

1. STRESZCZENIE

Wstęp

Udar mózgu jest trzecią po zawale mięśnia sercowego i nowotworach przyczyną zgonów oraz główną przyczyną inwalidztwa u osób po 40 roku życia w Polsce.

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest mniej poznanym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwienego mózgu. Jej znaczenie w udarach krwotocznych oraz w poszczególnych podtypach udaru niedokrwienego nie została dotąd w pełni ustalona. Klasyczne czynniki ryzyka dla udaru niedokrwienego i krwotocznego są podobne, ale mają różną siłę oddziaływania. Jednym z wyjaśnień jest fakt, że udar mózgu, w zależności od rodzaju, ma różne przyczyny, a więc inaczej rozkładają się czynniki ryzyka. Wspólna analiza poszczególnych podtypów udaru mózgu niedokrwienego, jak i krwotocznego rzadko stawała się tematem prac badawczych. Oszacowanie ryzyka udaru na podstawie kombinacji indywidualnych czynników ryzyka jest ważnym elementem opieki.

Choroba nerek, jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym gorszy przebieg kliniczny pacjentów z udarem, włączając w to podwyższone ryzyko śmiertelności niezależnie od przyczyny. Wpływ poszczególnych składowych PChN – eGFR <60 ml/min./1,73 m² lub białkomoczu na ryzyko wystąpienia zdarzenia naczyniowo-mózgowego jest mniej jednoznaczny. O ile dowiedziono większej śmiertelności wśród pacjentów z białkomoczem w udarach ogółem i udarach niedokrwienych to brak przekonujących danych na temat wpływu komponentów PChN na udary krwotoczne jak i poszczególne podtypy udaru niedokrwienego.

Obecność PChN może wpływać na sam proces diagnostyczny udaru (podwyższone ryzyko związane ze stosowaniem środków kontrastowych w neuroobrazowaniu – badanie perfuzji mózgowej, angiografia TK i NMR z kontrastem), oraz na wybór metody leczenia i bezpieczeństwo terapii wewnątrznaczyniowych, a także na wybór stosowanych leków (np. tzw. „nowych” leków przeciwkrzepliwych, nie będących antagonistami witaminy K).

Cel pracy

Ocena występowania PChN i jej wykładników (eGFR i białkomocz) oraz ich interakcji z „klasycznymi” czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze świeżym udarem mózgu w zależności od typu udaru (krwotoczny (HS)/niedokrwienny (IS)) i podtypu (krwotoczny: śródmózgowy (ICH) i podpajęczynówkowy (SAH); niedokrwienny: kardiogeny (CE), lakunarny (LS), miażdżycowy (LAA), nieznany (SUE)). Wpływ PChN i jej wykładników na przeżycie w poszczególnych rodzajach udaru mózgu podczas hospitalizacji związanej z udarem.

Material i Metody

W materiale Oddziału Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie w okresie 17 kwietnia 2012 – 20 lipca 2016 zebrano 2010 hospitalizacji z rozpoznaniem udaru mózgu. Udary podzielono na 2 główne grupy: udary niedokrwienne (1671 hospitalizacji), udary krwotoczne (271 krwotoków śródmózgowych (ICH) oraz 68 krwawień podpajęczynówkowych (SAH)). Udary niedokrwienne zdefiniowano wg klasyfikacji TOAST na udary o etiologii: kardiogennej (CE; n= 552), związane z miażdżycą dużej tętnicy (LAA; n= 214), lakunarne (LS; n= 178), o innej etiologii (SOE; n=15), o nieznannej etiologii (SUE; n= 712).

Każdemu pacjentowi przypisano parametry laboratoryjne związane z czynnością nerek lub ich uszkodzeniem: eGFR (wg wzoru MDRD w standardzie IDMS), kreatynina, mocznik, sód, potas, hemoglobina, obecność białka w moczu, białko C- reaktywne. Zdefiniowano PChN za pomocą obecności eGFR <60 ml/min./1,73 m² lub/i białkomoczu obecnych przy przyjęciu pacjenta z udarem. Określono też dodatkowe parametry laboratoryjne stanowiące czynniki ryzyka udaru: cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL, glukoza. U każdego chorego ustalono kliniczne czynniki ryzyka udaru: migotanie przedsionków, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, zwężenie tętnicy szyjnej, przebyty zawał, rewaskularyzację wieńcową lub pomostowanie aortalno wieńcowe.

Wyniki

Krzywa zachorowalności na udar mózgu względem wieku przyjęła kształt dwuszczytowy odzwierciedlający szczyt zachorowalności dla płci męskiej (63r.ż.) i żeńskiej (83r.ż.). Odmienny rozkład płci w zależności od wieku zachorowania powodował że mężczyźni dominowali do 72 roku życia i stanowili w tej grupie 65% udarów; powyżej tego wieku większość stanowiły kobiety (64%). Najstarszą grupę pacjentów tworzyli pacjenci z CE (76

r.ż.) a najmłodszą SAH (57 r.ż.). Największą dysproporcję płci odnotowano w LAA (65% stanowili mężczyźni).

W przeanalizowanej populacji pacjentów z udarem najpowszechniejszymi czynnikami ryzyka były nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia (odpowiednio 80% i 70%). Nadciśnienie tętnicze najczęściej występowało w LS (98%), mniej w CE i LAA (po 84%), a najrzadziej – bo tylko u połowy - w SAH. Cukrzyca najczęściej występowała w LS (40%) i CE (37%), a najrzadziej w SAH (26%). Co trzeci pacjent był obciążony migotaniem przedsionków i cukrzycą z wyraźnie mniejszą częstością arytmii w udarach krwotocznych (16%). Wywiad przebytego zawału, PTCA najczęściej dotyczył CE i LAA (po 14%), Dyslipidemia dotyczyła głównie pacjentów z LAA (80%) i LS (70%), najmniej – chorych z CE (63%). Pacjenci z udarem niedokrwiennym byli bardziej obciążeni współchorobowością; najczęściej choroby współistniejące występowały w LAA i CE, następnie w LS, SUE, ICH i najrzadziej w SAH. 15% hospitalizacji zakończyło się zgonem (n=301). Za 92% zgonów odpowiadały 3 podtypy udarów: 34% ICH i po 29% CE i SUE. Największą śmiertelnością charakteryzowały się ICH (38%), potem CE i SAH (po 18%) , SUE 12%, LAA 7%, a w LS nie stwierdzono żadnego zgonu.

PChN dotyczyła połowy pacjentów z udarem (48%). Najczęściej występowała w CE (57%), a najrzadziej w SAH (32%) i LS (33%); w pozostałych podtypach dotyczyła odpowiednio: ICH 53%, SUE 47%, LAA 41% pacjentów. Wśród chorych z PChN przeważały kobiety (55%), których najwięcej było w SAH (73%) i CE (64%). Pacjenci z PChN byli starsi średnio o 8,4 lat ($p < 0,001$), z najwyższą średnią wieku w CE (78 ± 10 lat). Pacjenci z PChN częściej umierali podczas hospitalizacji (OR=3; RR=1,59; $p < 0,001$), częściej stwierdzano u nich cukrzycę (OR=1,93; RR=1,38; $p < 0,001$), migotanie przedsionków (OR=1,88; RR=1,36; $p < 0,001$), przebyty zawał serca, PTCA lub CABG (OR=1,58; RR=1,24; $p < 0,001$), nadciśnienie tętnicze (OR=1,56; RR=1,28; $p < 0,001$). Po rozdzieleniu hospitalizacji na udary niedokrwienne i krwotoczne zaznaczył się odmienny wpływ PChN na zgon i inne parametry kliniczne. W przypadku udarów niedokrwiennych PChN ponad trzykrotnie zwiększała prawdopodobieństwo zgonu podczas hospitalizacji (RR=3,2 i OR=3,7; $p < 0,001$) oraz zwiększała prawdopodobieństwo występowania cukrzycy i migotania przedsionków (RR=1,5; $p < 0,001$). W udarach krwotocznych PChN w mniejszym stopniu zwiększała ryzyko zgonu (RR=1,7 i OR=2,2; $p < 0,005$), ale stanowiła większe ryzyko (RR=2; $p < 0,05$) obecności migotania przedsionków i cukrzycy. Analiza współchorobowości w podtypach udarów wykazała, że

PChN zwiększała ryzyko obecności nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, przebytego zawału serca w SUE i ICH oraz cukrzycy w CE, SUE i ICH.

eGFR <60 ml/min./1,73 m² stwierdzono u 32% pacjentów (odpowiednio 33% i 27% w udarach niedokrwiennych i krwotocznych). Pacjenci z obniżonym eGFR byli starsi o 11 lat od pozostałych chorych ($p < 0,001$) i dwukrotnie częściej były to kobiety. Częściej obserwowano u nich (w malejącej kolejności): zgon podczas hospitalizacji (OR=1,99; RR=1,54; $p < 0,001$), cukrzycę (OR=1,93; RR=1,38; $p < 0,001$), migotanie przedsionków (OR=1,88; RR=1,36; $p < 0,001$), przebyty zawał serca, PTCA lub CABG (OR=1,58; RR=1,24; $p < 0,001$), nadciśnienie tętnicze (OR=1,56; RR=1,28; $p < 0,001$). Pacjenci z eGFR <60 ml/min./1,73 m² ($p < 0,001$) mieli wyższe stężenia potasu, glukozy, CRP, a niższe hemoglobiny oraz cholesterolu i jego frakcji w porównaniu do pacjentów z prawidłową filtracją kłębuszkową. Proporcjonalnie do spadku eGFR obserwowano w obu podrodzajach udaru (IS i HS) narastanie występowania cukrzycy, przebytego zawału/PTCA/CABG, natomiast w przypadku HS - migotania przedsionków, i w IS - zwężonej tętnicy szyjnej. Udary krwotoczne u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek były ponad dwukrotnie częstsze niż w ogólnej populacji (39% w G5, a 17% ogółem; $p < 0,05$). eGFR <60 ml/min./1,73 m² najczęściej występował w CE (43%; $p < 0,001$) z powodu nadreprezentacji płci żeńskiej, gdyż aż 71% chorych z obniżonym eGFR stanowiły kobiety ($p < 0,001$). Pozostałe podtypy udarów miały następujący odsetek eGFR <60ml ($p < 0,001$): SUE 33%, ICH 28%, SAH 22%, LAA 21% i LS 20%. Redukcja wartości eGFR <60 ml/min./1,73 m² zwiększała prawdopodobieństwo występowania cukrzycy w ICH (RR=2; $p < 0,001$) i CE (RR=1,5; $p < 0,001$) oraz nadciśnienia tętniczego w SAH (RR=1,7; $p < 0,03$) i SUE (RR=1,2; $p < 0,001$). Obniżenie eGFR zwielaokrotniało prawdopodobieństwo obecności migotania przedsionków w udarach krwotocznych (SAH: RR=6,75; $p = 0,025$, ICH: RR=1,9; $p = 0,02$) i SUE (RR=1,5; $p < 0,05$). Obniżenie eGFR miało niewielki wpływ na wystąpienie białkomoczu w krwotokach śródmózgowych – w przeciwieństwie do udarów niedokrwiennych, gdzie np. w LS odnotowano dwuipółkrotnie zwiększone prawdopodobieństwo obecności białka w moczu (RR=2,4; $p = 0,006$) u pacjentów z eGFR <60 ml/min./1,73 m².

Białkomocz występował u co trzeciego pacjenta z udarem krwotocznym i u co czwartego z udarem niedokrwiennym. Pacjenci z białkomoczem częściej mieli nadciśnienie tętnicze (OR=1,32; RR=1,23; $p < 0,05$), migotanie przedsionków (OR=1,39; RR=1,26; $p = 0,003$), cukrzycę (OR=1,94; RR=1,59, $p < 0,001$). Nie wykazano istotnie statystycznie wyników dla zdarzeń o podłożu miażdżycowym (zwężenia tętnicy szyjnej, przebytego zawału/PTCA/CABG i dyslipidemii) - w udarach ogółem jak i jego poszczególnych podtypach. Obecność

białkomoczu (w przeciwieństwie do eGFR) nie korelowała również z parametrami laboratoryjnymi (stężeniem potasu, sodu, cholesterolem i jego frakcjami oraz hemoglobina). Analizując podtypy udarów, białkomocz najczęściej stwierdzano w ICH (39%; $p=0,002$). W pozostałych podtypach udarów występował z następującą częstością: CE 33%, LAA 26%, SUE 24%, SAH 21% i LS 21%. Obecność białkomoczu nie korelowała z wiekiem wystąpienia udaru w podtypach udaru krwotocznego i nieznacznie – w CE i SUE, gdzie pacjenci z białkomoczem byli starsi odpowiednio 3 i 4 lata ($p=0,007$). Mimo większego obciążenia czynnikami ryzyka w udarach ogółem u pacjentów z białkomoczem, po rozdzieleniu na podtypy wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie dla cukrzycy (SUE: $RR=1,8$; $p<0,001$, ICH: $RR=1,7$; $p<0,005$, LS: $RR=1,6$; $p<0,05$, CE: $RR=1,3$; $p<0,05$). Istotna zależność między białkomoczem a obniżeniem eGFR była najbardziej widoczna w udarach lakunarnych ($RR=2,4$; $p=0,006$).

Ze wszystkich analizowanych czynników klinicznych PChN stwierdzana przy przyjęciu ($OR=3$; $p<0,001$) miała najsilniejszą predykcyjną wartość dla przyszłego zgonu pacjenta. Dla białkomoczu i $eGFR <60$ ml/min./1,73 m² OR wynosiły odpowiednio 2,64 i 2,21 ($p<0,001$). Jedynym czynnikiem klinicznym który również wpływał w sposób istotnie statystyczny na zgon w udarach ogółem była cukrzyca ($OR=1,58$; $p<0,001$). Stwierdzenie zwężenia tętnicy szyjnej ($OR=0,35$; $p<0,001$) lub nadciśnienia tętniczego ($OR=0,43$; $p<0,001$) były czynnikami „chroniącymi” przed zgonem u pacjenta z udarem.

Istotną różnicę wpływu na ryzyko zgonu odnotowano po osobnej analizie obniżonego eGFR i białkomoczu w rodzajach udaru mózgu. W przypadku IS izolowany białkomocz był silniejszym czynnikiem ryzyka zgonu ($RR=3,6$; $p<0,001$) niż eGFR <60 ml/min./1,73 m² ($RR=2,3$; $p<0,001$). Pacjenci z prawidłowym eGFR i białkomoczem umierali częściej (20%) niż chorzy z obniżonym eGFR, ale bez białkomoczu (13%). Odwrotną zależność stwierdzono w HS, w których nie wykazano wpływu białkomoczu na umieralność śródszpitalną. Największy wpływ w tej grupie udarów miało izolowane obniżenie eGFR, gdzie umieralność śródszpitalna wyniosła 44%. Analiza kategorii GFR wykazała że współczynnik zgonów rósł wykładniczo w kolejnych kategoriach osiągając najwyższą wartość w stadium G4: 32% dla IS i 91% dla HS (w tym 100% hospitalizacji zakończonych zgonem w przypadku ICH). Zaskakująco najmniej zgonów (33%) wśród udarów krwotoczących w kategorii z obniżonym eGFR (G3-G5) dotyczyło grupy pacjentów dializowanych (kategoria G5).

W dalszej analizie zgonów względem składowych PChN uwzględniono podtypy udaru niedokrwiennego klasyfikacji TOAST. Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla udarów z dużą liczbą zgonów (CE, SUE, ICH, SAH). Wpływ białkomoczu na zgon udało się

zaobserwować jedynie w podtypach udaru niedokrwiennego – CE i SUE (RR=2,7 dla obu przy $p<0,001$), z jego największym wpływem w podgrupie chorych z prawidłowym przesączaniem kłębuszkowym. W tej podgrupie białkomocz ponad czterokrotnie podnosił ryzyko zgonu w CE (RR=4,7; $p<0,001$) i LAA (RR=4,1; $p=0,05$); natomiast w udarach SUE – dwuipółkrotnie (RR=2,6; $p=0,002$ zarówno w podgrupie z obniżonym jak i z prawidłowym eGFR). Obniżenie eGFR <60 ml/min./ $1,73$ m² najwyraźniej zwiększało liczbę zgonów w udarach krwotocznych (SAH: RR=6,2; $p=0,001$ i ICH: RR=1,9; $p<0,001$). Mniejszy wpływ był zaznaczony w udarach niedokrwiennych (SUE: RR=1,7; $p=0,006$ i CE: RR=1,6; $p=0,016$).

Podsumowanie

Przewlekła choroba nerek występowała u połowy pacjentów ze świeżym udarem mózgu przy przyjęciu do szpitala. Obniżony eGFR najczęściej występował u chorych z udarem kardiogennym i redukcja ta dotyczyła głównie kobiet. Białkomocz najczęściej był spotykany w krwotokach śródmózgowych, lecz nie miał on wpływu na zgon w tej grupie chorych. Obecność PChN miała większy wpływ na ryzyko wystąpienia zgonu niż pozostałe analizowane czynniki ryzyka: cukrzyca, migotanie przedsionków, przebyty zawał serca, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, czy zwężenie tętnicy szyjnej. Wykładniki PChN odmiennie wpływały na zgon w zależności od typu udaru. Obniżony eGFR był najsilniejszym predyktorem zgonu w przypadku udarów krwotocznych, przy jednoczesnym braku wpływu białkomoczu w tej grupie pacjentów. W przypadku udarów niedokrwiennych białkomocz miał znacznie większy wpływ na śmiertelność niż obniżony eGFR.

2. SUMMARY

Introduction

Stroke is the third cause of death after myocardial infarction and cancer and the main cause of disability in people over 40 in Poland.

Chronic Kidney Disease (CKD) is a less known risk factor for ischemic stroke. Its significance in hemorrhagic stroke and in specific subtypes of ischemic stroke has not been fully established yet. Typical risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke are similar, but have different impact. One explanation is that stroke, depending on its type, has different causes and therefore risk factors are not distributed equally. The complete analysis of all stroke subtypes rarely used to be the subject of research. Stroke risk assessment based on individual risk combination is an important part of healthcare.

Kidney disease is an independent risk factor of worse clinical course and all-cause mortality in patients with stroke. The impact of individual CKD components – that is eGFR <60 ml / min / 1.73 m² or proteinuria on the risk of cerebrovascular accident is less clear. While the higher mortality among patients with proteinuria in total and ischemic strokes has been proven; there is no convincing data on the impact of CKD components on hemorrhagic strokes as well as specific ischemic stroke subtypes.

The presence of CKD can affect stroke diagnostics (risk associated with the use of contrast agents in neuroimaging - cerebral perfusion tests, CT and NMR angiography with contrast), the choice of treatment and safety of endovascular therapies, as well as prophylactic drugs (NOACS).

Purpose of the Study

Assessment of the CKD occurrence and its components (eGFR and proteinuria) and their interactions with "classic" cardiovascular risk factors in patients with acute stroke depending on the type of stroke (hemorrhagic (HS) / ischemic (IS) and subtype (hemorrhagic: intracerebral (ICH) and subarachnoid (SAH); ischemic: cardiogenic (CE), lacunar (LS), atherosclerotic

(LAA), unknown (SUE). The impact of CKD and its components on survival in acute stroke patients during hospitalization.

Material and Methods

All stroke records for the period April 17, 2012 - July 20, 2016 were taken from the electronic base of Neurology Department the Provincial Specialist Hospital in Olsztyn. There were 2010 acute stroke hospitalizations and they were divided into two main groups: ischemic strokes (1671 hospitalizations) and hemorrhagic strokes (271 ICH and 68 SAH). Ischemic strokes were also differentiated according to the TOAST classification for strokes of cardiogenic etiology (CE; n = 552), large artery atherosclerosis (LAA; n = 214), lacunar (LS; n = 178), other etiology (SOE; n = 15) and unknown etiology (SUE; n = 712).

The laboratory parameters related to renal function or damage: eGFR (according to the MDRD formula in the IDMS standard), creatinine, urea, sodium, potassium, haemoglobin, proteinuria, and C-reactive protein were assigned to each patient. CKD was defined by eGFR <60 ml/min/1.73 m² or/and proteinuria present upon admission to the hospital. Additional laboratory parameters regarding stroke risk (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting glucose), as well as clinical risk factors (atrial fibrillation, diabetes, hypertension, carotid stenosis, myocardial infarction, coronary revascularization or coronary artery bypass grafting) were determined for each patient.

Results

The stroke incidence chart took a double-peak shape reflecting the peak incidence for male (63 y.o.) and female (83 y.o.) Different gender distribution depending on the age caused the domination of men to 72 years of age and constituted 65% of strokes in this group; above this age, the majority were women (64%). The oldest group were patients with CE (76 y.o.) and the youngest - SAH (57 y.o.). The biggest gender imbalance was recorded in LAA (65% were men).

The most common risk factors were hypertension and dyslipidemia (80% and 70%, respectively). Arterial hypertension was most common in LS (98%), less in CE and LAA (84% each), and the least - in only half of them - in SAH patients. Diabetes most often occurred in LS (40%) and CE (37%), and the least frequently in SAH (26%). Every third patient had atrial fibrillation and diabetes with a clearly lower incidence of arrhythmias in hemorrhagic strokes (16%). History of myocardial infarction was most often present in CE and LAA (14% each).

Dyslipidemia mainly concerned patients with LAA (80%) and LS (70%), the least - patients with CE (63%). Patients with ischemic stroke were more burdened with comorbidity; the most common comorbidities were found in LAA and CE, then in LS, SUE, ICH and the least in SAH. 15% of hospitalizations were fatal (n = 301). Three stroke subtypes accounted for 92% of deaths: 34% ICH and 29% CE and SUE each. The highest mortality was found in ICH (38%), followed by CE and SAH (18% each), SUE 12%, LAA 7%, and no deaths in LS.

CKD affected 48% of stroke patients. Most often it appeared in CE (57%), and least often in SAH (32%) and LS (33%); in the remaining subtypes, respectively: ICH 53%, SUE 47%, LAA 41%. The majority of patients with CKD were women (55%), of which 73% in SAH and 64% in CE. Patients with CKD were on average 8.4 years ($p < 0.001$) older, with the highest average age in CE (78 ± 10 years). CKD patients died more often during hospitalization (OR=3; RR=1.59; $p < 0.001$), more frequently suffered for diabetes (OR=1.93; RR=1.38; $p < 0.001$), atrial fibrillation (OR=1.88; RR=1.36; $p < 0.001$), previous myocardial infarction, PTCA or CABG (OR=1.58; RR=1.24; $p < 0.001$), hypertension (OR=1.56; RR=1.28; $p < 0.001$). A different impact of CKD on death and other clinical parameters was observed according to stroke type. In case of ischemic stroke, CKD increased the risk of death during hospitalization over three times (RR=3.2 and OR=3.7; $p < 0.001$) and increased the probability of diabetes and atrial fibrillation occurrence (RR=1.5; $p < 0.001$). In hemorrhagic strokes, CKD increased the risk of death to a smaller extent (RR=1.7 and OR=2.2; $p < 0.005$), but showed a higher risk (RR=2; $p < 0.05$) of atrial fibrillation and diabetes. Analysis of comorbidity in stroke subtypes revealed that CKD increased the risk of hypertension, atrial fibrillation, myocardial infarction in SUE and ICH, and diabetes in CE, SUE and ICH.

eGFR < 60 ml / min / 1.73 m² was found in 32% of patients (33% and 27% in ischemic and hemorrhagic strokes, respectively). Patients with reduced eGFR were 11 years older than other patients ($p < 0.001$) and females prevailed twice. The following conditions were more frequently observed (in descending order): death during hospitalization (OR=1.99; RR=1.54; $p < 0.001$), diabetes (OR=1.93; RR=1.38; $p < 0.001$), atrial fibrillation (OR=1.88; RR=1.36; $p < 0.001$), previous myocardial infarction, PTCA or CABG (OR=1.58; RR=1.24; $p < 0.001$), hypertension (OR=1, 56; RR=1.28; $p < 0.001$). Patients with eGFR < 60 ml/min/ 1.73 m² ($p < 0.001$) had higher levels of potassium, glucose, CRP, and lower haemoglobin, cholesterol and its fractions compared to patients with normal glomerular filtration. Along with an eGFR decrease, the increase in the incidence of diabetes, myocardial infarction/PTCA/CABG was observed in stroke patients (IS and HS); whereas in the case of HS - atrial fibrillation, and in IS

- carotid artery stenosis. Hemorrhagic strokes in patients with end-stage renal disease were twice as common as in the general population (39% in G5 and 17% in total; $p < 0.05$). eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ was most common in CE (43%; $p < 0.001$) due to female overrepresentation, as 71% of patients with reduced eGFR were women ($p < 0.001$). Other stroke subtypes had abnormal eGFR in the following percentage ($p < 0.001$): SUE 33%, ICH 28%, SAH 22%, LAA 21% and LS 20%. eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ increased the likelihood of diabetes in ICH (RR=2; $p < 0.001$) and CE (RR=1.5; $p < 0.001$) and hypertension in SAH (RR=1.7; $p < 0.03$) and SUE (RR=1.2; $p < 0.001$). The decrease of eGFR increased the probability of atrial fibrillation in hemorrhagic strokes (SAH: RR=6.75; $p = 0.025$, ICH: RR=1.9; $p = 0.02$) and SUE (RR=1.5; $p < 0.05$). The decrease of eGFR had little effect on the occurrence of proteinuria in intracerebral hemorrhage - in contrast to ischemic strokes, where e.g. in LS there was a two and a half-fold increase in the probability of proteinuria (RR=2.4; $p = 0.006$) in patients with eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Proteinuria occurred in every third patient with hemorrhagic stroke and (in) every fourth patient with ischemic stroke. Patients with proteinuria were more likely to have hypertension (OR=1.32; RR=1.23; $p < 0.05$), atrial fibrillation (OR=1.39; RR=1.26; $p = 0.003$), and diabetes (OR=1.94; RR=1.59, $p < 0.001$). No statistically significant results were obtained for atherosclerotic events (carotid stenosis, previous myocardial infarction/PTCA/CABG and dyslipidemia) - in total stroke and its individual subtypes. The presence of proteinuria (opposite to eGFR) did not correlate with laboratory parameters (like potassium, sodium, cholesterol and its fractions as well as hemoglobin). Proteinuria was most commonly found in ICH (39%; $p = 0.002$). In other stroke subtypes, it occurred with the following frequency: CE 33%, LAA 26%, SUE 24%, SAH 21% and LS 21%. The presence of proteinuria did not correlate with age of stroke onset in hemorrhagic stroke subtypes, and insignificantly - in CE and SUE, where patients with proteinuria were 3 and 4 years older ($p = 0.007$). Despite a greater burden of risk factors in all-strokes in patients with proteinuria, after subtype distribution, statistically significant results were obtained only for diabetes (SUE: RR=1.8; $p < 0.001$, ICH: RR=1.7; $p < 0.005$, LS : RR=1.6; $p < 0.05$, CE: RR=1.3; $p < 0.05$). The significant relationship between proteinuria and eGFR reduction was most evident in lacunar strokes (RR=2.4; $p = 0.006$).

Of all analyzed clinical factors, CKD found on admission (OR=3; $p < 0.001$) had the strongest predictive value for future patient **death**. For proteinuria and eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ OR were 2.64 and 2.21 respectively ($p < 0.001$). Diabetes (OR=1.58; $p < 0.001$) was the only clinical factor that also statistically significantly affected death in all-stroke group. Carotid

stenosis (OR=0.35; $p<0.001$) or hypertension (OR=0.43; $p<0.001$) turned out to be "protecting" factors against death in a patient with stroke.

Reduced eGFR and proteinuria differed significantly on risk of death regarding stroke type. In IS, isolated proteinuria was a stronger risk factor for death (RR=3.6; $p<0.001$) than eGFR $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ (RR=2.3; $p<0.001$). Patients with normal eGFR and proteinuria died more often (20%) than patients with reduced eGFR but no proteinuria (13%). An opposite correlation was found in HS, which showed no effect of proteinuria on hospital mortality. The isolated decrease in eGFR had the greatest impact in this group of strokes, where hospital mortality was 44%. Analysis of the GFR category showed that the death rate increased exponentially in subsequent categories, reaching the highest value at stage G4: 32% for IS and 91% for HS (including 100% hospitalizations with fatal outcome in ICH). Surprisingly, the lowest number of deaths (33%) among hemorrhagic strokes in the category with reduced eGFR (G3-G5) affected the group of patients on dialysis (category G5).

Further analysis of deaths against CKD components included strokes subtypes according to TOAST classification. Statistically significant results were obtained for strokes with a large number of deaths (CE, SUE, ICH, SAH). The effect of proteinuria on death was only observed in ischemic stroke subtypes - CE and SUE (RR=2.7 for both at $p<0.001$), with greatest effect in the subgroup of patients with normal glomerular filtration. In this subgroup, proteinuria more than quadrupled the risk of death in CE (RR=4.7; $p<0.001$) and LAA (RR=4.1; $p=0.05$); whereas in SUE strokes - two and a half times (RR=2.6; $p=0.002$ in both subgroups with reduced and normal eGFR). A decrease in eGFR $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ significantly increased the number of deaths in hemorrhagic strokes (SAH: RR=6.2; $p=0.001$ and ICH: RR=1.9; $p<0.001$). A smaller effect was noted in ischemic strokes (SUE: RR=1.7; $p=0.006$ and CE: RR=1.6; $p=0.016$).

Conclusions

Chronic kidney disease occurred in half of patients with acute stroke on admission to hospital. Decreased eGFR was most common in patients with cardiogenic stroke and this reduction was predominant in women. Proteinuria was most commonly found in intracerebral hemorrhage, but it did not affect death in this group of patients. CKD had a greater impact on the risk of death than the other risk factors analyzed: diabetes, atrial fibrillation, myocardial infarction, dyslipidemia, hypertension or carotid stenosis. CKD components affected death differently depending on the type of stroke. Decreased eGFR was the strongest predictor of

death in hemorrhagic strokes, with no effect of proteinuria in this patient group. In ischemic strokes, proteinuria had a much greater impact on mortality than reduced eGFR.