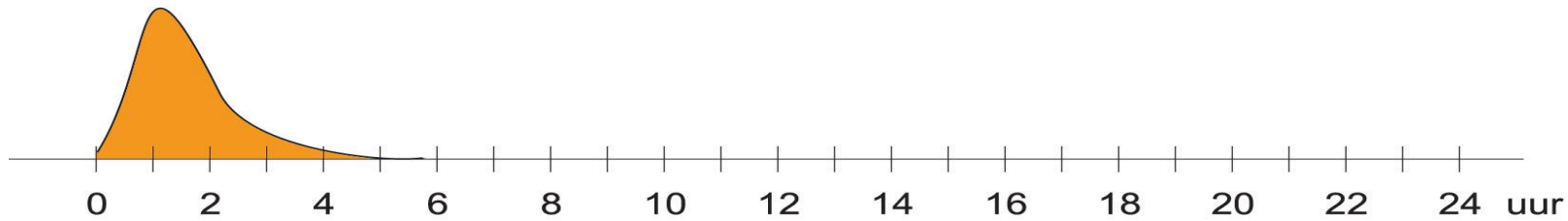
---

- Basaal bolus
- Mix insuline
- Nieuwe insulines?

# Basaal bolus schema

- Combinatie van langwerkend en kortwerkend

kortwerkende  
piek na 45-90 minuten  
uitgewerkt na 4-5 uur



# Van 1 dd naar basaal bolus

---

Van 1 dd naar 4 dd:

- 80 % van de totale dagdosis:
- 40 % langwerkend en 60 % kortwerkend

Voorbeeld 1 dd 90 IE:

80% is 72 IE, 28 IE langwerkend en 43 IE kortwerkend, verdeeld over de drie maaltijden.

Of:

- Per maaltijd starten met een kortwerkend insuline, starten met de grootste maaltijd (meeste KH) en dan starten met 4 IE per maaltijd.
- Ophogen op geleide van de postprandiale waarde

**Verwijs voor begeleiding naar profiel 4 diëtist!**

## 2-4-6 regel in geval van nood

---

Glucose van 15 mmol/l of hoger: 4 Eh kortwerkend insuline (bij)sputen

Glucose van 20 mmol/l of hoger: 6 Eh kortwerkend insuline (bij)sputen

Bloedglucosewaarde na 2 uur meten en bovenstaande regel zo nodig herhalen

(bij hyperglycemie voor het slapen de helft bijsputen van bovenstaande adviezen)

- extra bloedglucosewaarde meten
- proberen de oorzaak te achterhalen.

# Bijspuitschema voor de patiënt met maaltijdinsuline

---

**10-13 mmol/l: 2 eenheden extra**

**13-16 mmol/l: 4 eenheden extra**

**16-20 mmol/l: 6 eenheden extra**

**>20 mmol/l: 6 eenheden om de 2 uur totdat de bloedglucose is gedaald tot 13 mmol/l. Zo niet raadpleeg dan de arts of de verpleegkundige.**

De hoeveelheid insuline die nodig is om te corrigeren is afhankelijk van het lichaamsgewicht en van de insulinegevoeligheid. Dit verschilt per persoon.

De insulinegevoeligheid is het aantal mmol glucose daling bij het spuiten van 1 eenheid kortwerkende insuline.

Berekenen insulinegevoeligheid: 100 gedeeld door de totale dagdosis insuline.

Controleer altijd het effect van bijspuiten na 2 uur door middel van een glucosemeting

## Van 1 dd naar 2 dd mixinsuline ?

---

80% van de totale dagdosis verdelen over 2/3 in de ochtend en 1/3 in de avond  
De avond voor de overschakeling de langwerkende insuline halveren.

Aanpassen van de dosering:

- Op geleide van de nuchtere en de postprandiale waardes
- Over het algemeen eerst zorgen dat de nuchtere waarde goed is

óf

1 dd Rysodeg (insuline degludec/insuline aspart). Dit is een nieuwe mixinsuline. Kan eenmaal- of tweemaal daags worden toegediend bij de hoofdmaaltijd(en).

Zo nodig kan de patiënt het toedieningstijdstip wijzigen, zolang het maar wordt toegediend bij de hoofdmaaltijd wanneer het eenmaal daags wordt toegediend.



# SGLT 2 remmers

---

Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin

Empareg studie:

risicoreductie van cv overlijden en van de gecombineerde uitkomst van MI, stroke, cardiovasc overlijden. Bij patiënten met DM2 en hoog cv risico. Niet aangetoond bij andere SGLT2 remmers.

Niet vergoed in combinatie met insuline door de zorgverzekeraar, wel onder voorwaarden door de fabrikant.

# Toevoegen van GLP1 analoog bij insuline

---

Sinds 1-1-17 ook vergoed voor patiënten met een BMI $\geq$ 30 i.c.m. met minimaal 3 maanden basaal insuline en metformine (en evt. een SU) in maximaal verdraagbare dosis, indien onvoldoende gereguleerd.

## **LEADER trial**

Gekeken naar het effect bij patiënten met een cv ziekten of een hoog risico.

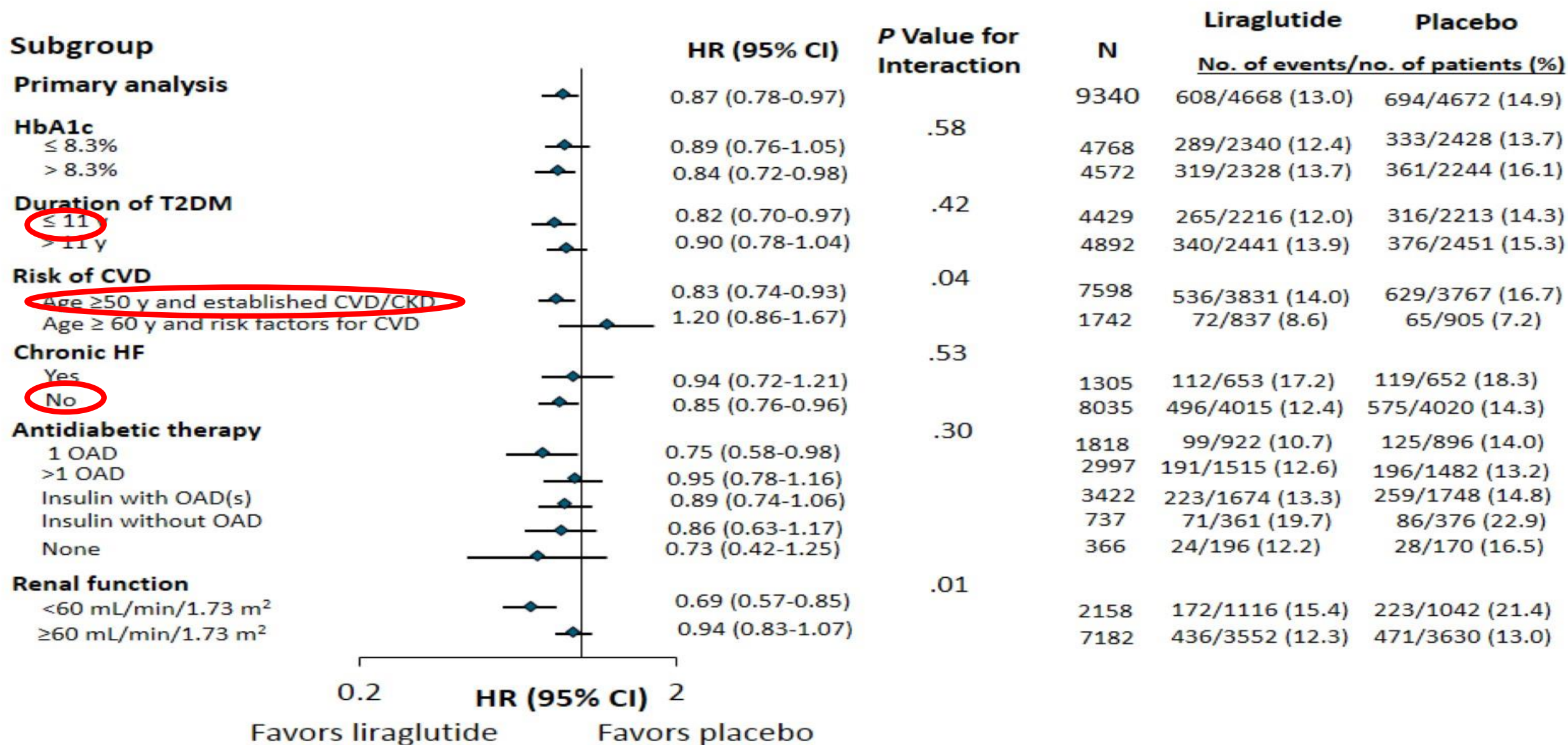
Gemiddeld 64 jaar en een ziekte duur van 13 jaar.

composite primary outcome (MI, stroke, cv death ), mediane follow up van 3,8 jaar:

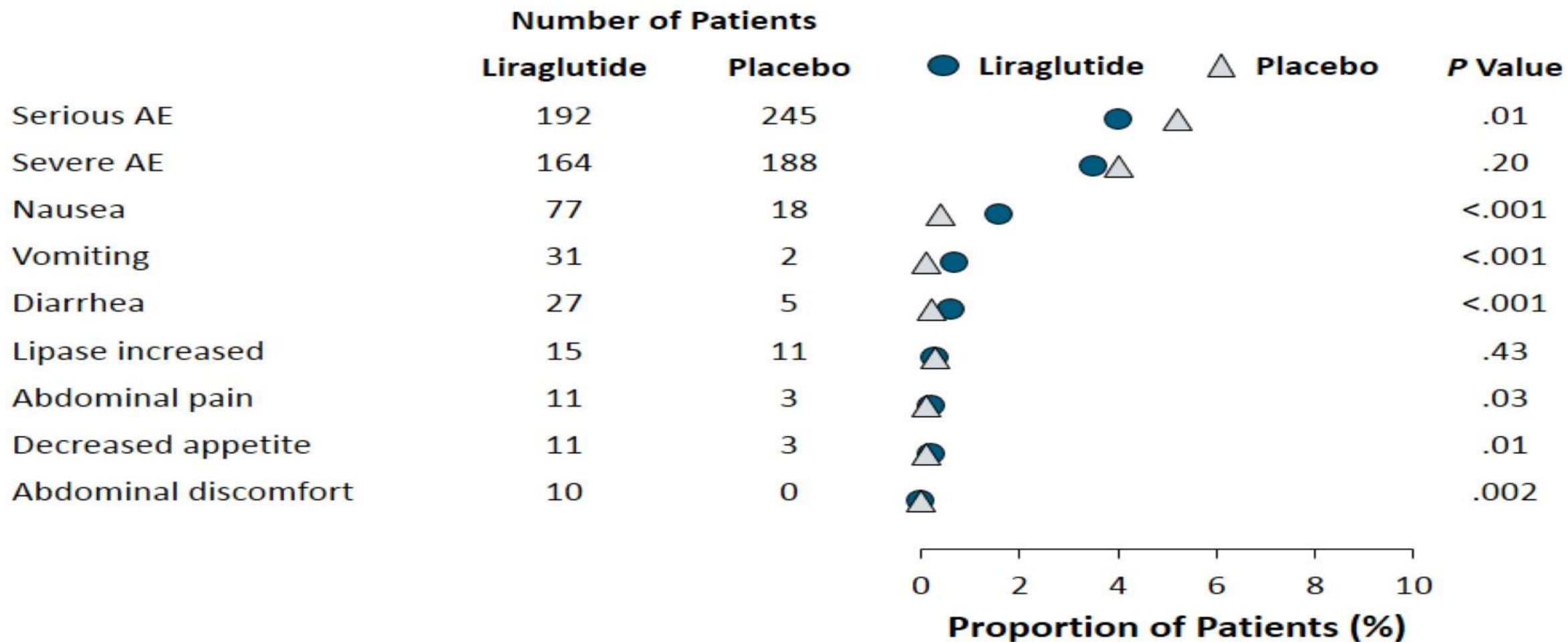
placebo groep 4,9%

liraglutide groep 13%

# LEADER: Primary Outcome Subgroup Analyses (cont)



# LEADER: AEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation



# GLP-1 analoog toevoegen aan insuline

---

## Overwegen bij:

- Relatief jonge patienten
- Beperkte diabetesduur (< 11 jaar)
- Cardiovasculair belast
- BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Slechte glykemische regulatie (hoog HbA1c, regelmatig hypoglykemie)
- Insuline dosis > 53 EH / dag
- Insulinegebruik > 3 maanden

## Voordelen

- Beperking cardiovasculair risico
- Minder vaak ernstige hypoglykemie
- Minder achteruitgang nierfunctie
- Lagere insulinedosering nodig
- Minder gewichtstoename

## Nadelen

- Ook GLP-1 analoog moet door de patiënt ingespoten worden
- Misselijkheid en braken als bijwerking
- Duur



# Nieuwe insulinen



# Nieuwe insulines

---

- Insuline degludec (Tresiba<sup>®</sup>) 100 E/ml en 200 E/ml
  - werkingsduur: minimaal 42 uur
  - toediening eenmaal daags
  - let op juiste dosering bij verschillende sterkten
- Insuline degludec/ liraglutide (Xultophy<sup>®</sup>)
- Insuline glargine (Toujeo<sup>®</sup>): 300 E/ml
  - vanwege hogere sterkte kleiner injectievolume dan bij insuline glargine (Lantus<sup>®</sup>)
  - maximaal 80 E/injectie, bij hogere dosering moeten patiënten de dosering op twee plaatsen injecteren
  - beide insulinen zijn niet bio-equivalent, dus voor omrekenen dosering is correctiefactor nodig (zie adviezen in de productinformatie)
- Insuline glargine 100 E/ml ook generiek beschikbaar (Abasaglar<sup>®</sup>) is een biosimilar (volledig kosteloos voor VGZ verzekerden)

# Biosimilar insuline

---

- Themajournaal biosimilars (december 2015)



Zie <http://medicijnbalans.nl/journaal/50732>



# Aantal gebruikers langwerkende insuline en GLP 1

Praktijk	% patiënten op streefwaarde hba1c, <70 jaar	Kortwerken de insuline (aantallen)	NPH	Lantus	Toujeo	Abasaglar	Degludec	Degludec/liraglutide (combi)	GLP1
HONK regio									
Praktijk en:									

# De opties voor meneer de Boer op een rijtje

---

- Drastische leefstijlveranderingen
- Bariatrische chirurgie
- Basaal bolusschema
- Mixinsuline (1 of 2 dd)
- SGLT2 remmer
- GLP1 analoog
- Combinatie van opties
  
- **Bij twijfel of vragen consulteer het expertteam via Beterverwijzen of CareSharing**

# Intermezzo

---

- Waarom zo vaak hoog triglyceriden en laag HDL bij diabeten?
- [http://video.cvgk.nl/video\\_1508.html](http://video.cvgk.nl/video_1508.html)

# Korte pauze

---



# Casuïstiek thoracale klachten

---



## Mevr. de Boer, ook diabetes, ook 59 jaar

Op uw spreekuur vertelt mevr. de Boer dat zij de laatste 4-5 maanden bij het opfietsen van een brug een licht vervelend gevoel achter het borstbeen ervaart en wat achter de adem raakt. Trekt overigens na 5 minuten weer bij, als zij weer op het vlakke deel fiets of even afstapt.

Totaal cholesterol	6,1
LDL	3,2
triglyceriden	4,8
HDL	0,8
HbA1c	60
RR	136/88

### Wat wilt u nog meer weten?

Ex- rookster, ½ jaar

Geen HVZ in VG

Fam: geen HVZ

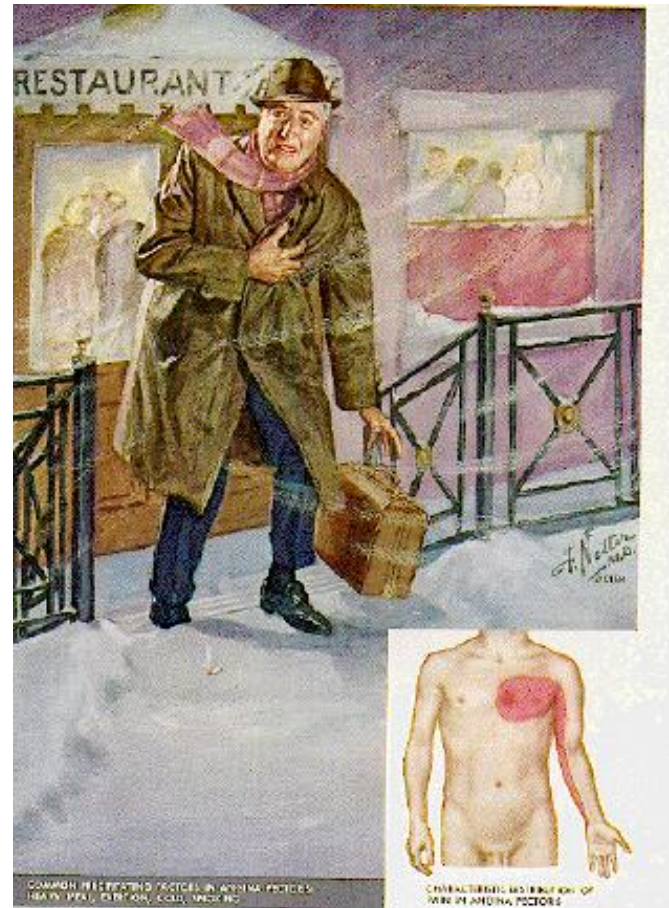
### Medicatie:

metformine 2 x 500 mg,

simvastatine 40 mg

# Wat zijn de karakteristieken van angina pectoris

Plek  
Aard  
Duur  
Beloop



# Angineuze klachten

---

NHG: Typische angina pectoris (AP) wordt gekenmerkt door:

retrosternale klachten; provocatie van de klachten door inspanning, kou, warmte, emoties of zware maaltijden; verdwijnen van de klachten binnen 15 minuten in rust en/of binnen enkele minuten na het gebruik van sublinguaal toegediende nitraten.

Bij aanwezigheid van twee van deze drie symptomen spreekt men van een 'atypische AP'

Kenmerken die het vermoeden van angineuze klachten op basis van coronairsclerose verder versterken zijn: uitstraling naar linker of rechter arm, linker schouder, hals, kaak, epigastrio of rond xifoïd of tussen de schouderbladen.



# Aspecifieke thoracale klachten

---

Kenmerken die tegen AP pleiten zijn: scherpe pijn, in een beperkt gebied gelokaliseerde pijn, tintelingen, lokale drukpijn, houdingsafhankelijke pijn en ademhalingsafhankelijke pijn

myogene of costosternale aandoeningen;

gastro-intestinale aandoeningen, zoals oesofagitis, oesofagusspasmen, ulcus pepticum en cholelithiasis;

pulmonale aandoeningen zoals pneumonie (pijn vastzittend aan de ademhaling);

nerveus-functionele klachten zoals hyperventilatie bij een angst- of paniekstoornis

# Kans op coronairsclerose bij thoracale klachten

Tabel 1 Kans op belangrijke coronairsclerose bij hartkatheterisatie of obductie in relatie tot leeftijd, geslacht en aard van de pijn (in procenten)

<i>Leeftijd</i>	<i>Symptoomloos</i>		<i>Aspecifieke thoracale pijn</i>		<i>Atypische AP</i>		<i>Typische AP</i>	
	<i>man</i>	<i>vrouw</i>	<i>man</i>	<i>vrouw</i>	<i>man</i>	<i>vrouw</i>	<i>man</i>	<i>vrouw</i>
30-39	2	0,3	5	0,8	22	4	70	26
40-49	6	1	14	3	46	13	87	55
50-59	10	3	22	8	59	32	92	79
60-69	12	8	28	19	67	54	94	91

**Table 13 Clinical pre-test probabilities<sup>a</sup> in patients with stable chest pain symptoms<sup>108</sup>**

Age	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal pain	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

ECG = electrocardiogram; PTP = pre-test probability; SCAD = stable coronary artery disease.

<sup>a</sup> Probabilities of obstructive coronary disease shown reflect the estimates for patients aged 35, 45, 55, 65, 75 and 85 years.

- Groups in white boxes have a PTP <15% and hence can be managed without further testing.
- Groups in blue boxes have a PTP of 15–65%. They could have an exercise ECG if feasible as the initial test. However, if local expertise and availability permit a non-invasive imaging based test for ischaemia this would be preferable given the superior diagnostic capabilities of such tests. In young patients radiation issues should be considered.
- Groups in light red boxes have PTPs between 66–85% and hence should have a non-invasive imaging functional test for making a diagnosis of SCAD.
- In groups in dark red boxes the PTP is >85% and one can assume that SCAD is present. They need risk stratification only.

## Terug naar mevr. De Boer, wat doet u verder?

---

Lichamelijk onderzoek: auscultatie hart, longen, check op anemie, schildklierlijden;  
lengte en gewicht

Start ASA, metoprolol, NTG met instructies en verwijzing via Beter verwijzen

# Wat doet de cardioloog?

---

- Anamnese, lich. onderzoek, ECG
- Duke score

# Duke score

## Duke Clinical Score: Prediction of Coronary Heart Disease in a Patient with Chest Pain

NOTE: This score is not applicable if patient is known to have CHD

Patient Details:		Enter Age & Gender	
Age	(original data derived from ages 30-70)	59	▼
Sex		Female	▼
Classification of Chest Pain		Enter Chest Pain Features	
Precipitated by exercise		Yes	▼
Brief duration (2-15min)		Yes	▼
Relieved promptly by rest or NTG		Yes	▼
Retrosternal		Yes	▼
Radiating to jaw, neck or left arm		No	▼
Absence of other cause		No	▼
Chest Pain Categorised as:		Typical Angina	
Probability of significant CHD (ACC/AHA Guidelines):		80%	

Risk Factors:		Enter Clinical Features	
Smoking (within past 5 years)		No	▼
Total Cholesterol		193	▼
Diabetes		Yes	▼
Previous MI		No	▼
ECG: Q waves		No	▼
ECG: ST changes at rest		No	▼
Probability of significant CHD (Duke):		61%	

(>75% stenosis of at least 1 major coronary artery)

## Vervolgstappen op basis Duke score

---

- Bij een laag risico, 10%, is intensieve beeldvormende techniek (wel ECHO) niet direct nodig en kan in eerste instantie worden volstaan met een fietsproef.

NB Umans: vaak toch geen fietsproef wegens lage specificiteit en sensitiviteit

- Bij een gemiddeld risico is de CCTA het aangewezen middel.

NB Umans: klinische blik van cardioloog speelt hierin een rol evenals de echo en het risico van stralenbelasting

- Wijst de Duke-score uit dat de patiënt een hoog risico heeft, boven 85 procent, dan is coronaire angiografie (CAG) nodig.

# CCTA calciumscore

- Het onderzoek is vanwege de hoge negatief voorspellende waarde uitermate geschikt voor het uitsluiten van gecalcificeerd coronairlijden bij patiënten met een atypisch klachtenpatroon.
- Het is belangrijk om te beseffen dat calcificatie het laatste stadium van atherosclerose is. De afwezigheid van calcium is dus niet synoniem met afwezigheid van atherosclerose.
- Een calciumscore van 0 houdt in dat er geen kalkafzetting is aan de binnenzijde van de vaatwand. Bij een calciumscore van 0 is de kans op obstructief coronairlijden uitermate klein is, met negatief voorspellende waarden tussen de 92 en 100%.



Tekening: Auke Herrema

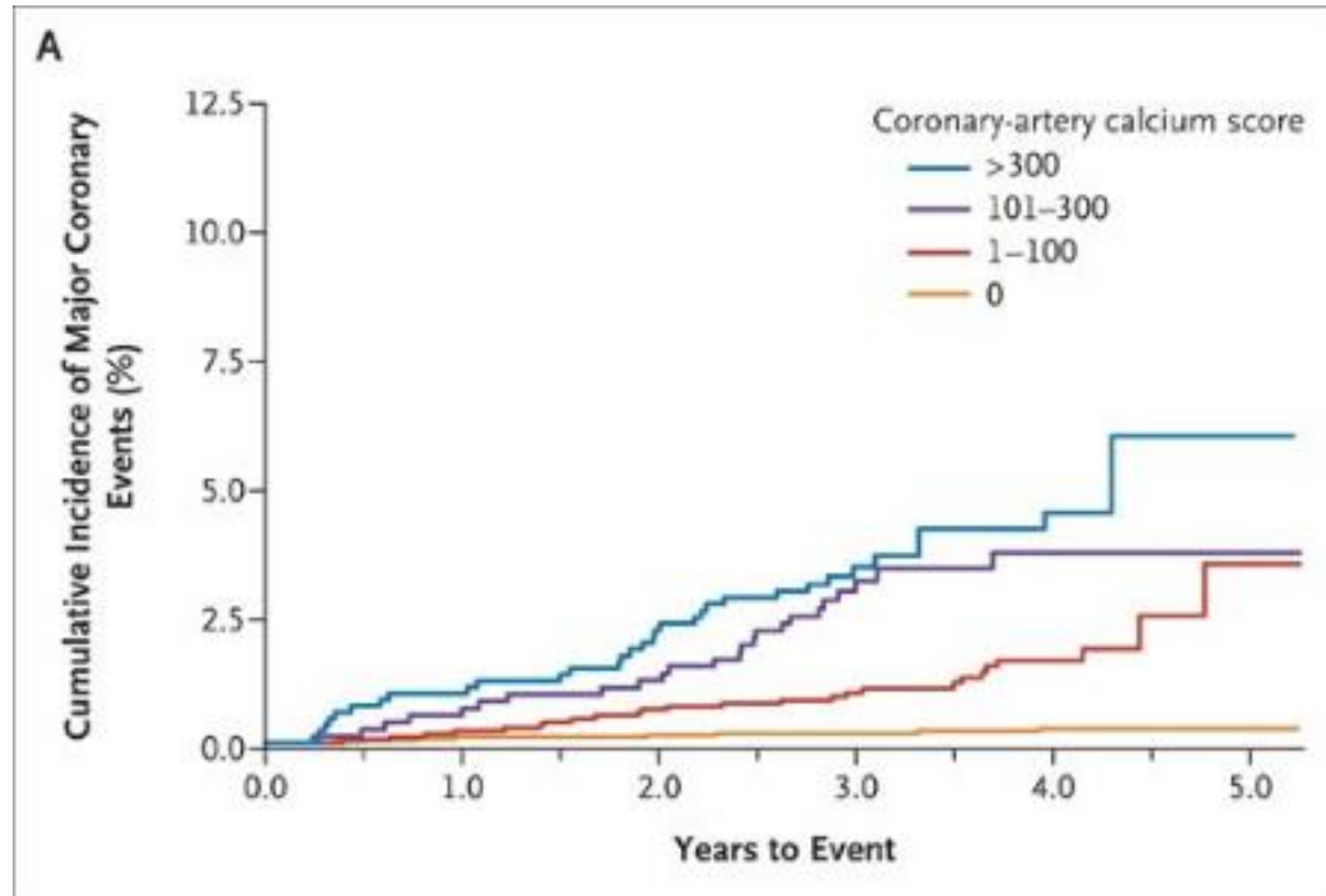


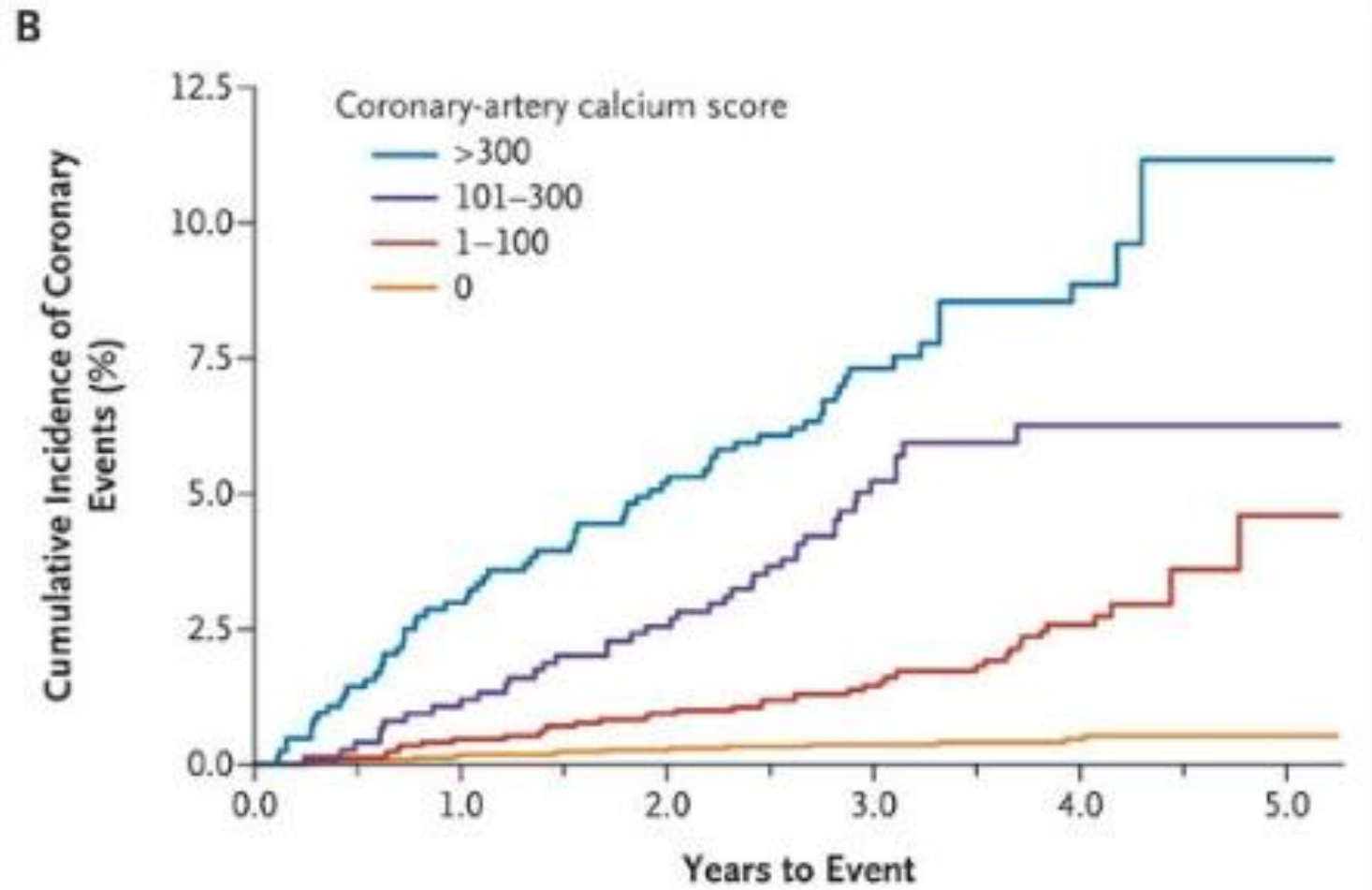


# Calciumscore

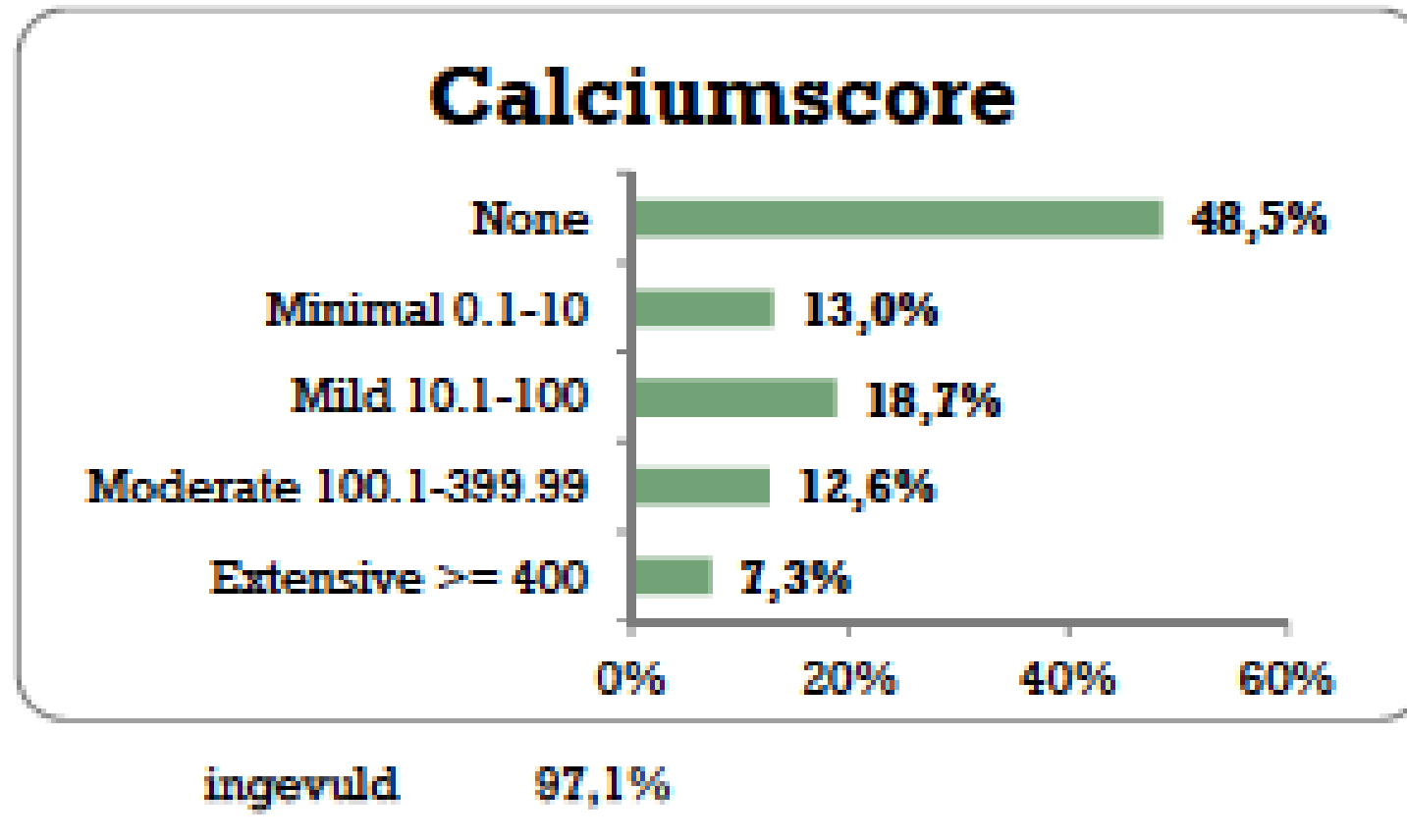
EBCT Calcium Score	Plaque Burden	Probability of Significant CAD
0	No identifiable plaque burden	Very low (generally <5% likelihood)
0-10	Minimal identifiable plaque burden	Very unlikely (generally <10% likelihood)
11-100	Definite (at least mild)	Mild or minimal coronary stenoses likely
101-400	Definite (at least moderate atherosclerotic plaque burden)	Nonobstructive CAD highly likely, although obstructive disease possible
>400	Extensive	High likelihood (>90%) of at least one "significant" coronary stenosis

# Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups , N Engl J Med 2008; 358:1336-1345 [March 27, 2008](#)





# Gegevens MCA 2016



# Mevr. de Boer heeft een calciumscore van 23

---

Cardioloog besluit tot intensivering van haar statine behandeling,  
Metoprolol 100 mg

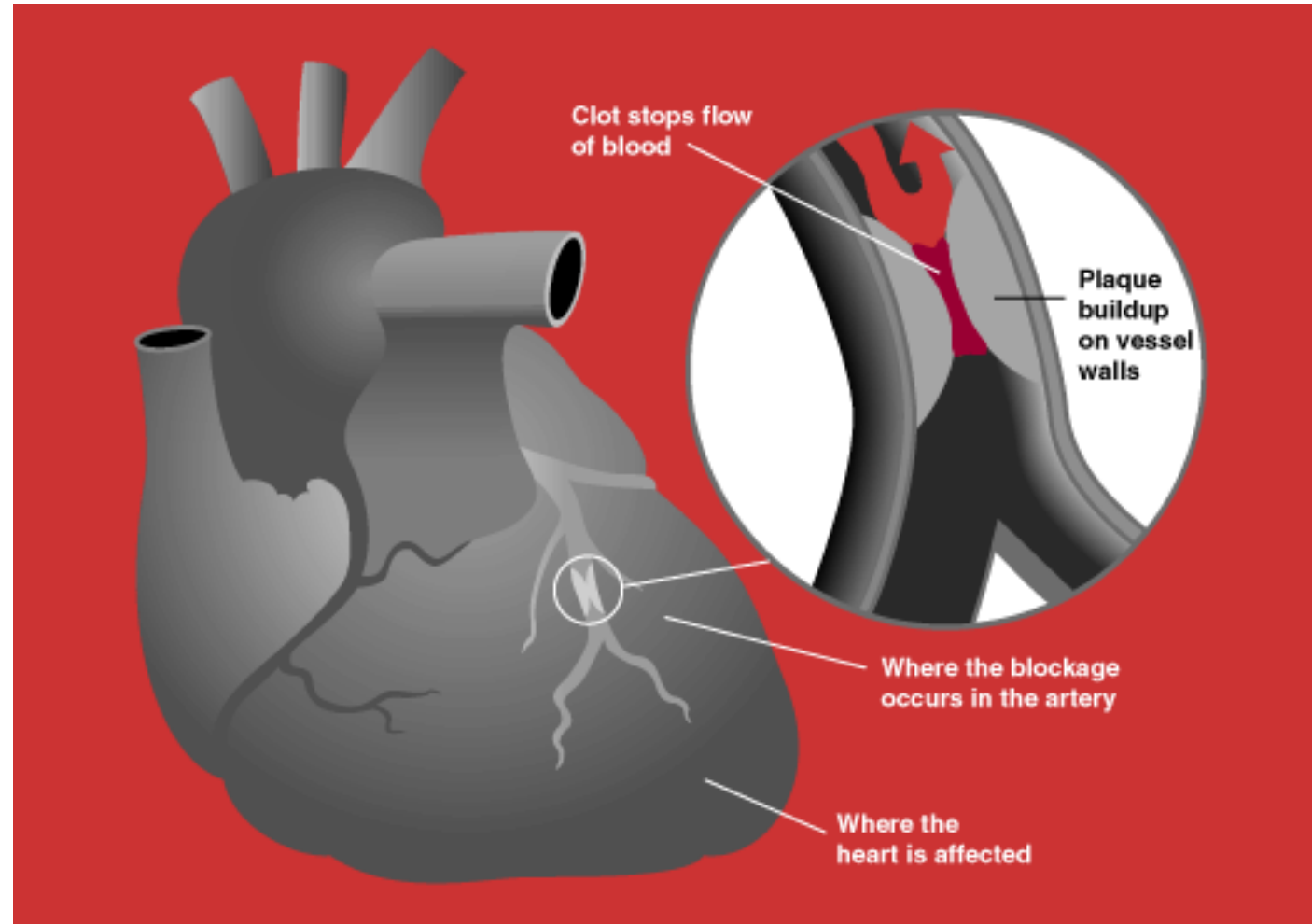
## Een half jaar later

---

- Afgelopen weken kwamen haar klachten bij het fietsen weer wat terug. Had statines een tijd niet gebruikt wegens spierpijnklachten, ook diabetesinstelling weer verslechterd.  
Eergister had zij ook in rust klachten, duurde wel een kwartier voor het wegging, trok ook wat naar haar kaken.
- **VANDAAG:** idem klachten, maar gaat maar niet weg, kortademig erbij en wat misselijk.
- **Wat is er aan de hand?**

# Mevr. De Boer

- Acut coronair syndroom

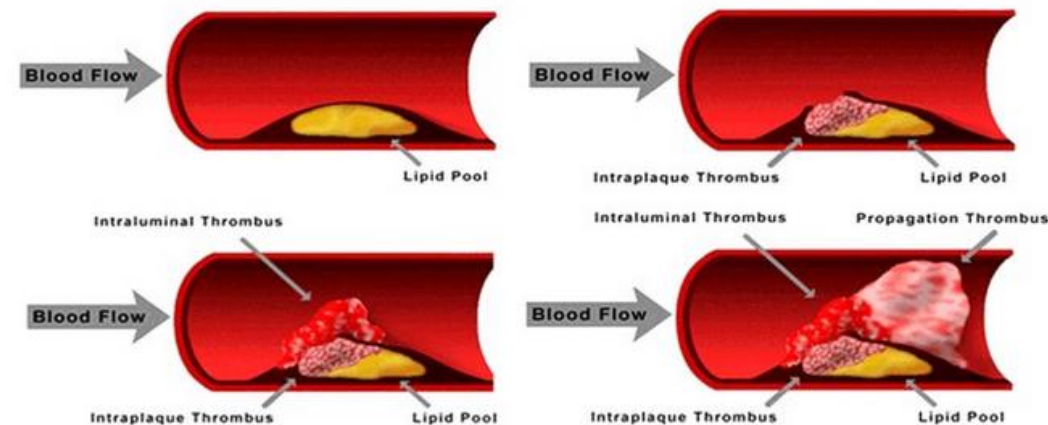




# Wat is de oorzaak van ACS

- Oorzaak is meestal een ruptuur van een plaque of een erosie, wat leidt tot activering van de trombocyten, met als resultaat een partiële of totale occlusie van de coronairarterie

## Pathofysiologie



# Plaque instabiliteit

---

- [http://video.cvgk.nl/video\\_1512.html](http://video.cvgk.nl/video_1512.html)

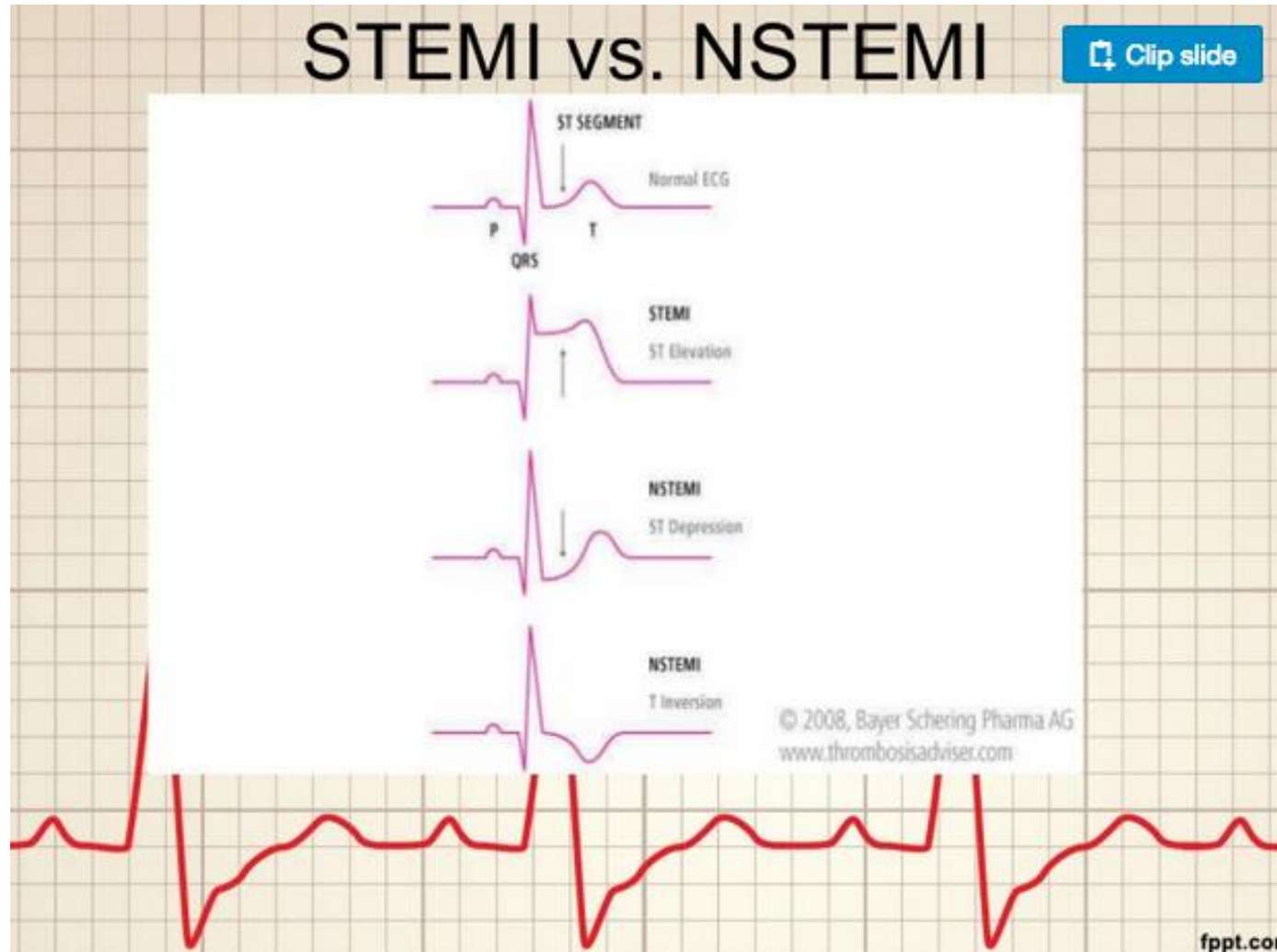
# MI: STEMI en non STEMI, wat is het verschil?

---

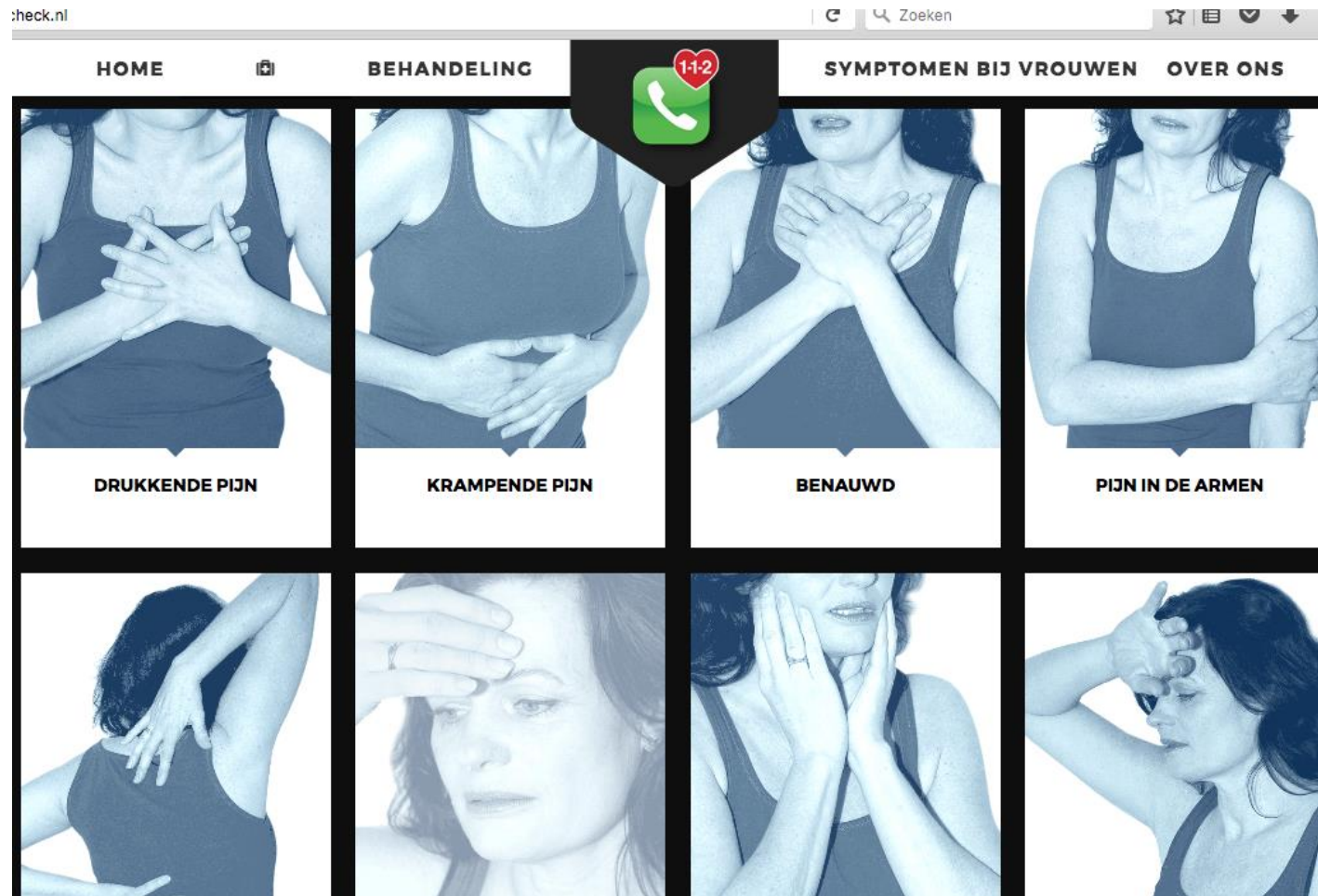
- Een volledige occlusie veroorzaakt acuut transmurale ischemie, op het ECG zichtbaar als ST-elevatie, binnen enkele uren gevolgd door myocardnecrose (ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI)).
- Bij het NSTEMI en IAP is er geen totale afsluiting van de coronairarterie. Bij een niet-volledige of intermitterende afsluiting ontstaat geen transmurale ischemie en toont het ECG ST-depressie, T-top-inversie of slechts aspecifieke afwijkingen; het ECG is soms zelfs normaal.

# STEMI vs. NSTEMI

Clip slide



# Man en vrouw gelijke presentatie?





# Verskil in klachten bij mannen en vrouwen

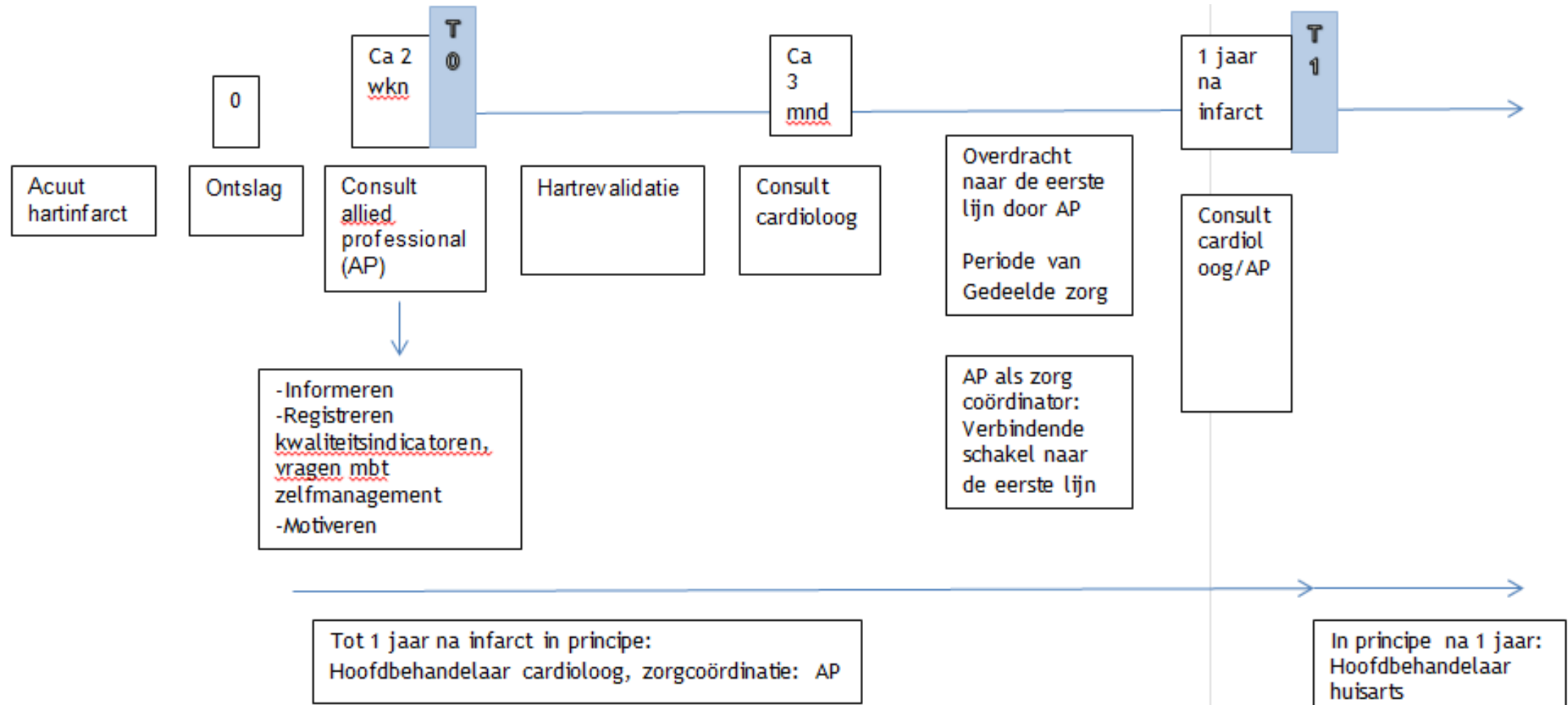
## Verschillen in klachten bij een hartinfarct

klacht	vrouwen	mannen
drukkend en snoerend gevoel op de borst, knijpend gevoel boven in de borst/keel, linker of rechter bovenarmen	♥	♥♥♥
pijn vooral achter in de rug, de linkerkaakhoek, oksels, nek, schouders, bovenbuik	♥♥♥	♥
kortademig	♥♥♥	♥
"griep"-achtige klachten, misselijkheid, braken, koude zweet	♥♥♥	♥♥
transpireren, misselijk	♥♥	♥♥♥
vermoeidheid, zwakte	♥♥♥	♥
angst, onbehagen	♥♥♥	♥
geen eetlust	♥♥	♥
onbegrepen vermoeidheid weken voorafgaand aan infarct	♥♥♥	♥

bron: Handboek Gynaecardiologie, vrouwspecifieke cardiologie in de praktijk.



# Beleid na MI



# Hoe gaat het in onze praktijken?

Praktijk	Aantal K75 in keten	% Statinegebruik na K75	% Bètablokker na K75	% antistolling na K75	% ACE/ARB na K75	% Thiazide-diureticum na K75	Gemiddeld LDL na K75
HONK regio							
Praktijken:							

Praktijk	Aantal K74 in keten	% Statinegebruik na K74	% Bètablokker na K74	% antistolling na K74	%ACE/ ARB na K74	% Thiazide-diureticum na K75	Gemiddeld LDL na K74
HONK regio							
Praktijken:							



# Welke zaken bespreek je met post MI patiënt?

---

- Wat voor infarct was het, stent, CABG, medicamenteus?
- Restklachten ( AP, HF)?
- Welke medicatie
- Therapietrouw
- Welke risicofactoren behoeven aandacht: RR, LDL, roken, BMI, bewegen, DM
- Angst en stemming
- Sex

# Het moeilijkste onderdeel: leefstijl veranderen

---

- SMR, luchtkanaal
- Response 2 studie: WW, Philips Direct life

# Medicatie na MI

---

- Eerste jaar: the big Five
- ASA, ticagrelor, beta blokker, ACE-i, statine
- Na 1 jaar ticagrelor eraf

## RR en LDL

---

- Streefwaarde post MI:
- RR  $\leq$  140/90
- LDL  $\leq$  1.8

# Tot slot hyperglycaemie en HVZ

---

- Al in 1929 werd er een verband gezien tussen hyperglycaemie en het optreden van coronaire hartziekte's.
- In de UKPDS studie was daling van HBA1c geassocieerd met minder HVZ
- In de latere studies( ACCORD, ADVANCE ed) werd juist geen verband aangetoond
- ( waarschijnlijk omdat de statines veel gebruikt werden door diabeten en de RR beter behandeld werd)
- NU: SGLT2 remmers

## DM en HVZ: SGLT2 remmers

---

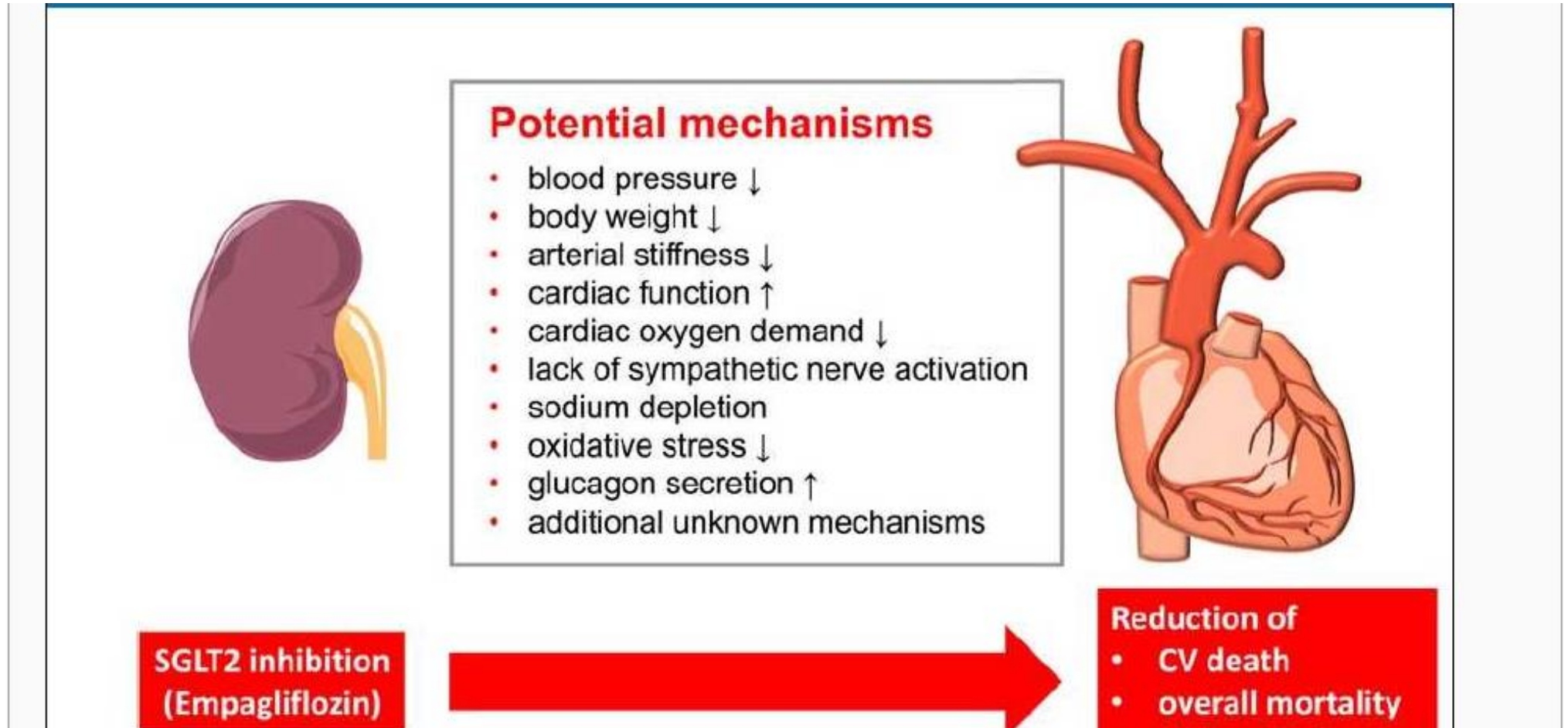
- SGLT2-remmers beschermden tegen risico op: Ernstige nadelige CV events (MACE): RR: 0.84; 95% CI: 0.75–0.95; P = 0.006
- CV sterfte: RR: 0.63; 95% CI: 0.51–0.77; P < 0.0001
- Hartfalen: RR: 0.65; 95% CI: 0.50–0.85; P = 0.002
- Sterfte door alle oorzaken: RR: 0.71; 95% CI: 0.61–0.83; P < 0.0001

# Macrovasculaire en microvasculaire bescherming

---

- [http://video.cvgk.nl/video\\_5176.html](http://video.cvgk.nl/video_5176.html)

# Mogelijke verklaringen voor vermindering HVZ





# Recept empagliflozine voor mevr. De Boer ?

---

- Bijwerkingen
- Veiligheid

# Vragen?

---



Studies which have shown that diabetes mellitus is a predictor of atypical presentation of acute coronary syndrome

Ref.	Study population/	Study type/country	Atypical presentation %	Conclusion
Stern et al[68]	2113 ACS patients	Nationwide survey/Israel	21.7% had no chest pain	In multivariate analysis, variables associated with no anginal pain/atypical symptoms on presentation (in <sup>a</sup> order): history of heart failure, age, no past angina, diabetes and non-smoking. 18.7% of male patients had no chest pain on presentation vs 29.7% of females
Culić et al[69]	1996 MI patients	A prospective, observational study/Croatia	14.8% had no chest pain	The independent predictors of atypical presentation in both gender; <sup>a</sup> levels of CK-MB fraction ( $P < 0.0001$ and $P = 0.0003$ , respectively), NIDDM ( $P = 0.0002$ and $P = 0.002$ , respectively), older age ( $P = 0.001$ and $P = 0.01$ , respectively), and no smoking in men ( $P = 0.005$ ) The independent predictors of the presence of non-pain symptoms; DM ( $P = 0.048$ and $P = 0.005$ , respectively), <sup>a</sup> levels of CK-MB ( $P = 0.01$ and $P = 0.049$ , respectively) and hypercholesterolemia ( $P = 0.01$ ) in both men and women
Hwang et al[70]	931 newly diagnosed as ACS	Retrospective/ South Korea	7.8% of younger pts and 13.4% of older pts	A logistic regression analysis after adjustment for gender and ACS type indicated that diabetes and hyperlipidemia significantly predicted atypical symptoms in younger patients
MacKenzie et al[71]	64 (12 women with DM)	Descriptive, cross-sectional/Canada	See conclusion	Less chest pain in diabetics vs non-diabetics ( $P = 0.02$ ) No difference in pain intensity in diabetics with MI vs non-diabetics ( $P \geq 0.05$ ) Diabetics with UA or MI were more likely to report mid-sternal chest pain ( $P = 0.04$ ) and chest pain that radiated to the back of the left arm ( $P = 0.01$ ) than non-diabetics Diabetics with UA or MI reported more SOB (53.1% vs 31.3%; NS) In diabetics with UA or MI, SOB was a factor in deciding to seek care
Coronado et al[72]	2541 (1058 women, 410 women with DM);	Secondary analysis of multisite a prospective clinical trial/United States	6.2% of patients with ACS and in 9.8% of AMI.	DM independent predictor of painless presentation in acute MI, but not in the ACS group. Diabetes more common in non-pain ACS (35% vs 26%; $P = 0.01$ ) Shortness of breath most common in the painless presentation group (72%) and women were more likely to have painless ACS (53%) ( $P = 0.007$ )
Vaccarino et al[73]	384878 patients	Prospective, observational study/ National Registry of MI/United States	33%	Atypical presentation patient: older, ↑ proportion of women and diabetics without a significant interaction between sex and diabetes ( $P = 0.30$ ). HF comorbidities and less likely to have coronary intervention with <sup>b</sup> chance of anticoagulants, aspirin and β blocker usage
Canto et al[74]	434877 MI pts June 1994-March	Prospective observational study United States	33% had no chest pain	Patients without chest pain on presentation: Likely to be diabetics (32.6% vs 25.4%) Older (74.2 yr vs 66.9 yr). Likely to be female (49.0% vs 38.0%) Likely to have prior HF (26.4% vs 12.3%) Had a longer delay before hospital presentation (mean, 7.9 h vs 5.3 h) Less likely to be diagnosed with confirmed MI at the time of