

FREQUENCY OF RESTENOSIS AFTER CAROTID
ENDARTERECTOMYUČESTALOST RESTENOZE NAKON KAROTIDNE
ENDARTEREKTOMIJEBojana Arnautović¹, Igor Končar^{1,2}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Klinički centar Srbije, Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Beograd, Srbija**Correspondence:** arnautovicbojana@gmail.com**Abstract**

Introduction: Carotid artery restenosis is a significant long-term complication of carotid endarterectomy. Carotid artery restenosis is the result of neointimal hyperplasia in the early postoperative period or recurrent atherosclerotic lesions in the following period. Numerous studies have incriminated several risk factors as predisposing conditions for restenosis. The definite role of each predisposing factor, however, is still widely debated.

Aim: Investigation of frequency and risk factors for restenosis after carotid endarterectomy.

Material and methods: Data of 295 patients who underwent carotid endarterectomy was reviewed between 2008 and 2010. Postoperative duplex studies were performed on control examinations in the following period between 2011 and 2019. Retrospective analysis was performed to assess the effect of demographic, clinical and laboratory characteristics of patients on the development of restenosis after carotid endarterectomy.

Results: Restenosis occurred in 76 (26%) patients after carotid endarterectomy, with the highest incidence during the third (33%) and fourth (25%) year of follow-up. Patients with diabetes ($p = 0.048$) and peripheral arterial occlusive disease ($p = 0.041$) had significant statistical correlation with the occurrence of restenosis, as well as parameters of lipid status - cholesterol values ($p = 0.025$), serum low-density lipoprotein ($p = 0.036$) and non high-density lipoprotein ($p = 0.041$).

Conclusion: The results of our study confirm the significant role of atherosclerotic risk factors in the development of carotid artery restenosis in the later postoperative period. More frequent monitoring and control of systemic risk factors in these patients is necessary in order to prevent the development of carotid artery restenosis.

Keywords:carotid restenosis,
carotid endarterectomy,
risk factors

Sažetak

Uvod: Restenoza karotidne arterije predstavlja značajnu udaljenu komplikaciju karotidne endarterektomije. Mehanizam nastanka u ranom periodu podrazumeva neointimalnu hiperplaziju endotela, odnosno rekurentnu aterosklerozu u kasnijem toku. Brojne studije su prepoznale različite faktore rizika za razvoj karotidne restenoze, sa njihovom nedovoljno razjašnjenom ulogom.

Cilj: Cilj rada je ispitivanje učestalosti i faktora koji utiču na nastanak restenoze nakon karotidne endarterektomije.

Materijal i metode: Korišćenjem elektronske baze podataka praćeno je 295 pacijenata kojima je izvršena karotidna endarterektomija u periodu od 2008. do 2010. godine. Kontrolnim ultrasonografskim pregledima praćena je pojava restenoze u periodu od 2011. do 2019. godine. Retrospektivnom analizom ispitivan je uticaj demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata na nastanak restenoze nakon karotidne endarterektomije.

Rezultati: Pojava restenoze zabeležena je kod 76 (26%) pacijenata nakon karotidne endarterektomije, sa najvećim procentom javljanja tokom treće (33%) i četvrte (25%) godine praćenja. Pacijenti sa dijabetesom ($p = 0,048$) i perifernom arterijskom okluzivnom bolešću ($p = 0,041$) imali su značajnu statističku povezanost sa nastankom restenoze, kao i parametri lipidnog statusa: vrednosti holesterola ($p = 0,025$), serumskog lipoproteina niske gustine (engl. *low - density lipoprotein*, LDL) ($p = 0,036$) i *non high- density* lipoproteina (non-HDL) ($p = 0,041$).

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja potvrđuju značajnu ulogu aterosklerotičnih faktora rizika u razvoju KR u kasnijem postoperativnom periodu. Neophodna su učestalija praćenja i kontrola sistemskih faktora rizika kod ovih pacijenata u cilju prevencije nastanka KR.

Ključne reči:

karotidna restenoza,
karotidna
endarterektomija,
faktori rizika

Uvod

Karotidna bolest se najčešće manifestuje kao aterosklerotično suženje karotidne arterije koje predstavlja rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara sa smrtnošću 10 - 30% (1). Značajno mesto u prevenciji nastanka cerebrovaskularnog insulta ima karotidna endarterektomija (KEA), odnosno karotidni stenting (KAS), koji se koriste za lečenje simptomatske i asimptomatske visokostepene karotidne stenozе. I ove metode, kao i sve druge, nose mogućnost razvoja ranih i kasnih postoperativnih komplikacija (2).

Najznačajnija kasna komplikacija KEA i KAS je restenoza karotidne arterije (KR), koja se definiše kao redukcija više od 50% prečnika operisane arterije na postoperativnom ultrazvučnom pregledu ili kontrolnoj arteriografiji. Različiti mehanizmi nastanka KR podrazumevaju neointimalnu hiperplaziju endotela u ranom postoperativnom periodu (unutar 36 meseci) ili rekurentnih aterosklerotičnih lezija u kasnijem toku (2,3). Incidencija javljanja restenoze nakon KEA je u opsegu 1,3 - 37%, u zavisnosti od analizirane grupe bolesnika i dužine njihovog praćenja (4). Širok opseg javljanja KR nastaje i usled razlika u hirurškom pristupu, ali i varijabilnosti kliničkih karakteristika pacijenata.

Faktori koji su povezani sa nastankom KR su raznoliki i uključuju širok spektar osobina: pušenje, ženski pol, hereditet, hipertenziju, dijabetes, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, karotidni prečnik, prisustvo rezidualnih stenozа nakon operacije, kao i metodu zatvaranja arteriotomije tokom procedure. Istraživanja pokazuju da su i karakteristike karotidnog plaka, uključujući izgled,

celularnu građu i molekularne osobine povezane sa rizikom za nastanak restenoze nakon KEA (5). Prepoznati su i molekularni prediktori restenoze koji uključuju genotip lektina koji veže manozu (engl. *mannose-binding lectin*, MBL-2), preoperativne koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP), serumski homocistein, apolipoprotein J, vitamin C i dužinu telomera karotidnih plakova (6).

Rezultati ovih istraživanja ukazuju na veliku heterogenost prepoznatih faktora koji utiču na razvoj KR, sa njihovom nejasnom ulogom. Njihovo dalje istraživanje je neophodno u cilju identifikacije pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak restenoze, koji bi zahtevali učestalije postoperativno praćenje i adekvatan terapijski pristup.

Cilj ovog istraživanja je da definiše učestalost i uticaj demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata na nastanak restenoze nakon karotidne endarterektomije.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivne analize prospektivno prikupljenih podataka na materijalu Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Za prikupljanje podataka korišćena je elektronska baza kojom je identifikovano 1430 pacijenata koji su operisani zbog signifikantne karotidne stenozе u periodu od 2008. do 2010. godine. U istraživanje je uključeno 295 (21%) pacijenata koji su prospektivno praćeni u periodu od 2011. do 2019. godine, uz analizu uticaja kliničkih i laboratorijskih parametara na razvoj KR. Uključeni

pacijenti su bili uzastopno operisani sa kompletno dostupnim laboratorijskim analizama, što je predstavljalo kriterijume za uključivanje u studiju. Tokom operacije ovih pacijenata je uspešno sačuvan plak, sa ciljem daljeg ispitivanja u Institutu za nuklearne nauke Vinča, čiji podaci će biti deo budućih istraživanja.

Svim pacijentima je u postoperativnom toku kontrolnim ultrazvučnim pregledom vratnih arterija praćena pojava restenoze. Karotidna restenoza je smatrana signifikantnom ukoliko je registrovana redukcija lumena > 50%.

Analizirani su laboratorijski parametri dobijeni rutinskom analizom krvi tokom preoperativne pripreme pacijenata. Za potrebe istraživanja, koje je rađeno u saradnji sa Institutom za nuklearne nauke Vinča, pacijentima su mereni i dodatni, nerutinski parametri kao što su vrednosti apolipoproteina A1, A2, B i E (ApoA-I, ApoA-II, ApoB, ApoE), homocisteina, interleukina-6 (IL-6), kreatin kinaze (CK), superoksid-dismutaze (SOD), visokosenzitivnog (engl. *high-sensitive*) C-reaktivnog proteina (hs-CRP), laktat-dehidrogenaze (LDH) i serumske lipaze (S Lp-a).

Ispitivana je povezanost nastanka karotidne restenoze sa: kliničkom manifestacijom, navikama pacijenata, prisustvom komorbiditeta i upotrebom medikamenata. Simptomi karotidne stenoze podrazumevali su tranzitorni ishemijski atak (TIA), odnosno ishemijski moždani udar (MU). Među navike su svrstani pušenje i konzumiranje alkohola, a od pratećih komorbiditeta praćeno je prisustvo hiperlipoproteinemije, dijabetesa melitusa (DM), koronarne bolesti, periferne arterijske okluzivne bolesti (PAOB) i hronične bubrežne insuficijencije (HBI). Analizirana je upotreba antiagregacione, antihipertenzivne, antikoagulantne i statinske terapije.

Statistička analiza podataka sprovedena je Šapiro-Vilkovim (*Shapiro-Wilk*) testom koji je korišćen za procenu distribucije. Rezultati su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom kod varijabli sa normalnom distribucijom, odnosno medijanom i gornjim i donjim

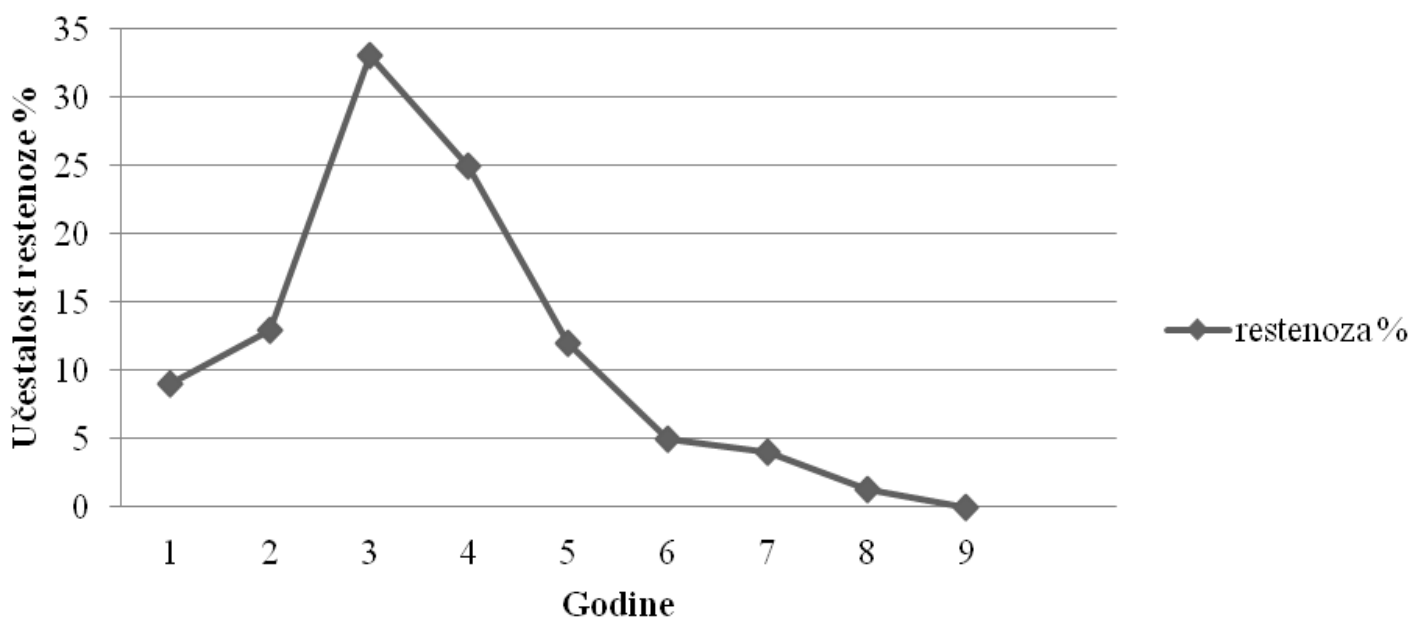
interkvartilnim rasponom za varijable koje to nemaju. Kategorične varijable su prikazane kao apsolutni i relativni brojevi, a poređenje između grupa je vršeno Studentovim t testom ili ANOVA. Numerički podaci su prikazani apsolutnim brojem i procentom. Ordinalne varijable su prikazane procentualno i analizirane krostabulacijom, odnosno Hi kvadrat testom ili Fišerovim egzakt testom (*chi-square test* i *Fisher exact test*). Vrednosti su smatrane značajnim ako je $p < 0,05$. Analiza je rađena na softveru SPSS, verzija 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Studiju je odobrio Etički odbor Kliničkog centra Srbije. Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak pre nego što su upisani u studiju.

Rezultati

Ispitivanu grupu činilo je 186 (63%) muškaraca i 109 (37%) žena. Prosečna starost iznosila je $66,16 \pm 8,25$ godina. Od pacijenata bez simptoma operisano je 159 (54%) bolesnika, dok je njih 49 (17%) imalo TIA, a 70 (24%) ishemijski MU. Za 20 (7%) nema podataka o kliničkoj manifestaciji.

Hipertenzija je bila najzastupljeniji faktor rizika i registrovana je kod 262 (89%) pacijenata, dok je hiperlipoproteinemija dijagnostikovana kod 33 (11%) pacijenata, a DM kod 59 (20%) pacijenata. Pušenje je bilo zastupljeno kod 260 (88%), dok je alkohol konzumiralo 9 (3,2%) pacijenata. Koronarna bolest ustanovljena je kod 88 (30%) pacijenata, PAOB kod 45 (15,2%), dok je HBI imalo 8 (2,7%) pacijenata. U ispitivanoj grupi najviše pacijenata je koristilo antiagregacionu terapiju 263 (89%), dok je antihipertenzivnu terapiju koristio 51 (17,2%), a antikoagulantnu 7 (2,3%) pacijenata. Statine je koristilo 63 (21,3%) pacijenata.

Godišnja učestalost javljanja restenoze prikazana je na **grafikonu 1**. Od 295 pacijenata uključenih u istraživanje, pojava KR je zabeležena kod 76 (26%) bolesnika, tj. 219 (74%) pacijenata nije razvilo KR tokom praćenja. Najveća učestalost restenoza zabeležena je u prvih 5 godina praćenja,



Grafikon 1. Godišnja učestalost javljanja karotidne restenoze.

sa najvećim brojem tokom treće (33%) i četvrte (25%) godine praćenja.

Analiza uticaja faktora rizika na nastanak KR prikazana je u **tabeli 1**. Od ispitivanih varijabli značajnu statističku povezanost sa nastankom restenoze imali su pacijenti sa DM ($p = 0,048$) i PAOB ($p = 0,041$). U ispitivanoj grupi od 76 pacijenata sa razvijenom KR, DM je imalo 21 (28%), u odnosu na 38 (17%) od 219 pacijenata u grupi bez restenoze. Perifernu arterijsku okluzivnu bolest je imalo 17 (22%) pacijenta sa KR, dok je učestalost u grupi bez restenoze iznosila 28 (13%).

Povezanost laboratorijskih parametara sa nastankom restenoze prikazana je u **tabeli 2**. Od parametara lipidnog statusa, vrednosti holesterola ($p = 0,025$), serumskog LDL ($p = 0,036$) i non-HDL holesterola ($p = 0,041$) imale su statistički značajan uticaj na nastanak restenoze.

Tabela 1. Analiza uticaja faktora rizika na nastanak karotidne restenoze

| Parametar | Restenoza N = 76 (%) | Bez restenoze N = 219 (%) | P |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------|
| Asimptomatski pacijenti | 33 (43) | 103 (47) | 0,341 |
| TIA | 15 (20) | 34 (15,5) | 0,253 |
| Moždani udar | 16 (21) | 50 (23) | 0,434 |
| Hiperlipoproteinemija | 9 (12) | 24 (11) | 0,494 |
| Dijabetes melitus | 21 (28) | 38 (17) | 0,048 |
| Hipertenzija | 68 (89) | 194 (86) | 0,469 |
| Alkohol | 2 (3) | 7 (3) | 0,560 |
| Koronarna bolest | 26 (34) | 62 (28) | 0,230 |
| Periferna arterijska okluzivna bolest | 17 (22) | 28 (13) | 0,041 |
| Hronična bubrežna insuficijencija | 3 (4) | 5 (2,2) | 0,342 |
| Antiagregaciona terapija | 68 (89) | 195 (89) | 0,424 |
| Antihipertenzivna terapija | 15 (20) | 36 (16,4) | 0,333 |
| Antikoagulantna terapija | 3 (4) | 4 (1,8) | 0,265 |
| Statinska terapija | 11 (14) | 52 (24) | 0,052 |

Diskusija

Sproveli smo retrospektivnu analizu 295 pacijenata nakon KEA sa ciljem procene učestalosti javljanja restenoze i faktora koji povećavaju rizik za njen nastanak. Ultrazvučnim kontrolnim pregledima vratnih arterija detektovana je pojava restenoze. Analiziran je uticaj

Tabela 2. Analiza uticaja laboratorijskih parametara na nastanak karotidne restenoze

| Parametar | Restenoza N = 76 (%) | Bez restenoze N = 219 (%) | P |
|--------------------|-------------------------|------------------------------|--------------|
| Glukoza | 52 (68,4) | 150 (68,5) | 0,116 |
| Urea | 52 (68,4) | 150 (68,5) | 0,844 |
| Kreatinin | 52 (68,4) | 149 (68) | 0,127 |
| Mokraćna kiselina | 53 (70) | 146 (67) | 0,160 |
| Direktni bilirubin | 51 (67) | 149 (68) | 0,115 |
| Totalni proteini | 51 (67) | 150 (68,5) | 0,254 |
| Albumin | 52 (68,4) | 150 (68,5) | 0,154 |
| Holesterol | 52 (68,4) | 148 (67,5) | 0,025 |
| sHDL | 52 (68,4) | 150 (68,5) | 0,535 |
| sLDL | 52 (68,4) | 149 (68) | 0,036 |
| Non-HDL holesterol | 52 (68,4) | 143 (65) | 0,041 |
| LDL/HDL holesterol | 51 (67) | 141 (64) | 0,184 |
| Holesterol/HDL | 51 (67) | 141 (64) | 0,230 |
| Non-HDL/HDL | 51 (67) | 144 (66) | 0,283 |
| Trigliceridi | 52 (68,4) | 150 (68,5) | 0,325 |
| Hloridi | 53 (70) | 149 (69) | 0,721 |
| Kalijum | 53 (70) | 149 (69) | 0,077 |
| Natrijum | 53 (70) | 149 (69) | 0,589 |
| Kalcijum | 40 (53) | 135 (62) | 0,563 |
| Fosfat | 40 (53) | 134 (61) | 0,539 |
| LDH | 52 (68,4) | 150 (68,5) | 0,106 |
| CK | 52 (68,4) | 150 (68,5) | 0,155 |
| CRP | 45 (59) | 120 (55) | 0,240 |
| Hs-CRP | 8 (10,5) | 32 (15) | 0,228 |
| Homocistein | 37 (49) | 105 (48) | 0,933 |
| Il-6 | 51 (67) | 146 (67) | 0,114 |
| SOD | 49 (64,4) | 142 (65) | 0,104 |
| ApoA-II | 52 (68,4) | 142 (65) | 0,106 |
| ApoA-I | 53 (70) | 147 (67) | 0,809 |
| ApoB | 53 (70) | 147 (67) | 0,082 |
| ApoE | 52 (68,4) | 143 (65) | 0,066 |
| S Lp(a) | 31 (41) | 77 (35) | 0,102 |

sHDL - serumski *high density* lipoprotein; sLDL - serumski *low density* lipoprotein; LDH - laktat dehidrogenaza; CK - kreatin kinaza; CRP - C reaktivni protein; Hs-CRP - „*high sensitivity*“ C reaktivni protein; Il-6 - interleukin 6; SOD - superoksid dismutaza; Apo - apolipoprotein; S Lp(a) - serumska lipaza

demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata na nastanak restenoze nakon karotidne endarterektomije. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da postoji statistički značajan uticaj DM, PAOB, kao i lipidnih parametara - serumskih vrednosti LDL, non-HDL i ukupnog holesterola na nastanak KR.

Incidencija KR se nalazi u širokom opsegu 1,3 - 37%, u zavisnosti od analizirane grupe bolesnika i dužine njihovog praćenja (4). Rezultati našeg istraživanja se nalaze u okviru datog opsega, sa 76 (26%) pacijenata koji su razvili KR tokom praćenja. Slične rezultate pokazuje i studija Dina (*Dean*) i sar. (7), gde je tokom četiri godine praćenja nakon KEA od 301 pacijenta, KR razvilo 78 (26%). U toku prospektivnog praćenja primećena je kasna regresija kod 20 (7%) pacijenata. Prosečno vreme razvoja KR iznosilo je 13 meseci. U istraživanju je KR definisana kao redukcija > 50% lumena, detektovana ultrazvučnim pregledom. U ACAS studiji (8) zabeležena je manja vrednost ukupne incidencije KR 6 - 14%, tokom petogodišnjeg praćenja pacijenata nakon KEA. Incidencija KR u prvih 3 - 18 meseci iznosila je 7,6%. Kasna restenoza imala je manju učestalost (18 - 60 meseci) od 1,9%. U ovom istraživanju nijedan od faktora rizika (pušenje, hiperholesterolemija, ženski pol) nije imao značajan efekat na razvoj KR.

Prethodne studije pokazuju da se najveći broj restenoza razvija postepeno, tokom 12 - 24 meseca nakon KEA (4). Rezultati našeg retrospektivnog istraživanja pokazuju veću učestalost KR u kasnijem periodu, sa najvećim procentom restenoza zabeleženih tokom treće i četvrte godine praćenja. Uticaj na ovakve rezultate može imati i nedostatak učestalijih kontrolnih pregleda ovih pacijenata, kao i mogućnost javljanja tek u trenutku ispoljene simptomatologije KR.

Faktori rizika za razvoj restenoze prepoznati u prethodnim studijama - ženski pol, pušenje, hipertenzija i HBI - nisu potvrđeni u rezultatima našeg istraživanja.

U našem istraživanju DM je imao značajan uticaj na razvoj KR, koji je prepoznat u brojnim studijama. Rejna-Gutierrez (*Reina-Gutierrez*) i sar. (9) su pokazali povezanost DM sa razvojem težih oblika restenoze i brzom progresijom ka potpunoj okluziji tokom hemodinamskog praćenja ($p < 0,008$). Retrospektivnom analizom 243 pacijenta nakon KEA, faktor rizika za KR je, pored DM, bio i ženski pol, dok hiperlipidemija nije imala uticaj na njen razvoj. Istraživanja pokazuju da postoji povezanost DM sa pogoršanjem ishoda karotidne endarterektomije, kao i povećanom incidencijom intimalne hiperplazije (10,11). Nekoliko studija je pokazalo da finalni produkti glikolize pospešuju proliferaciju, adheziju i migraciju mišićnih ćelija u zidu krvnog suda, što je najverovatnije povezano sa razvojem intimalne hiperplastične restenoze (12).

Dijabetes melitus je nezavisan faktor rizika za razvoj ateroskleroze, kao i PAOB koja je imala značajan uticaj na razvoj KR u rezultatima našeg istraživanja. Mali broj studija je ispitivao uticaj PAOB na nastanak restenoze. Trisal (*Trisal*) i sar. (13) su prepoznali perifernu vaskularnu bolest kao faktor rizika kod pacijenata sa razvijenom restenozom nakon KEA, kao i studija Kraforda (*Crawford*) i sar.

(14). Suprotne rezultate, međutim, pokazuje istraživanje Volteasa i sar. (15), u kojima i pored povećane prevalencije kliničkih aterosklerotičnih faktora (porodične istorije kardiovaskularnih oboljenja, DM, ishemijske srčane bolesti i hiperlipidemije), PAOB nije prepoznata kao faktor rizika za nastanak KR. Nekonzistentni rezultati ovih istraživanja mogu biti i posledica razlike u terapijskom pristupu kod ovih pacijenata.

Identifikovali smo značajnu povezanost lipidnih parametara - holesterola, serumskog LDL i non-HDL holesterola sa nastankom KR. U istraživanju Lamuralje (*LaMuraglia*) i sar. (16) pokazano je da postoji značajan uticaj povećanog nivoa serumskog holesterola na razvoj rane restenoze i kasnih anatomske komplikacija nakon KEA. Vrednosti HDL i LDL holesterola, međutim, nisu imale uticaj na njen nastanak. Nikolas (*Nicholas*) i sar. (17) potvrđuju značaj ovih parametara u nastanku KR, identifikujući vrednosti LDL, HDL i ApoB kao nezavisne prediktore koji povećavaju rizik za razvoj KR.

Nedostaci našeg istraživanja se ogledaju u malom broju uključenih pacijenata nakon KEA, čija retrospektivna analiza, i pored dugog perioda praćenja, nije podrazumevala redovne kontrolne preglede. S obzirom na to da je razvoj KR dinamičan proces, koji se menja i nosi mogućnost regresije tokom praćenja, neophodno je serijsko praćenje ovih pacijenata. Nedostatak podataka o svim pacijentima uključenim u istraživanje takođe može imati uticaj na interpretaciju rezultata.

Zaključak

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju značajnu ulogu aterosklerotičnih faktora rizika u razvoju KR u kasnijem postoperativnom periodu. Identifikovani komorbiditeti povezani sa nastankom KR mogu biti rezultat njihove neadekvatne terapijske kontrole, sa povećanjem uticaja na razvoj KR. Neophodna su učestalija praćenja i kontrola sistemskih faktora rizika kod ovih pacijenata u cilju prevencije nastanka KR.

Literatura

1. Robinson RW, Demirel M, LeBeau RJ. Natural history of cerebral thrombosis: nine to nineteen year follow-up. *J Chronic Dis*. 1968; 21(4):221-30.
2. Lattimer CR, Burnand KG. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Br J Surg*. 1997; 84(9):1206-19.
3. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Hunter WJ, Bailey Jr RT, Hacker K. et al. Natural history of recurrent carotid artery disease. *Surg Gynecol Obstet*. 1989; 168(3):217-23.
4. Mattos MA, Bemmelen PS, Barkmeier LD, Hodgson KJ, Remsey DE, Sumne DS. Routine surveillance after carotid endarterectomy: Does it affect clinical management? *J Vasc Surg*. 1993; 17(5):819-30.
5. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L. et al. Risk factors for restenosis after carotid revascularization: A meta-analysis of hazard ratios. *World Neurosurg*. 2019; 125:414-24
6. Zhou F, Hua Y, Ji X, Jia L. A systemic review into carotid plaque features as predictors of restenosis after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2021; 73(6):2179-88
7. Healy DA, Zierler RE, Nicholls SC, Clowes AW, Primozich JF,

- Bergelin RO et al. Long-term follow-up and clinical outcome of carotid restenosis. *J Vasc Surg.* 1989; 10(6):662-9.
8. Moore WS , Kempczinski RF, Nelson JJ, Toole JF. Recurrent carotid stenosis: results of the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke.* 1998; 29(10):2018-25.
 9. Reina-Gutierrez T, Serrano-Hernando FJ, Sánchez-Hervás L, Ponce A, Vega de Ceniga M, Martín A et al. Recurrent Carotid Artery Stenosis Following Endarterectomy: Natural History and Risk Factors. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 29(4):334–41.
 10. Ahari A, Bergqvist D, Troeng T, Elfstrom J, Hedberg B, Ljungstrom K. Diabetes mellitus as a risk factor for early outcome after carotid endarterectomy a population-based study. *Eur J Vas Endovasc Surg.* 1999; 18:2122–26.
 11. BARI investigators. Seven-year outcome in the by-pass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(5):11229.
 12. Faries PL, Rohan DI, Takaha H, Wyers MC, Contresras MA, Quist WC, et al. Human vascular smooth muscle cells of diabetic origin exhibit increased proliferation, adhesion and migration. *J Vasc Surg.* 2001; 33(3):601–7.
 13. Trisal V, Paulson T, Hans SS, Mittal V. Carotid artery restenosis: an ongoing disease process. *Am Surg.* 2002; 68(3):275-9.
 14. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, Pedraza JD, Corey M, Cambria RP. Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2007; 46(1):41-8.
 15. Volteas N , Labropoulos N, Kalodiki LE, Chan P, Nicolaides AN. Risk factors associated with recurrent carotid stenosis. *Int Angiol.* 1994; 13(2):143-7.
 16. LaMuraglia GM, Stoner MC, Brevster DC, Watkins MT, Juhola KL. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: Effects of serum lipids and lipid-lowering drugs. *J Vasc Surg.* 2005; 41(5):762-8.
 17. Colyvas N, Rapp JH, Phillips NR, Stoney R, Perez S, Kane JP, et al. Relation of Plasma Lipid and Apoprotein Levels to Progressive Intimal Hyperplasia After Arterial Endarterectomy. *Circulation.* 1992; 85(4):1286-92.