

ABORDAGEM DO PACIENTE COM DM E DOENÇA ATEROMATOSA EM OUTROS TERRITÓRIOS: CARÓTIDAS

APPROACH TO THE PATIENT WITH DM AND ATHEROMATOUS DISEASE IN OTHER TERRITORIES: CAROTID ARTERIES

RESUMO

Alexandre Pieri^{1,2}

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500,
São Paulo, SP, 04012-909, Brasil.
apieri@hotmail.com

Recebido em 30/04/2018,
Aceito em 23/05/2018

A doença ateromatosa carotídea é responsável por até 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais (AVC). O diabetes é um dos fatores de risco cardiovasculares mais importantes para o início e progressão da aterosclerose carotídea. O controle precoce do diabetes e dos demais fatores de risco cardiovasculares concomitantes constituem-se na intervenção mais custo-efetiva para prevenir o AVC nesses casos. O tratamento clínico, atualmente, é considerado como primeira escolha para os pacientes com estenoses carotídeas assintomáticas. Entretanto, nos pacientes com estenoses sintomáticas superiores a 70%, a endarterectomia apresenta alto impacto no desfecho cardiovascular. O procedimento endovascular com *stent* com filtro para neuroproteção é uma opção quando a cirurgia convencional não é possível.

Descritores: Estenose carotídea; Acidente vascular cerebral; Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Carotid atheromatous disease is responsible for up to 15% of all strokes. Diabetes is one of the most important cardiovascular risk factors for the onset and progression of carotid atherosclerosis. Early control of diabetes and other concomitant cardiovascular risk factors is the most cost-effective intervention to prevent stroke in these cases. Clinical treatment is currently considered the first choice for patients with asymptomatic carotid stenoses. However, in patients with symptomatic stenosis with more than 70% of obstruction, endarterectomy has a high impact on the cardiovascular outcome. The endovascular procedure with stent with filter for neuroprotection is a good option when conventional surgery is not possible.

Keywords: Carotid stenosis; Stroke; Diabetes mellitus.

DOENÇA ATEROMATOSA CAROTÍDEA

A doença ateromatosa carotídea (DAC) está associada a cerca de 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi).^{1,2} Diabetes é um fator de risco independente para estenose carotídea de alto grau.³

FISIOPATOLOGIA

A progressão da DAC está fortemente associada ao diabetes tipo 2 e pode ser mensurada pela avaliação do aumento da espessura da camada médio intimal.^{4,5} Em um estudo recente avaliando a espessura da camada médio intimal, a progressão da doença aterosclerótica ocorreu em 87% dos pacientes com diabetes tipo 2. Esse aumento da camada média intimal foi mais comum nos pacientes com HDL (*High density lipoprotein*) baixo e doenças arterial periférica associada.⁶ O descontrole glicêmico é um importante indutor de aterosclerose. A superprodução de espécies reativas de oxigênio (ERO) induzida pela hiperglicemia inibe a ação da gliceraldeído 3 fosfato desidrogenase (GAPDH),

uma enzima chave para glicólise. Quando radicais livres induzem a quebra do DNA, ERO ativam a enzima reparadora de DNA, Poli-ADP ribose- polimerase (PARP). A PARP ativada modifica a GAPDH resultando em comprometimento endotelial. A doença vascular induzida pela lesão endotelial relacionada à hiperglicemia crônica resulta em aceleração da aterosclerose inerente ao diabetes.^{7,8}

ABORDAGEM CLÍNICA

Controle glicêmico

A intervenção agressiva sobre a glicemia de forma isolada apresenta eficácia modesta na redução de eventos cardiovasculares maiores.⁹ Uma meta-análise com 27.049 participantes do UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT sugeriu uma pequena redução em eventos cardiovasculares maiores, mas sem diferença na mortalidade cardiovascular e total.¹⁰ Esses resultados nos levam a ter cautela quanto à intensificação do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular pré-existente. Ao invés de tratar um único fator, a

intervenção intensiva deve incluir o manejo de múltiplos fatores de risco cardiovasculares. O conceito de redução de desfechos, através de ações de prevenção cardiovascular combinadas, tem se sobressaído em relação ao simples controle glicêmico. Com o surgimento de novos antidiabéticos orais e injetáveis para o manejo do diabetes tipo 2, o uso dos agentes mais antigos com risco de hipoglicemia, como as sulfonilureias e glinidas, é desfavorecido atualmente. Enquanto a metformina e a pioglitazona demonstraram benefícios cerebrovasculares em pacientes resistentes à insulina, os inibidores da SGLT2 (empagliflozina e canagliflozina) e os análogos do GLP1 (li-raglutida e semaglutida) provaram eficácia na redução de desfechos cardiovasculares associada à perda de peso e redução da pressão arterial.¹¹⁻¹⁴ Esses estudos mostraram também benefícios renais, que podem se traduzir em melhora nos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia diabética. Os estudos LEADER e SUSTAIN-6, com análogos de GLP1, mostraram redução do risco de AVC e eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e muito alto risco cardiovascular.^{13,14} A recomendação atual é de que em pacientes com doença aterosclerótica, incluindo carótídea, o controle dos níveis glicêmicos deve ser otimizado (classe I; nível C).¹⁵

Controle dos demais fatores de risco cardiovasculares

O tabagismo ativo e passivo está fortemente associado à doença aterosclerótica carótídea. Evidências atuais suportam que a cessação do tabagismo é associada à redução de desfechos cardiovasculares, especialmente na prevenção de AVCi recorrente em pacientes com estenose de carótidas^{16,17} - Classe I; nível B. Em pacientes diabéticos com doença aterosclerótica carótídea, recomenda-se otimizar o controle dos níveis de LDL (*low density lipoprotein*) colesterol (Classe I; nível A). Nesses pacientes, níveis de LDL abaixo de 70 mg/dl são recomendados (Classe I; Nível C). Em pacientes diabéticos com doença carótídea recomenda-se manter a pressão arterial diastólica abaixo de 85 mmHg. O controle da pressão sistólica deve ser estimulado, porém com cautela em idosos e pacientes com estenoses carótídeas acentuadas. Níveis sistólicos abaixo de 110 mmHg foram associados a aumento de desfechos cardiovasculares, principalmente AVCi, em pacientes com doença carótídea.¹⁸ Os estudos *Heart Outcomes Prevention Trial* (HOPE) e *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) mostraram redução significativa de desfechos cardiovasculares em pacientes com aterosclerose.^{19,20} Com base nesses estudos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAS) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), podem ser considerados como opções de primeira escolha nos pacientes com diabetes e doença aterosclerótica carótídea (Classe IIa; Nível B).²¹ O estudo INTERSTROKE mostrou que 10 fatores de risco cardiovasculares modificáveis relacionam-se a 90% dos AVCi. Além de diabetes, os demais fatores associados foram: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, excesso de álcool, dieta pobre em verduras e legumes, razão circunferência entre cintura e quadril aumentada, estresse/depressão e doenças cardíacas.²² Atenção especial deve dada ser dada a esses fatores nos pacientes com diabetes e doença carótídea.

ANTITROMBÓTICOS

Monoterapia

Não há evidência para redução de desfechos cardiovasculares com monoterapia antitrombótica em pacientes com estenoses assintomáticas maiores que 50%.²³ Entretanto, pacientes com doença aterosclerótica carótídea apresentam risco duas vezes maior de infarto agudo do miocárdio.²⁴ Monoterapia antitrombótica pode ser usada em pacientes com estenoses assintomáticas maiores que 50% e baixo risco de sangramento (Classe IIa; Nível C). Em pacientes com doença aterosclerótica carótídea sintomática recomenda-se baixa dose (100 mg) de ácido acetilsalicílico (Classe I; Nível A). Clopidogrel (75 mg) é uma opção nos casos de intolerância.²⁵

Dupla terapia

No estudo randomizado CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) 7% dos pacientes tinham doença carótídea assintomática. Nesse subgrupo, não houve diferença nos desfechos cardiovasculares entre mono e dupla terapia, mesmo em diabéticos.²⁶ O estudo CARESS (*Clopidogrel and Aspirin for the Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis*) em pacientes com estenose carótídea sintomática mostrou redução de 37% na ocorrência de microembolia silenciosa em 7 dias comdupla terapia, quando comparada à monoterapia antitrombótica.²⁷ Em pacientes submetidos a procedimento endovascular recomenda-se dupla terapia com ácido acetilsalicílico 100 mg e clopidogrel 75 mg por, pelo menos, 30 dias após o procedimento (Classe I; Nível B).^{28,29}

TRATAMENTO CIRÚRGICO E ENDOVASCULAR

Doença carótídea assintomática

O *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) e o *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST-1) comparou endarterectomia carótídea (EC) com tratamento clínico em pacientes assintomáticos com estenoses carótídeas de 60–99%.³⁰⁻³² No ACAS, a taxa de AVC ipsilateral ou morte em cinco anos foi 5,1% com EC contra 11,0% com tratamento clínico ($p=0,0001$, NNT=18). Em 10 anos de seguimento, o risco de AVC foi 13,4% para EC e 17,9% para tratamento clínico ($p=0,009$, NNT=22). O ACST-1 reportou uma taxa de AVC em cinco anos de 6,4% para EC e 11,8% para tratamento clínico ($P<0,0001$, NNT=19). AVC fatal/incapacitante ocorreu em 3,5% e 6,1%, respectivamente ($P=0,004$, NNT=38). Mulheres tiveram menor benefício com EC em uma análise combinada desses estudos.³³ Dados atuais são consistentes com uma metanálise de 41 estudos que demonstram importante redução na taxa de AVC em pacientes submetidos a tratamento clínico nos últimos anos.³⁴ Em estudos completados antes do ano 2000, a taxa de AVC com tratamento clínico era de 2,3 por 100 pessoas/ano comparada a uma taxa de 1 por 100 pessoas/ano nos estudos completados entre 2000 e 2010 ($p<0,001$).³⁵ Apesar de um significativo benefício co EC comparada ao tratamento clínico a redução do risco absoluto de um AVC foi de apenas 4,6% em 10 anos.^{31,36} Evidência atual sugere que a taxa anual de AVC em estenoses carótídeas assintomáticas é menor que 0,5%, sendo semelhantes

às observadas nos pacientes tratados de forma invasiva.³⁴ Presença de oclusão da carótida contralateral ou grau de estenose mais graves (70-99%) não aumentaram o benefício da EC quando comparada ao tratamento clínico.^{31,32,37} Os pacientes muito idosos parecem ter um benefício ainda menor com a EC, como observado nos pacientes com mais de 75 anos no estudo ACST-1.³⁵ Para pacientes com estenoses assintomáticas de 60-99%, expectativa de vida maior que cinco anos, risco de complicações < 3% e evidência de imagem sugerindo chance aumentada de AVC a EC pode ser indicada (Classe IIa; Nível B).²¹ O procedimento endovascular com *stent* para estenoses assintomáticas foi comparado à EC em 5 grandes estudos.³⁸⁻⁴⁰ Dados atuais sugerem que o procedimento endovascular com *stent* com proteção de embolização distal é uma alternativa à endarterectomia em pacientes assintomáticos com risco periprocedimento < 3% (Classe IIb; Nível B).³⁸⁻⁴⁰

Doença carotídea sintomática

Desde a publicação do estudo NASCET há fortes evidências para indicação da EC nos pacientes com doença carotídea sintomática com grau de estenose entre 70 e 99% e risco de complicações menor que 6% (Classe I; Nível A e Classe IIa; Nível A para estenoses entre 50 e 99%). Essas recomendações permanecem, apesar do tratamento clínico ter melhorado muito nos últimos 30 anos.^{41,42} O tratamento endovascular com *stent* é uma alternativa em pacientes com contraindicação à EC. Uma metanálise com pacientes sintomáticos dos estudos CREST, EVA-3S, SPACE e ICSS mostrou taxas maiores de AVC até 30 dias com o tratamento endovascular em pacientes com mais de 70 anos. Na sua maioria os AVC foram não incapacitantes. O uso de *stent* com proteção de embolia minimiza esse risco.⁴³⁻⁴⁵ Para pacientes

com estenose sintomática de carótida e contraindicação para EC, o tratamento endovascular pode ser uma opção (Classe IIa; Nível B).^{44,46,47} Ainda é controverso o momento atual para indicar da EC ou tratamento endovascular, mas quando indicados, recomenda-se em até 14 dias após os sintomas (Classe I; Nível A).^{2,48,49} Nenhum tratamento invasivo deve ser realizado em pacientes com estenoses menores que 50% (Classe III; Nível A).⁴⁸

IMPACTO DO DIABETES NO TRATAMENTO INVASIVO

Diabéticos com estenose sintomática de carótida maior que 70% apresentam benefício com a EC. Nos pacientes com diabetes e estenose sintomática de carótida < 70% o benefício é reduzido.⁵⁰ Um estudo recente mostrou que a presença de diabetes com complicações crônicas aumentou o risco de infarto do miocárdio, AVC, infecção perioperatória, maior tempo de internação e mortalidade nos pacientes submetidos à EC.⁵¹

CONCLUSÕES

Diabetes é associada à aterosclerose que constitui a principal causa de doença carotídea. O diagnóstico precoce da DAC em diabéticos é de fundamental importância para a abordagem agressiva dos múltiplos fatores de risco cardiovasculares modificáveis. Em pacientes selecionados, uma estratégia invasiva, preferencialmente EC, está indicada para prevenir AVC recorrente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
- Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379-87.
- Göksan B, Erkol G, Bozluolcay M, Ince B. Diabetes as a determinant of high-grade carotid artery stenosis: evaluation of 1,058 cases by Doppler sonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10(6):252-6.
- Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(6):1484-90.
- Yang B, Li TD, Wang JS, Zhi G, Jin WS, Xu Y. Insulin resistance and carotid atherosclerosis in 221 patients with potential hyperglycemia. *Chin Med Sci J*. 2005;20(2):108-11.
- Bosevski M, Stojanovska L. Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:549-53.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Glycemic control in type 2 diabetes: from medication nonadherence to residual vascular risk. *Endocrine*. 2018. [Epub ahead of print]
- Zhang X, Liu Y, Zhang F, Li J, Tong N. Legacy Effect of Intensive Blood Glucose Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Very High Risk or Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2018;40(5):776-788.e3.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(9):891-2.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.

17. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1378-91.
18. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010;55(1):48-53.
19. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
20. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
21. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
22. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
23. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
24. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9624):1587-94.
25. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamol versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51.
26. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-8.
27. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233-40.
28. Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, van der Lugt A, et al. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(6):521-9.
29. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(5):522-7.
30. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273:1421-28.
31. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1074-84.
32. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502.
33. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004;35:2855-61.
34. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon*. 2015;13(1):34-43.
35. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:163-73.
36. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:91-97.
37. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke*. 2000;31:2330-4.
38. Hawkins BM, Kennedy KF, Aronow HD, Nguyen LL, White CJ, Rosenfield K, et al. Hospital variation in carotid stenting outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;6:858-63.
39. Kallmayer MA, Tsantilis P, Knappich C, Haller B, Storck M, Stadlbauer T, et al. Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry – 2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56:827-36.
40. Werner N, Zeymer U, Hochadel M, Hauptmann KE, Jung J, Janicke I, et al. Fifteen-year experience with carotid artery stenting (from the carotid artery stenting-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte). *Am J Cardiol*. 2015;115:360-6.
41. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011;42:675-80.
42. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke*. 2011;42:687-92.
43. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1305-11.
44. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015;385:529-38.
45. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1021-31.
46. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493-501.
47. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11-23.
48. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-116.
49. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415-25.
50. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Collaboration CET. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915-24.
51. Adegala O, Martin KD, Otuada D, Akinyemiju T. Diabetes Mellitus with Chronic Complications in Relation to Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(1):217-24.