

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	10-10-2023
L. dz. RN-BM/	1774

Warszawa 17.07.2023

Dr hab. n med. Tadeusz M Zielonka

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

07.07.23  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Halań

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

*Cyryl Daroszewski*

*Ocena związku między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni szkieletowych i tkanki  
tłuszczowej a przebiegiem stanu zapalnego u chorych na COVID-19*

**Ogólne wprowadzenie**

Wybór tematu to jeden z najważniejszych elementów wartości rozprawy doktorskiej. W tym przypadku bez wahania można powiedzieć, że jest on jednym z ważniejszych walorów przedstawionej do recenzji rozprawy, gdyż dotyczy wciąż jeszcze niewystarczająco poznanej nowej jednostki chorobowej, jaką jest COVID-19. Jeszcze cztery lata temu nikt o niej nie słyszał, a obecnie za sprawą setek milionów zachorowań i milionów zgonów, które spowodowała stała się jedną z najbardziej rozpoznawalnych społecznych chorób. Pojawienie się nowej choroby o tak dużej zapadalności i śmiertelności stanowiło olbrzymie wyzwanie dla

świata nauki i medycyny. W niezwykle krótkim czasie trzeba było poznać jej przyczyny, nauczyć się szybko i trafnie rozpoznawać, a co najważniejsze skutecznie leczyć i zapobiegać. Środowisko medyczne i naukowe zdało egzamin w tych trudnych czasach, gdyż tempo w jakim udało się to wszystko zrealizować było imponujące. Najlepszym tego przykładem był czas w jakim opracowano i wdrożono skuteczne szczepienia. Nigdy jeszcze w historii medycyny nie udało się tego zrobić tak szybko i skutecznie. Nie byłoby to jednak możliwe, bez przestawienia się całego świata medycznego i naukowego na zgłębienie tego tematu. Naukowcy i lekarze na całym świecie z dnia na dzień porzucili liczne tematy i zmierzili się z różnymi aspektami tej nowej choroby, zarówno na poziomie teoretycznym jak i bardzo praktycznym. O skali tego działania świadczy fakt, że gdy wpisujemy hasło COVID-19 do *pubmedu* to ukazuje się ponad 330 tys. artykułów. A zatem ponad 100 tys. artykułów rocznie powstawało na ten temat. Bez tego zbiorowego wysiłku naukowców nie byłibyśmy w stanie w tak krótkim czasie opanować pandemii. Każdy jednak dzień oznaczał śmierć tysięcy ludzi i była to walka z czasem. Dlatego z wielkim uznaniem należy się odnieść do autora rozprawy i wrocławskiego ośrodka pulmonologicznego za podjęty trud badawczy, który przecież wykonywany był na froncie walki z chorobą, przy osobistym zagrożeniu osób realizujących te badania. Nie był to czas prowadzenia spokojnych badań, ale równoczesne opanowywanie pandemii, leczenie stale przybywających chorych i równoczesne zgłębianie tajemnic tej nowej nieznannej choroby. Trzeba bardzo docenić podjęty wysiłek, by lecząc chorych na COVID-19 przeprowadzić badania mające na celu wyjaśnienie obserwowanych w przebiegu choroby zjawisk. Z pewnością nie można odmówić tej rozprawie nowatorstwa i praktycznego znaczenia uzyskanych wyników. Wiele jest badań, które potwierdzają fakty i informacje znane już od dawna. W tym jednak przypadku mamy do czynienia z pionierskimi badaniami, które starały się odpowiedzieć na pytanie dlaczego osoby otyłe częściej ciężko chorowały na

COVID-19 i częściej umierały niż np. chorzy na astmę. Była to zaskakująca od samego początku obserwacja i niezwykle ważnym było wyjaśnienie jej przyczyn.

Autor rozprawy zainteresował się bardzo oryginalnym zagadnieniem - na ile funkcja endokrynną tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych wiąże się z przebiegiem choroby i ze stanem zapalnym towarzyszącym zakażeniu SAR-CoV-2. Przeprowadzone badania rzucają nowe światło na to zagadnienie i stanowią oryginalny wkład do nauki nie tylko polskiej, ale o światowym wymiarze, gdyż dzięki nim dowiedzieliśmy się czegoś nowego o COVID-19. Mimo opanowania pandemii choroba ta zostanie z nami i musimy ją lepiej poznać by skutecznie leczyć ją w przyszłości. Zgłębienie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonów stanowi ważny element skutecznej walki z tą chorobą w przyszłości. Dlatego należy bardzo pochwalić wybór tematu i oryginalność przeprowadzonych badań.

### **Omówienie formalne**

Przedstawione do recenzji opracowanie ma tradycyjny charakter i typowy układ rozprawy na stopień doktora nauk medycznych. Starannie przygotowany maszynopis pracy liczący 116 stron, zawiera 42 tabele i 10 rycin. Na uwagę zasługuje bardzo bogate piśmiennictwo, które ma aż 308 pozycji. Praca jest napisana dobrym językiem naukowym, a także niezwykle poprawną polszczyzną, co ułatwia zrozumienie treści i śledzenie myśli autora. Analiza statystycznych uzyskanych danych stanowi podstawę tej rozprawy i jest jej silnym walorem. Całość podzielona jest na rozdziały zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami, a na końcu rozprawa opatrzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim. W tekście dysertacji użyto wiele skrótów (ponad 40), które zawsze były poprawnie wytłumaczone przy pierwszym ich zastosowaniu. Można było jednak umieścić na początku

rozprawy zestawienie skrótów stosowanych w jej dalszej części, które pomocne byłyby dla czytelników nie zawsze zaznajomionych z tematem. Nie było to oczywiście konieczne, a jedynie opcjonalne. Na wstępie lub na końcu rozprawy można też było przygotować zestawienie rycin i tabel, co bywa elementem rozprawy, acz nie jest to niezbędne.

## **Omówienie szczegółowe**

### **1. Tytuł pracy**

Tytuł pracy jest jasno sformułowany, ale jest trochę zbyt wąski w stosunku do podjętych działań, gdyż czynność mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej zestawiono nie tylko z przebiegiem zapalenia, ale także z przebiegiem klinicznym i ze zmianami radiologicznymi, co można było ująć w tytule, bo praca jest znacznie szersza niż to sugeruje tytuł i zawarte to jest również we wnioskach wykraczających poza związek zapalenia i funkcji endokrynych mięśni i tkanki tłuszczowej.

### **2. Spis treści**

Na początku rozprawy znajduje się przejrzyste przygotowany spis treści pozwalający na szybkie odszukanie poszukiwanego fragmentu.

### **3. Wstęp**

We wstępie autor wykazał się dobrą znajomością tematu rozprawy prezentując ważne zagadnienia dotyczące COVID-19. Rozdział ten podzielony został na cztery części. W pierwszej omówiono skrótowo patogenezę, objawy, diagnostykę, leczenie i profilaktykę tej

nowej jednostki chorobowej. Pewnym mankamentem było niewyodrębnienie diagnostyki COVID-19 jako tematu podrozdziału. Informacje na ten temat znalazły się między patogenezą a symptomatologią. Można było umieścić ten fragment dotyczący diagnostyki na początku rozdziału 1.1.2 zmieniając jego tytuł na: *Diagnostyka, leczenie i profilaktyka COVID-19*. Niejasno określono w pracy miejsce badań serologicznych w diagnostyce choroby z uwzględnieniem ozdrowieńców i osób szczepionych. Podobnie zbyt ogólnikowo potraktowano testy antygenowe, które, nie rozbudowując szczegółowo, można było lepiej scharakteryzować.

Bezobjawowy przebiegu choroby niepotrzebnie zdublowano prezentując na początku dane od 25% do 50% a następnie za innym źródłem podano 19-46,7%. Dane te są zbliżone i można było poprzestać na lepszym opracowaniu większego materiału w cytowanej meta-analizie.

Pisząc o leczeniu chorych na COVID-19 zabrakło wskazania do ilu dni od pierwszych objawów można zastosować leki przeciwwirusowe. Czy leczenie glikokortykosteroidami podawanymi systemowo u chorych niewydolnych oddechowo można stosować w pierwszych dniach zachorowania bez leków przeciwwirusowych? Przy leczeniu wspomagającym chorych na COVID-19 zabrakło niezwykle ważnego w tej chorobie elementu fizykoterapii i rehabilitacji oddechowej. Z uznaniem trzeba jednak podkreślić, że nie wspomniano o nadużywanych w tych przypadkach antybiotykach. Trochę zbyt powierzchownie potraktowano szczepienia ochronne nie wspominając o ich skuteczności i bezpieczeństwie oraz o wskazaniach w zależności od wieku i innych czynników ryzyka, ani też o zalecanych schematach szczepienia.

Druga część wstępu dotyczyła endokrynnej funkcji mięśni szkieletowych. Sam tytuł podrozdziału 1.2 jest trochę nieadekwatny bo prezentowany w tej części problem nie

sprowadza się tylko do COVID-19. Mowa w nim bardziej o sarkopenii w różnych stanach chorobowych, nie tylko w zakażeniu SARS-CoV-2.

Brakuje w tej części ustosunkowania się autora do rozbieżności dotyczących występowania lub braku korelacji między iryzyzną a sarkopenią, przy prezentacji rozbieżnych danych w literaturze. Podobnie jest z rozbieżnymi danymi dotyczącymi związku miostatyny z wysiłkiem. Wskazanie tych rozbieżnych danych powoduje wątpliwość co do miejsca tych miokin w omawianych procesach. Można było zająć bardziej zdecydowane stanowisko w tych kwestiach.

Trzecia część wstępu dotyczyła tkanki tłuszczowej, jej czynność wewnątrzwydzielniczej i zmian jakie zachodzą w tej czynności w przebiegu zakażenia COVID-19. Jest to znakomity przegląd rozległej wiedzy na ten temat ukazujący dobre przygotowanie autora do prowadzenia badań w tym temacie. Trochę nadmierną uwagę, ze zbyt licznymi cytacjami, poświęcono problemom czynności wewnątrzwydzielniczej tkanki tłuszczowej w przebiegu różnych nowotworów. Można było o tym napisać mniej szczegółowo bo nie było to tematem rozprawy. Oczywiście należało o tym wspomnieć, podobnie jak to miało miejsce w przypadku chorób krążenia i cukrzycy, ale najważniejsze było zdefiniowanie zmian obserwowanych w trakcie infekcji ze szczególnym uwzględnieniem zakażenia SARS-CoV-2.

Wątpliwości budzi stwierdzenie, że niskie stężenie adyponektyny jest zarówno czynnikiem ryzyka czegoś co będzie (DM2) i biomarkerem czegoś co jest (DM2). Szkoda, że nie podjęto we wstępie próby wyjaśnienia przyczyny paradoksu adyponektyny, który raczej dotyczy chorób neurodegeneracyjnych niż infekcyjnych.

Na zakończenie wstępu przedstawiono biomarkery stanu zapalnego u osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2, ale tytuł tego rozdziału powinien brzmieć u chorych na COVID-19, bo nie wszyscy zakażeni wirusem mają wzrost biomarkerów stanu zapalnego. Są one markerem zachorowania a nie zakażenia, które może być bezobjawowe i bez wzrostu tych markerów.

Niepotrzebny jest użyty na wstępie, mało przejrzysty podział tych biomarkrów na grupy: a), b), c), d), e), f), g). Pochodzi on z zacytowanej pracy, ale następnie jest przez autora uzupełniony o inne biomarkery, a kryteria wykorzystanego podziału nie zostały podane. Można zatem było zrezygnować z tych literowych podziałów, które zamiast poprawić to pogorszyły przejrzystość. Lepsze byłoby wyliczenie wykorzystywanych biomarkerów bez oznaczeń literowych.

Wśród markerów zapalenia nie wspomniano o wzroście aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w przebiegu COVID-19, który był powszechnie wykorzystywany i nawet sugerowany jako jeden z czynników rokowniczych. Podobnie było z interleukinią 6 (IL-6), którą wiele ośrodków w Polsce wykonywało i wykorzystywało w kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego.

#### **4. Założenia i cel pracy**

Na początku dobrze zdefiniowano założenia pracy, ale pokazały one, że zbyt mało miejsca we wstępie poświęcono zagadnieniu różnego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u poszczególnych chorych i należało nieco więcej miejsca poświęcić temu zagadnieniu w pierwszej części wprowadzenia dotyczącej COVID-19.

Cel pracy jest trochę schowany w założeniach. Należałoby to wyróżnić przynajmniej odrębnym akapitem. Nieprzejrzysty jest układ tego rozdziału: założenia pracy, cel pracy

ponownie założenia, elementy metodyczne i określenie pytań, których odpowiedzi były celem pracy. Należało to zapisać jako:

- założenia pracy
- ogólny cel pracy
- pytania szczegółowe, których odpowiedzi były celem pracy

Wprowadzono w założeniu pracy ocenę rozległości zmian zapalnych w płucach w skali RALE, ale nie wyjaśniono we wstępie czego ona dotyczy i nie wskazano piśmiennictwa wprowadzającego tą skalę. Problem ten został omówiony dopiero w części metodycznej.

Niepotrzebnie w tej części przedstawiono elementy metodyczne, czyli zdefiniowanie kiedy badano wybrane miokiny i adypokiny.

## **Material i metody**

Rozdział ten jest poprawnie opracowany, ale miejscami zbyt skrótowo i pozostawia trochę wątpliwości, których część rozwiana jest w wynikach, a niektóre wymagają dodatkowych wyjaśnień.

Wątpliwości budzi sformułowanie, że do badania zakwalifikowano osoby z rozpoznaniem lub z podejrzeniem zapalenia płuc. Kryterium rozpoznania zapalenia płuc jest badanie radiologiczne klatki piersiowej. Skoro wszyscy chorzy mieli wykonane badanie radiologiczne płuc, bo było to elementem oceny, w jaki sposób mowa o podejrzeniu zapalenia. Czy nie należałoby wyłączyć chorych bez radiologicznych cech zapalenia płuc?

Krótką jest lista wyłączeń. Autor zwrócił we wstępie uwagę jaki wpływ na badane parametry ma wiele chorób, takich jak cukrzyca, choroby krążenia i nowotwory, a także inne choroby płuc np. astma i POChP. Dlaczego zatem nie ustalano w wywiadzie chorób towarzyszących i nie wyodrębniono podgrup chorych na choroby, które mogły wpływać



istotnie na badane parametry. W części wynikowej okazało się, że było to zrobione, ale nie znalazło się w metodyce a powinno.

Tytuł 3.22 jest trochę zawężony, gdyż oceniając wskaźnik masy ciała teoretycznie można mieć 4 sytuacje: poniżej 18.5 (w wynikach okazało się, że takich przypadków nie było), normę, nadwagę i otyłość. Może zatem lepiej byłoby nazwać to ogólnie oceną wskaźnika masy ciała. Czy podzielono otyłych chorych na stopnie otyłości? Przy BMI 30 i BMI powyżej 40 obserwujemy znaczne różnice metaboliczne. Czy taka analiza była zrobiona?

Jakie były kryteria oceny stanu klinicznego? Na ile były one precyzyjnie zdefiniowane? Czy było to zrobione wg jakiejś skali czy oparto na subiektywnej ocenie lekarza? Czy zawsze wykonana była przez tą samą osobę czy poszczególnych chorych oceniali różni lekarze? Należałoby bardziej rozbudować tą część dotyczącą metodyki oceny klinicznej, aby mieć większe poczucie jej obiektywizacji.

Podobnie jest z oceną radiologiczną, która stanowczo zbyt skąpo zaprezentowana jest w metodyce. Dopiero w części wynikowej dowiadujemy się, że tylko niewielka część chorych miała wykonywane badania TK płuc. Nie wiemy czy wszyscy chorzy mieli wykonane badanie radiologiczne w dwu projekcjach. Trzeba mieć świadomość, że zdjęcie radiologiczne jest zdecydowanie mniej dokładnym badaniem niż tomografia komputerowa i nie zawsze ujawnia ogrom zmian śródmiąższowych obserwowanych w przebiegu COVID-19. Dotyczy to szczególnie obrazu mleczej szyby, która nie musiała być widoczna na zdjęciu radiologicznym i mogła być różnie interpretowana u chorych otyłych lub przy nieodpowiedniej dawce promieni X. Można sobie wyobrazić większe zmiany w ocenie TK, jeśli chorzy mieli zmiany schowane za sylwetką serca, za przeponą lub innymi strukturami klatki piersiowej. Brak też informacji kto oceniał te badania - radiolog czy klinicysta? Jedna osoba czy była to decyzja kolegialna co najmniej dwóch specjalistów? Ocena radiologiczna

zawsze jest pólnościowa i subiektywna, więc wyniki mogą istotnie się różnić zależnie od doświadczenia i stanu psycho-fizycznego osoby opisującej. Dla celów badawczych należało zminimalizować błędy subiektywnej oceny, a jeśli to zrobiono to należy opisać w metodyce. Zbyt mało miejsca poświęcono radiologicznej ocenie we wstępie.

Pobierano krew w pierwszej i w ostatnie dobie hospitalizacji, a jak było w przypadku tych co zmarli? Pomiar z jakiego dnia był tym drugim brany pod uwagę w obliczeniach?

Zbyt mało uwagi poświęcono w metodyce tlenoterapii i różnym metodom stosowanym. Pojawiły się one dopiero w charakterystyce grupy. Metody leczenia mogły być opisane w metodyce a liczebności grup w zależności od leczenia w wynikach.

## **Wyniki**

W pierwszej części scharakteryzowano badaną grupę. Kolejność prezentacji tego aspektu jest chaotyczna, gdyż wpierw była ocena stanu klinicznego, potem palenie czyli czynnik ryzyka, następnie status szczepieniowy, a potem dopiero choroby współistniejące, a na koniec objawy kliniczne, które powinny być zaraz po stanie klinicznym lub nawet na samym początku. Błędem było potraktowanie stanu klinicznego arbitralnie klasyfikowanego na równi z wartościami liczbowymi, takimi jak wzrost, masa, BMI czy wiek. Mam poważne wątpliwości co do wyliczania mediany ze stanu klinicznego, któremu nie można przypisać wartości liczbowych, takich jak w innych parametrach ocenianych w tej części. Dlatego tabela 4.1 powinna być bez stanu klinicznego. Choroby współistniejące powinny być pokazane po stanie klinicznym. Brakuje głębszej analizy tych czynników jak cukrzyca, otyłość, choroby krążenia czy choroby płuc i ich wpływu na wyjściowe parametry zapalne czy endokrynne. Trudno sobie wyobrazić aby nie odgrywały one roli na wyjściowy poziom, na który nałożył się COVID-19. Badane parametry niezależnie od COVID-19 mogły być

zmienione z powodu tych chorób i analiza wpływu tych chorób na badane parametry byłaby bardzo ciekawa. Nie wiemy czy była dokonana i nie wykazano żadnych związków, czy może nie było to przedmiotem szczegółowych badań. Z drugiej strony w pewnym miejscu znajduje się informacja o związku końcowego stężenia adyponektyny z chorobami krążenia. Sugeruje to zatem prowadzenie analiz, o których nie ma mowy w metodyce. Nie wiemy zatem na ile konsekwentnie była ona wykonana. Powinno się znaleźć to w metodyce i w wynikach nawet jeśli pozostałe zależności nie były znamienne.

Przeprowadzone badania to prawdziwa kopalnia wyników, które można rozpatrywać pod wieloma względami. Wielka szkoda, że grupa liczyła tylko 100 osób, bo poszczególne podgrupy jakie można było wyróżnić i porównać były nieliczne, ale ich ocena byłaby niezwykle interesująca. Grupa pierwsza była trudna do porównania z dwiema pozostałymi i można było nawet z niej zrezygnować lub inaczej skonstruować. Z pewnością zbyt mała liczebność tej grupy spowodowała, że nie obserwowano znamienych różnic w stosunku do grupy drugiej. Dotyczy to głównie chorych o łagodnym i ciężkim przebiegu. Prawdopodobnie wynikało to ze źle dobranej grupy pierwszej. Gdyby grupę tę stanowili chorzy leczeni ambulatoryjnie, którzy nie mieli wskazań do hospitalizacji z powodu łagodnego przebiegu z pewnością zaobserwowano by znamienne różnice w badanych parametrach pomiędzy chorymi na COVID-19 leczonymi ambulatoryjnie, a tymi leczonymi w szpitalu i tymi na intensywnej terapii. W wielu przypadkach obserwowana była bowiem nieznamienna różnica między grupą pierwszą a drugą i zwiększenie liczebności grupy pierwszej mogłoby ujawnić znamienne różnice. Bardzo brakuje analizy chorób współistniejących na badane parametry zarówno zapalne jak i endokrynne. Nie wiemy czy chorzy gorączkujący mieli inny przebieg choroby i inne poziomy badanych parametrów w porównaniu z grupą niegorączkującą.

Brakuje informacji metodycznej na jakiej podstawie rozpoznano w trakcie hospitalizacji zatorowość płucną. Czy zawsze było to angio-TK?

Mam wątpliwości czy kryterium  $\text{SaO}_2$  co najmniej 90% było odpowiednim wskazaniem do niestosowania u chorych na COVID-19 tlenoterapii, skoro niewydolność oddechowa zaczyna się od 92%? Powstaje też pytanie czy tacy chorzy bez wskazań do tlenoterapii mieli wskazania do hospitalizacji. W moim szpitalu (całkowicie dedykowanym przez półtora roku chorym na COVID-19) praktycznie nie było chorych na COVID-19, którzy przy przyjęciu nie wymagali tlenoterapii. Oczywiście powodem przyjęcia mogły być wówczas choroby towarzyszące, ale w takim przypadku te choroby mogłyby zmieniać fałszywie wyniki, niezależnie od zakażenia SARS-CoV-2.

Wymieniając stosowane leczenie nie wspomniano o leczeniu suplementacyjnym niedoczynności tarczycy (choć byli tacy chorzy). Nie wiadomo jakie leki otrzymywali chorzy na choroby obturacyjna płuc. Zgodnie z zaleceniami WHO u wszystkich chorych zakażonych SARS-CoV-2 główną przyczyną zgonu uznaje się COVID-19, ale czy wiadomo na ile choroby współistniejące miały istotną rolę w tych 21 przypadkach o fatalnym przebiegu zakończonym zgonem?

Dane dotyczące zmian radiologicznych w skali RALE można było przedstawić graficznie w formie ryciny, co lepiej by to zobrazowało. Jak rozumieć, że 22 chorych miało 0 punktów w tej skali? Czy to znaczy, że nie mieli zapalenia płuc? Dlaczego zatem byli włączeni do grupy? Oczywiście należy przypuszczać, że ocena tomograficzna z pewnością pokazałaby zmiany, gdyż 100% miało objawy ze strony układu oddechowego kaszel, duszność i spadki  $\text{SaO}_2$ . Na ile 0 punktów wiązało się z łagodnym przebiegiem? Na ile wiązało się to ze zmianami laboratoryjnymi? Czy chorzy mający TK mieli także wykonany rentgen klatki piersiowej? Jak ze sobą korelowały te badania?

Tabela 4.2 niewiele wnosi i można było z niej zrezygnować, a ciekawsze wyniki przedstawić w tekście. Równocześnie tytuł tabeli pokrywa się z zapisem w tekście. Nie dziwi duża rozbieżność tych wyników, a ich uśrednianie i ocena w trakcie i na końcu pobytu w szpitalu niewiele wnosi ze względu na różny przebieg choroby od zejścia śmiertelnego po wypis do domu w dobrym stanie. Uśrednianie takich danych nie ma wielkiego sensu. Lepiej dzielić chorych na podgrupy o różnym przebiegu.

Ocena leukocytów i granulocytów obojętnochłonnych w trakcie hospitalizacji powinna zawierać informacje o stosowanym leczeniu glikokortykosteroidami. Spora grupa chorych je otrzymywała, co zwiększało zarówno liczbę leukocytów jak i granulocytów obojętnochłonnych wpływając na wyniki powtórne co widać w tabeli 4.3. Nie wiemy jak długo otrzymywali glikokortykosteroidy chorzy i kiedy zaprzestano ich stosowanie w stosunku do pomiarów morfologii. Można jednak przypuszczać związki stosowanego leczenia z wynikiem badania powtórnego. Ciekawe byłoby porównanie grupy leczonej i nie leczonej glikokortykosteroidami w zakresie morfologii.

W tabelę 4.4 wkradł się jakiś poważny błąd w wyniki w kolumnach: NLR (2) PLR (2) SII (2) i są one niewiarygodne. Tabela wymaga poprawy. Uwagi dotyczące wpływu glikokortykosteroidów na WBC i neutrofile będą częściowo dotyczyć wyliczanych wskaźników z udziałem tych parametrów.

Zaobserwowano także wpływ glikokortykosteroidów na CRP co z pewnością zafałszowało ocenę stanu zapalnego u tych chorych, gdyż obniżenie CRP wiązało się z zastosowanym leczeniem, a nie z ustępowaniem stanu zapalnego. Należało ten wpływ omówić w dyskusji. Wyniki pokazują, że zwiększone d dimery utrzymywały się przy wypisie co warte było komentarza. Z drugiej strony ten sposób prezentacji ilu chorych miało

przekroczoną normę niewiele wnosi. Należało inaczej przedstawić dane dotyczące CRP i dimerów.

Bardzo ciekawe, ale nie skomentowane w dyskusji są wyniki pokazujące brak normalizacji parametrów zapalnych, takich jak ferrytyna, MMP-9 i S100B pod koniec hospitalizacji. Skoro wartości przy wypisie były wyższe niż przy przyjęciu to na ile ten stan zapalny wyciszył się podczas hospitalizacji?

Absolutnie do skreślenia jest większość podrozdziału 4.2.1. Pokazuje on różnice statystyczne, które wynikają z przyjętego podziału. Liczenie różnic statystycznych pomiędzy tymi 3 grupami nie miało sensu, gdyż właśnie na podstawie tych różnic podzielono chorych i trudno oczekiwać, aby nie różniły się one statystycznie. Chorzy z krytycznym stanem mieli statystycznie niższe  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$  niż ci z ciężkim i z łagodnym. Oczywiście można było pokazać korelację zaburzeń utlenowania z rozległością zmian radiologicznych i druga część tego podrozdziału jest w pełni uzasadniona. W tabeli 4.9 nie stwierdzono statystycznych różnic między łagodnym, ciężkim i krytycznym stanem a wiekiem, BMI i masą ciała, ale we wszystkich tych kategoriach obserwowano wzrost w poszczególnych grupach i jest dość prawdopodobne, że przy większych liczebnie grupach ujawniłyby się znamienności statystyczne. Podobnie jest w tabeli 4.10, gdzie brak różnic statystycznych grupy 1 vs 2 może wynikać ze zbyt małej liczebnej grupy 1. Należało to ograniczenie przedyskutować w dalszej części rozprawy.

Nie jest jasne co oznacza kolumna „p” w tabelach 4.9, 4.10 i 4.11. Być może chodzi tu o zależność w całej grupie, ale nie zostało to wyraźnie zapisane i wyjaśnione w opisie tabeli. Dane w tych tabelach i w następnych są interesujące, ale nie zostały przedyskutowane w dalszej części a szkoda. Pokazują one bardzo wiele ciekawych elementów, a dyskusja była

stanowczo zbyt uboga ograniczająca się tylko do endokrynnego aspektu mimo, że badania dostarczyły wiele innych równie interesujących wyników.

Z uznaniem należy odnieść się do bardzo porządnej analizy statystycznej prawdopodobieństwa wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od wykładników zapalenia z wykorzystaniem jedno i wieloczynnikowej analizy regresji. Dostarczyła ona wiele niezwykle cennych informacji, które nie zostały podkreślone w dyskusji i we wnioskach. Wielka szkoda, gdyż choć nie są one aż tak oryginalne jak analiza funkcji wewnątrzwydzielniczej mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej to jednak potwierdzają one bardzo wiele ważnych elementów dotyczących COVID-19, które powinny być opublikowane i powszechnie znane. Zachęcam do publikacji tych danych w odrębnym opracowaniu. Potwierdziły one znaczenie płci męskiej, BMI>30, gorączki, rozległości zmian radiologicznych > 4, zwiększenie WBC, limfocytów, neutrofilów, CRP, MMP-9, ferrytyny PLR i SII jako czynników ryzyka wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19. Pomocne było także wykazanie znaczenia rokowniczego niskiej wartości ferrytyny, MMP-9 i NLR.

Równie ważne było udowodnienie związku wysokiego stężenia ferrytyny lub S100B z ryzykiem zgonu i szkoda, że nie podkreślono tego w dyskusji czy we wnioskach, bo informacje te mają bardzo praktyczne znaczenie kliniczne w identyfikowaniu chorych o złym rokowaniu, których należy otoczyć szczególną troską i opieką.

Nie wiemy na ile staranna była ocena chorób współistniejących pod tym kątem? Zwracają uwagę graniczne znamienności statystyczne dla chorób współistniejących, szczególnie nadciśnienia i cukrzycy. Można przypuszczać, że większa liczebność badanych grup mogłaby ujawnić znamienności statystyczne.

Obserwowano różnice jedynie adyponektyny zależne od płci, ale czy była ocena zależna od otyłości i od chorób współistniejących? Na ile inne endokrynne parametry były niezależne od chorób współistniejących? Mam wątpliwości co do wyników w tabeli 4,20. Skoro adyponektyna korelowała dodatnio z wiekiem a ujemnie z otyłością, to powstaje wiele wątpliwości skąd to się wzięło. Czy oznacza to, że starsze osoby nie były otyłe? Czy może starsi byli mężczyźni a młodsze kobiety? Bez podziału na odpowiednie grupy trudno ocenić te wyniki. Ponownie nie wiadomo, czy jest to wpływ jedynie COVID-19, czy może także innych chorób towarzyszących. Jak wytłumaczyć związek adyponektyny z masą ciała, ale już nie z BMI? Brak jest w dyskusji wyjaśnienia dlaczego miokiny i adypokiny (wyjątek adyponektyna) korelowały ujemnie z końcowym  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ , ale nie z początkowym? Czy oznacza to, że istnieje między nimi korelacja, którą zaburzyła choroba?

W rycinie 4.2 nie pokazano, które poziomy iryzyny różnią się znamienne. Z tekstu wynika, że 1 vs 3, ale co z innymi grupami? Podobnie jest z ryciną 4.3, gdyż nie wskazano różnic znamienych statystycznie w stężeniu iryzyny zależnie od nasilenia zmian radiologicznych. Z tekstu można uznać, że tylko 1 vs 3 i 1 vs 4 różnią się znamienne co zatem z bardziej nasilonymi zmianami 5, 6, 7, 8? Czy nie towarzyszy im znamienny wzrost iryzyny? Jak ma się to do wzrostu parametru zależnie od stanu klinicznego? Przy gorszym stanie klinicznym wzrastało stężenie iryzyny, ale wynika z tego, że nie liniowo w stronę stanu krytycznego. Należałoby przedyskutować dlaczego stężenie iryzyny nie rośnie liniowo i większe jest w stanie średnio ciężkim niż w krytycznym. Czym może to być spowodowane? Warto snuć hipotezy w tym względzie. Być może wynikało to z małych podgrup lub zbyt dużego rozrzutu wyników, co jednak warto było przedyskutować.

Podobnie jest z rezystyną. Niestety rycina 4.4 nie pokazuje znamienych różnic, a z tekstu można wnioskować, że były one widoczne tylko między 1 vs 3. A zatem dlaczego wraz



z ciężkością stanu nie obserwujemy wzrostu rezystyny? W zasadzie mediana rośnie, ale z powodu rozrzutu i pewnie liczebności grup różnice nie osiągają znamienności. Warto to przedyskutować. Należy się domyslać, że nie ma zależności między stężeniem rezystyny a ciężkością stanu klinicznego.

Odnoszenie miokin i adypokin do markerów zapalnych początkowych i końcowych ma pewne ograniczenia. Końcowe wyniki dotyczą chorych ze znaczną poprawą, z pewną poprawą i z niepomyślnym przebiegiem zakończonym zgonem. Nie wiemy, jaki wpływ na te parametry zapalne i endokrynne miało leczenie sterydowe, przeciwwirusowe lub inne. Nie wiemy na ile choroby towarzyszące zaburzały tą ocenę i wpływały na wyniki markerów zapalnych. Ciekawe jest to, że iryzyna końcowa korelowała ujemnie jedynie z płytkami krwi i z limfocytami, czyli parametrami, z którymi nie obserwowano korelacji w początkowych lub maksymalnych pomiarach. Czym to tłumaczyć? Zupełnie inaczej było w przypadku miostatyny, która korelowała tylko na początku z ferrytyną i z maksymalnym d dimerem a końcowa z żadnym z mierzonych parametrów. A zatem parametr ten zupełnie inaczej niż iryzyna zachowywał się przebiegu COVID-19.

Podobnie jest z rezystyną, która na wstępie wykazywała znacznie więcej korelacji z markerami zapalnymi w porównaniu z adyponektyną, która korelowała tylko z początkową ferrytyną i niespodziewanie z końcowymi poziomami limfocytów i płytek. Warto spróbować znaleźć przyczynę takich zależności. Niestety brak informacji na ten temat w dyskusji.

Ciekawe są całkowicie odmienne korelacje miokin i rezystyny a adyponektyny, która nie korelowała z pozostałymi parametrami endokrynnymi.

Mam wątpliwości czy tabela 4.26 nie powinna być po podrozdziale 4.3.2 pokazującym zależności miokin od stanu klinicznego przy przyjęciu, potem są korelacje z markerami

zapalnymi, następnie między miokinami i adypokinami, a teraz powraca się do korelacji stężeń z przebiegiem klinicznym. Bardziej logicznym byłoby zaprezentowanie tych danych wraz z wcześniejszymi danymi klinicznymi.

Bardzo cenne są oceny analizy regresji jedno- i wieloczynnikowe miokin i adypokin w krytycznym przebiegu COVID-19 i zgonu tym spowodowanego. To bardzo cenne wyniki warte prezentacji w piśmiennictwie medycznym. Można było podkreślić także we wnioskach, że wysokie stężenie adyponektyny wskazuje na małe prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu, a wysokie stężenie pozostałych parametrów odwrotnie wskazuje na duże ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Gdy jeden czynnik wykazuje ochronne a inny odwrotne działanie, można było spróbować stworzenie wskaźnika np. iryzyny do adyponektyny lub innych parametrów do adyponektyny, gdyż im wyższe byłyby te wskaźniki tym większe ryzyko krytycznego stanu, a być może nawet zgonu. Nie było tego jednak przy rezystynie co jeszcze raz potwierdza, że poszczególne parametry zachowują się inaczej niż adyponektyna, co wielokrotnie pokazywały wyniki w tej pracy, ale słabo było to omówione w dyskusji.

Głębszej refleksji wymaga analiza ostatniej części wyników w rozdziale 4.38, w którym analizowano stężenia miokin i adypokin na początku i na końcu hospitalizacji. O ile wyniki iryzyny są dość jednoznaczne, bo u 92% chorych obserwowano zmniejszenie stężenia. W przypadku miostatyny stężenie zmniejszyło się u 51%, a u 49% wzrosło. Taka rozbieżność wymaga poszukiwania czym różnili się ci chorzy i co powodowało wzrost lub spadek tej miokiny. Autor znalazł jedyną zależność, że spadek obserwowano w grupie chorych, u których początkowo odnotowano wyższe wartości NLR, PLR, SII. Nie wyjaśniono jednak w jakim mechanizmie to się dzieje. Ponadto nie znaleziono innych klinicznych, radiologicznych czy biochemicznych przyczyn tego zjawiska. Warto było zastanowić się czym było to spowodowane. Na ile mogły wpłynąć na to choroby towarzyszące lub stosowane leczenie.

Badana grupa różniła się znacznie pod tym względem. Czy niektórzy chorzy nie byli bardziej unieruchomieni z racji tlenoterapii, ciężkiego stanu lub chorób towarzyszących? Konieczna jest dociekliwość w tym względzie i nie wystarczy stwierdzić, że u połowy wzrosło a u połowy zmalało. Rodzi się pytanie dlaczego? Czym różniły się te grupy? Bardzo podobnie jest z adyponektyną, gdyż u 56% kolejny pomiar był wyższy, a u 44% niższy niż pierwotny. Wzrost adyponektyny obserwowano u chorych, u których początkowe i końcowe NLR oraz końcowe PLR było istotnie niższe. W jaki sposób te czynniki wiązały się z adyponektyną? Skąd ta odwrotna korelacja? Czy jest to przypadkowa koincydencja, czy jest jakieś powiązanie pomiędzy tymi parametrami? W przypadku rezystyny różnice były istotne, gdyż u 69% stężenie końcowe było wyższe, a u 31% niższe. Nie znaleziono związku z żadnym z badanych parametrów.

Na końcu pokazano, że miokiny i adypokiny, których stężenia korelowały ze sobą częściowo na początku choroby nie wykazywały korelacji na końcu. Wskazuje to jak silny był wpływ infekcji SARS-CoV-2 na stymulację uwalniania tych parametrów. Ciekawe, że proces zdrowienia wiązał się z brakiem korelacji, chociaż może to też wynikać z różnego rodzaju następstw, gdy u części chorych poprawił się stan zdrowia, u innych pogorszył a jeszcze innych był stabilnie zły a czasem nawet wystąpił zgon. Warto jednak odnotować, że w końcowych pomiarach adyponektyny ujawniły się różnice w grupie chorych na choroby serca. Sugeruje to, że po ustąpieniu ostrego stanu zapalnego ujawniły się różnice tła. Problem wymaga refleksji i pogłębionej dyskusji a nie tylko wskazania, że tak było.

Patrząc na obszerne tabele nie zawsze wykazujące znamienne różnice powstaje pytanie czy nie można było w tabelach pokazać najciekawszych wyników, szczególnie tych znamienych statystycznie lub bliskich znamienności, a do suplementu przerzucić obszerniejsze dane statystyczne i obliczenia, które były wykonywane, ale nie pokazały

znamiennych różnic czy korelacji jak również te, których nie pokazano w pracy a były wykonane. Oczywiście to tylko sugestia, bo nie jest błędem przyjęta strategia i sposób prezentacji. Czasem w nadmiarze informacji gubi się jednak te naprawdę ważne i godne podkreślenia sprawy .

## **Dyskusja**

Dyskusja choć dotycząca obszernych wyników jest dość krótka i pozostawia trochę niedosytu jak na tak ciekawe i liczne wyniki. Wielkim walorem tej rozprawy jest zgromadzenie wielu bezcennych wyników, zestawień i korelacji pomiędzy badanymi parametrami. Rodzi to wielkie pole do dyskusji, która mogła zawierać omówienie bardzo wielu aspektów. Przedstawiono bowiem bardzo wiele statystycznych znamiennych korelacji w żaden sposób nie omówionych w dyskusji. Czym są one spowodowane? Jakie mogą mieć znaczenie dla przebiegu choroby? Odnieść można było wrażenie, że chwilami wyniki przerosły autora, który nie potrafi poradzić sobie z ogromem tak dużej ilości odkryć i wytłumaczyć z czego wynikają obserwowane zależności, a także określić jakie mogą mieć znaczenie kliniczne. Myślę, że autor musi to jeszcze odpowiednio przemyśleć i przetrawić, a przede wszystkim głębiej poszukać w literaturze wyjaśnień obserwowanych zjawisk. Oczywiście niektóre z nich będą wymagały dalszych badań, ale inne można będzie wyjaśnić wnikliwszą analizą literatury, do czego zachęcam przy przygotowaniu publikacji do druku.

Dyskusja z pewnością jest najsłabszą częścią tej bardzo ciekawej i rozbudowanej wielowątkowej pracy. Zbyt dużo jest w niej powtórzeń wyników, co niepotrzebnie zajmuje zbyt wiele miejsca. Należałoby skrócić te fragmenty, które są czystym powtarzaniem wyników i skupić się na analizie przyczyn obserwowanych zależności i praktycznym ich

znaczeniu. Wiele wyników można bowiem wykorzystać w praktyce klinicznej, jak chociażby czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby czy zgonu.

Najlepszą częścią dyskusji jest mały krótki akapit wstępny, w którym autor spojrzął z lotu ptaka na uzyskane wyniki dotyczące miokin i adypokin pod kątem klinicznego zastosowania. Dalsza część jest nadmiernie analityczna z powtarzaniem wyników a nie z ich omawianiem. Brak jej szerszego ujęcia i pogłębienia od strony potencjalnych mechanizmów wyjaśniających obserwowane korelacji i reakcje na zakażenie lub leczenie.

W rozdziale 5.1 o zastosowanych kryteriach analizy danych bardzo brakuje wskazania licznych ograniczeń związanych z poszczególnymi elementami. Należały do nich subiektywizm i arbitralność niektórych ocen, oraz wieloczynnikowość, którą zminimalizowano odpowiednim doбором metod statystycznych z użyciem jedno- i wieloczynnikowej analizy regresji. Należało zwrócić uwagę na możliwość błędu laboratoryjnego, szczególnie w takich badaniach jak morfologia, gdyż obserwowane są nieraz duże różnice pomiarów w tym samym czasie. Ograniczeniem są także stosunkowo małe grupy, zwłaszcza jeśli dokona się podziału głównej grupy na podgrupy z różnymi chorobami towarzyszącymi, z różnym przebiegiem choroby, ze statusem szczepień, BMI itp. Szkoda, że autor zbyt skupił się na powtórzeniu metodyki i wyników, a za mało na omówieniu nieprzebranej ilości bardzo ciekawych faktów, które można by szczegółowo przedyskutować pod wieloma kątami. Zamiast powtarzać wyniki można było więcej miejsca poświęcić odniesieniu do wyników badań innych autorów, gdyż temu przede wszystkim powinna być poświęcona dyskusja.

W kolejnej części skupiono się na czterech podstawowych parametrach badanych miokin i adypokin. Podobnie jak we wcześniejszej części dyskusji, również w tym aspekcie zbyt dużo miejsca zajmuje przypomnienie wyników, a zbyt mało pogłębiona dyskusja

tłumacząca zaobserwowane zjawiska i korelacje, kreująca konsekwencje kliniczne uzyskanych wyników. Prawdopodobnie wynika to z analitycznego podejścia do spraw naukowych i trudności w syntetycznym ich ujęciu. Nie jest to zarzut jednoznaczny bo to analityczne spojrzenie jest potrzebne i cenne, ale praca bardzo zyskałaby na szerszym syntetyczno-analitycznym spojrzeniu. Warto będzie to uczynić przygotowując publikacje do druku.

Początek podrozdziału o iryzynie to znów niepotrzebne powtórzenie wyników łącznie z podawaniem szczegółowych liczb. Można było z tego zrezygnować i skupić się na omówieniu wyników. Nie ulega jednak wątpliwości, że wynik w tej części są najbardziej interesujące. Warto było natomiast odnieść wzrosty iryzyny w grupie chorych na COVID-19 z obserwacjami, że maleje z wiekiem. Ponieważ iryzyna ma związek z cukrzycą należało przeanalizować, jakie były wartości iryzyny u chorych na cukrzycę i COVID-19 w badanej grupie. Równocześnie autor cytuje pracę, w której wysokie stężenie iryzyny spełniało rolę ochroną przed rozwojem ciężkiej postaci COVID-19, co było sprzeczne z wynikami przedstawionymi w rozprawie. Tak istotna rozbieżność wyników wymagała głębszej analizy i próby wyjaśnienia skąd wzięły się te różnice. Nie wystarczy napisać: „a u mnie był zupełnie inaczej”. Warto spróbować odpowiedzieć czym to tłumaczyć. W dalszej części dyskusji mowa jest, że iryzyna wzmaga produkcję przeciwzapalnych cytokin co wzmacnia koncepcję ochronnego ich działania. Trzeba zatem dać wyrazisty sygnał czy należy iryzynę traktować jako marker zapalenia wskazujący na złe rokowanie, czy korzystny marker przyczyniający się do ograniczenia zapalenia. Sygnały płynące z dyskusji są niespójne i wymagają głębszego przemyślenia i ustalenia stanowiska wyjaśniającego rolę jaką spełnia iryzyna w COVID-19. Podkreślono, że u 92% stężenie końcowe iryzyny zmniejszyło się. Ponieważ przebieg choroby był różny, to czy dotyczyło to także chorych którzy zmarli? Niezrozumiałe jest wprowadzenie informacji o wzroście iryzyny po wpływie leczenia antywirusowego w HIV,

które nie skomentowano. Być może wiąże się to z obserwowaną burzą metaboliczną po tym leczeniu, które powoduje, że odpowiedź immunologiczna osłabiona w przebiegu zakażenia HIV przybiera na sile w miarę skutecznego leczenia i jest to wyrazem odzyskiwania sprawności przez wytłumiony zakażeniem HIV układ immunologiczny. Trudno jednak porównywać zakażenie HIV do zakażenia SARS-CoV2.

Pisząc o miostatynie znów powtórzono wyniki łącznie z podaniem średniej wartości plus minus SD, co nie powinno mieć miejsca w dyskusji i nic nie wnosi do omówienia. Podając informacje, o wysokich wartościach miostatyny u osób skrajnie otyłych we wcześniejszych badaniach nie podano, jak wyglądały te stężenia u osób w najwyższym stopniu otyłości. Wspomniano o dużym znaczeniu alkoholu, ale nie skomentowano jak ten problem wyglądał w badanej grupie. Dane takie były raczej dostępne w historii choroby. Podobnie było z POChP, gdyż u chorych z niskim BMI przebiegała ze wzrostem miostatyny, ale nie skomentowano jakie wartości tego parametru mieli chorzy na POChP w badanej grupie. Ciekawe były obserwacje odwrotnej korelacji miostatyny u chorych leczonych na intensywnej terapii z uznanymi markerami zapalenia, takimi jak CRP, prokalcytonina i IL-6. W badanej grupie nie obserwowano ujemnych korelacji z markerami zapalenia, a nawet dodatnią z ferrytyną i d dimerami. Jak tłumaczyć to zjawisko? Czy zatem miostatyna rzeczywiście odzwierciedla nasilenie stanu zapalnego czego nie sugerowały wcześniejsze badania? Jak zatem tłumaczyć te odmienności w przypadku COVID-19? Bardzo brakuje w dyskusji stawiania takich pytań i próby odpowiedzi na nie. Nie wystarczy pokazać, że w innych chorobach było inaczej. Warto zastanowić się dlaczego. Autor zauważa podobieństwo między chorymi na POChP a COVID-19, gdyż w obu przypadkach wyższe stężenie miostatyny wiązało się z gorszym utlenowaniem krwi, gorszym stanem ogólnym i rokowaniem. Podobnie było z RZS. Jak jednak tłumaczyć wyniki badań, że wcześniej w innych chorobach, to niższe stężenie miostatyny wiązało się z gorszym rokowaniem, potrzebą

mechanicznej wentylacji i stosowania amin presyjnych. Mamy zatem do czynienia z odwrotnym fenomenem i warto poszukać, jakie tego mogłyby być przyczyny. Tym bardziej, że autor cytuje inne prace dotyczące COVID-19, w których obserwowano niskie stężenie miostatyny niezależnie od ciężkości stanu. Autor podaje wprawdzie wyniki badań w modelu zwierzęcym, w którym obserwowano wzrost miostatyny w przebiegu infekcji wirusowych, ale nie tłumaczy rozbieżności danych u ludzi, a temu właśnie służy dyskusja. Ponownie nie przedyskutowano informacji o tym, że u części badanych był spadek a u części wzrost tej miokiny. Dlaczego tak było? Trudno zgodzić się z zakończeniem tej części, że miostatyna ma niekorzystny wpływ na zakażenie SARS-CoV-2, bo nie potwierdzają tego inne prace i konieczne są dalsze obserwacje w tym względzie.

Omawiając miokiny i adypokiny pominięto wątek genetyczny, podczas gdy szlaki metaboliczne bardzo różnią się zależnie od czynników rasowych lub genetycznych. Ma to istotne znaczenie, gdyż omawiając wyniki przeprowadzone w populacji kaukaskiej ostrożnie trzeba podchodzić do danych pochodzących z populacji afrykańskiej czy azjatyckiej. Mogą być one bardzo odmienne i trudno je zestawiać bezkrytycznie z europejską populacją.

Najwięcej miejsca w dyskusji poświęcono adyponektyna, ale dyskusja ta nie wyjaśnia obserwowanych zmian i tradycyjnie pozostawia problemy nierozwiązane ukazując ich skomplikowany i zagmatwany niejednoznaczny charakter. Podobnie jak powyżej zaczyna się ona od niepotrzebnego powtórzenia wyników, z czego należałoby zrezygnować. Następnie cytowane są prace pokazujące jak dziwnie zachowuje się adyponektyna w różnych stanach chorobowych, szczególnie dotyczy to zmian wraz z wiekiem, osób otyłych i z różnymi innymi chorobami. Cytowane są prace, w których w czasie COVID-19 nie obserwowano związku adyponektyny z BMI, ale także takie, w których była odwrotna zależność adyponektyny do BMI. Generalnie trzeba się zgodzić, że zmniejsza się jego stężenie u osób



otyłych, ale nie wiadomo dlaczego rośnie z wiekiem w badanej grupie? Nie potwierdzają tego inne wyniki i należałoby prześledzić literaturę od czego to zależy. Prawdopodobnie wpływ na to miała selekcja osób włączonych do badania. Obserwowano w rozprawie wzrost adyponektyny u kobiet, czy oznacza to, że nie były one otyłe i czy znaczyło, że równocześnie były starsze? Czy paradoks adyponektyny, który postuluje autor był obserwowany w populacji kaukaskiej? Autor omawiając adyponektynę podaje sprzeczne dane, nie odnosząc się własnym komentarzem do tego problemu. Cytuje szereg prac świadczących o kardioprotekcyjnym działaniu adyponektyny, równocześnie cytuje takie, które wskazują na zależność adyponektyny z występowaniem chorób krążenia, retinopatii, nefropatii, neuropatii oraz wzrostu śmiertelności z przyczyn sercowych. Trzeba zatem rozstrzygnąć, czy czynnik ten ma ochronne rokowniczo korzystne działanie czy jest odwrotnie. Od tego zależy interpretacja wzrost lub spadku stężenia tego parametru. Należy mieć jasny przekaz, czy to dobrze czy źle, że rośnie lub maleje ten parametr. Autor zasłania się stwierdzeniem, że paradoks adyponektyny nie został wyjaśniony, ale wówczas powstaje pytanie czy parametr ten został dobrze wybrany dla monitorowania endokrynej działalności tkanki tłuszczowej. Analiza wieloczynnikowa regresji wskazała, że wysokie stężenie adyponektyny odgrywa istotną rolę w zmniejszaniu ryzyka progresji COVID-19 do stanu krytycznego i pod tym kątem należy rozwinąć dyskusję, wzmacniając ją argumentami z innych prac, w których również wysokie stężenie tego parametru miało korzystne znaczenie na rozwój choroby. Autor znalazł opracowania, które również to potwierdzały, co należało silniej podkreślić. Z kolei w przypadku opracowań, które nie potwierdzały tych obserwacji należało spojrzeć krytycznie co na to mogło wpłynąć. Być może wynikało one ze specyficznej selekcji do poszczególnych grup lub z odmienności metodycznych. Kolejny raz omawiając rozbieżne wyniki stężeń adyponektyny w czasie autor, zamiast powtarzać wyniki powinien skupić się na poszukiwaniu przyczyn tego zjawiska i badanie co wyróżniało te grupy chorych. Zabrakło

trochę determinacji w poszukaniu różnic między tymi grupami. Spora część działania adyponektyny w organizmie została oderwana od COVID-19 i brakuje powiązania udziału tej adypokiny w metabolizmie z zakażeniem SARS-CoV-2 jak infekcja wpływa na sygnalizowane procesy metaboliczne. Należało powiązać te szlaki metaboliczne z zakażeniem i określić działanie na poziomie komórkowym.

Pisząc o rezystynie autor stwierdził, że jest ona produkowana nie tylko przez mięśnie, ale także przez granulocyty obojętnochłonne. Należało zatem zastanowić się na ile wzrost był związany z produkcją przez tkankę tłuszczową, a na ile przez komórki odpornościowe. Tym można zatem tłumaczyć korelację z początkową i końcową NLR i SII. Powstaje wówczas fundamentalne pytanie czy można ją uznać za wyraz endokrynej funkcji tkanki tłuszczowej w przebiegu COVID-19 czy raczej odpowiedź zapalną układu odpornościowego. Nie ma bowiem dowodu, że obserwowany wzrost był frakcją tłuszczową. Nie korelowała ona z BMI a neutrofilami. Nie obniża to wartości wyników, ale rzuca na nie inne światło. Wykazane korelacje w przebiegu innych chorób, jak zaostrzenie POChP, sepsa, pozaszpitalne zapalenie płuc mogły również wynikać z reakcji neutrofilowej, a nie tłuszczowej. Ciekawe było stwierdzenie związku wzrostu tego parametru z ciężkim przebiegiem, ale nie ze zgonem. Były jednak doniesienia mówiące o wzroście ryzyka zgonu i być może badana grupa była zbyt mało liczna, aby to wykazać (zgony w 21 przypadkach). Fakt, że końcowe stężenie rezystyny u 20 osób nie zmniejszyło się może świadczyć że zbyt szybko wykonano badanie i stan zapalny był jeszcze nasilony i dopiero później dochodzi do normalizacji tego parametru

Trzeba przyznać, że gdyby autorowi udało się zebrać po co najmniej 100 osób w każdej z 3 grup o łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegu choroby to wyniki byłyby spektakularne, ujawniając wiele zależności których nie wykazano przy zbyt małej grupie.

## **Wnioski**

Na koniec doktorant sformułował pięć wniosków, które są wyważone i odpowiadają uzyskanym wynikom. Nawiązują one pośrednio do pytań jakie stawiano sobie za cel badania na wstępie rozprawy, choć szkoda, że nie podjęto próby jednoznacznej odpowiedzi na te pytania. Wnioski mają charakter analityczny odzwierciedlający szczegółowo uzyskane wyniki. Nie jest to oczywiście błędem, ale można było jednak je formułować bardziej syntetycznie odpowiednio do pytań postawionych w celu badania. Pierwszy wniosek ma taki syntetyczny charakter, ale jest on bardzo ogólny i można było scharakteryzować obserwowane związki. Wątpliwości budzą ogólne podanie jak zmieniało się stężenie badanych 4 parametrów w trakcie leczenia nie definiując jakiego.

## **Piśmiennictwo**

Piśmiennictwo należy do bardzo silnych stron rozprawy. Autor wykazał się głęboką znajomością tematu, cytując w pracy ponad 300 pozycji piśmiennictwa. Trzeba również podkreślić niezwykle aktualną literaturę, co nie dziwi w przypadku cytacji dotyczących COVID-19, ale dotyczy również tematu wewnątrzwydzielniczej roli mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Literatura jest bardzo nowoczesna i adekwatnie cytowana dla zobrazowania omawianych zagadnień. Pewnym niedostatkiem jest nadmierna dysproporcja pomiędzy zacytowaniem ponad 220 pozycji we wstępie i zaledwie kilkudziesięciu w dyskusji. Z pewnością można było szerzej omówić niezwykle interesujące i różnorodne wyniki próbując je wytłumaczyć wynikami ze wcześniejszych doniesień. Zestawienie piśmiennictwa opracowano z niespotykaną starannością. Nieliczne drobne uwagi dotyczące niedociągnięć w tej części przedstawione będą w części dotyczącej błędów redakcyjnych.

## Streszczenie

Na końcu rozprawy znajduje się dobrze napisane ustrukturyzowane streszczenie rozprawy w sposób zwarty i oszczędny w słowa podsumowuje całość. Pewien niedosyt budzi wstęp, który mógłby nieco głębiej pokazać dlaczego podjęto te badania. Zabrakło wspomnienia, że od początku pandemii obserwowano wysoką śmiertelność i ciężki przebieg COVID19 u osób otyłych. Ta obserwacja wymagała poszukiwań z czego to mogło wynikać i podjęte badania świetnie uzupełniają naszą wiedzę w tym względzie. Można było zatem napisać więcej co uzasadniało podjęcie tych jakże potrzebnych badań.

Można się zastanowić czy w dwóch pierwszych pytaniach, które były celem badania nie należało zapytać, zamiast czy to *jaki jest związek....* i *jak zmienia się....*, gdyż na pytanie czy odpowiedź twierdząca była wysoce prawdopodobna.

W materiale i metodach można było napisać nie tylko co oznaczano, ale również jakimi metodami, oczywiście można to było potraktować bardziej syntetycznie nie precyzując w rozprawie każdej metody do każdego parametru, ale w jednym zdaniu napisać jak było to oznaczane.

Z kolei bardziej skrótowo można było potraktować prezentację wskaźników, takich jak NLR, PLR i SII, które niepotrzebnie wyjaśniano po polsku i po angielsku. Uzasadnia to wprowadzenia listy stosowanych skrótów na wstępie rozprawy i wówczas nie byłoby konieczne ponowne wyjaśnienia w tekście i w streszczeniu znaczenia tych skrótów.

W części metodycznej zaprezentowano bardzo ważny podział badanych chorych na 3 grupy w zależności od stanu klinicznego i zapotrzebowania na leczenie tlenem, którego z niewiadomych względów nie przedstawiono w rozprawie w rozdziale dotyczącym materiału i

metodyki. Zabrakło jednak prezentacji jak liczne były poszczególne grupy, które ze sobą porównywano.

W wynikach zaprezentowano związki adyponektyny z chorobami krążenia, ale tego aspektu nie zaprezentowano w metodyce nie określono ilu było chorych z towarzyszącymi chorobami krążenia. Również w metodyce pracy w wywiadach nie uwzględniono chorób współistniejących.

W prezentacji wyników nie zawsze wskazano istotność statystyczną stwierdzanych korelacje czy różnic co wzbogaciłoby prezentację tej części streszczenia, podkreślając znaczenie tych wyników.

### **Streszczenie w języku angielskim**

Angielska wersja streszczenia jest poprawnie napisana po angielsku i wiernie oddaje polską wersję. Z tego względu większość uwag merytorycznych dotyczy również tej części, ale są pewne wyjątki.

Ujęcie celu nie w formie pytań wypadło lepiej w wersji angielskiej niż pytania po polsku, co do których można mieć pewne zastrzeżenia przedstawione powyżej. W wersji angielskiej brzmi to dobrze.

Z niezrozumiałych względów akapit dotyczący podziału na 3 grupy pacjentów w zależności od kwalifikacji do leczenia tlenem znalazł się błędnie na końcu omówienia materiału i metod już po prezentacji metod statystycznych, które zwykle kończą tą część. Kolejność ta jest niewłaściwa i niezgodna z polską wersją.

Niepotrzebnie powtórzono w metodach co oznaczano, a potem kiedy wykonywano te oznaczenia, a wystarczyło napisać to tylko raz.

Prezentacja markerów zapalnych bardziej oszczędna w słowa wypadła lepiej niż polska wersja w tej części.

## Drobne uwagi redakcyjne

### Wstęp

#### 1.1

- Niejasny jest okres inkubacji bo na początku mowa jest, że *zazwyczaj trwa 14 dni po ekspozycji*, ale potem jest niezrozumiały prawdopodobnie błędnie gramatycznie zapisany fragment: *przy czym większość wykrytych przypadków występuje po upływie około czterech od pięciu dni po ekspozycji*. Jak rozumieć te rozbieżne liczby?
- Jak rozumieć określenie: *i następnie ewolucyjna selekcja komórek wirusa doprowadziły do powstania nowych wariantów SARS-CoV-2* skoro wirusy nie są organizmami komórkowymi?
- Po cytacji 17 prawdopodobnie pomyłkowo znalazła się 187 zamiast 18?
- Prezentując częstość objawów w przebiegu COVID-19 nie był konieczne pokazywania odsetków do drugiego miejsca po przecinku i należało to zaokrąglić.
- Może lepiej byłoby okazać syntetycznie częstość objawów wykorzystując dane z pozycji 19 i 20.
- Podobnie powtórzono choroby współistniejące będące czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu z pozycji 21 i 22. Lepiej byłoby bardziej syntetyczne ujęcie obu cytacji, a nie powtarzanie tych samych chorób.

- Niezbyt precyzyjne jest sformułowanie: *burza cytokinowa przebiega z wysokim stężeniem takich prozapalnych cytokin jak interleukiny*, gdyż wymienione następnie interleukiny są prozapalne, ale mamy też interleukiny anty-zapalne (np. IL-8, IL-12).
- Może lepszym słowem od *wytwarzanie cytokin* byłoby ich uwalnianie, choć oczywiście nie byłoby uwalniania bez wytworzenia.
- Nie zaczyna się wersu od: <sup>24</sup>. Niepotrzebna jest spacja po poprzedzającym słowie.
- Niezręczne jest określenie: *U chorych bez niewydolności oddechowej....* Można było zastosować określenie *U chorych wydolnych oddechowo...* Podobnie jest z określeniem: *chorych z niewydolnością oddechową*, gdyż chorujemy na choroby a nie jesteśmy z chorobami lub z niewydolnościami. W tym jednak przypadku lepiej napisać *chorych niewydolnych oddechowo*.

## 1.2

- Sarkopenia jest uznana za jednostkę chorobową i została uwzględniona w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10-MC (M62.84). Jeśli sarkopenia to choroba to wówczas mówimy u chorych **na** sarkopenię a nie **z** sarkopenią.
- Mam pewien niedosyt zdefiniowania co to jest miostatyna, gdy jest wprowadzona pierwszy raz i dopiero w dalszej części dochodzi do prezentacji tego parametru warto było już na wstępie zdefiniować ten czynnik.
- Zbędne ponowne wprowadzenie skrótu IL dla interleukin.
- Niepotrzebnie dwukrotnie we wstępie napisano, że stężenie miostatyny maleje wraz ze zmniejszeniem masy i siły mięśniowej z tą samą cytacją 63.

- Powtórzono informacje o wzroście stężenia IGF-1 a ciężkim przebiegiem COVID-19 wskazując 2 różne cytacje, ale można to było uczynić zbiorczo w jednym zdaniu z dwoma cytacjami.
- Prezentując we wstępie wyniki badań FGF-21 u chorych na COVID-19 niepotrzebnie pokazywano znamienności statystyczne ( $p < 0.001$ ) i z powodzeniem można było zrezygnować z pokazania znamienności, bo to jest tło problemu, a nie szczegółowe jego omówienie.

### 1.3

- Nieprecyzyjne jest określenie *jednocześnie z pandemią COVID-19 od wielu lat rozwija się pandemia otyłości*, gdyż nie można mówić o jednoczasowości pandemii trwającej 3 lata i trwającej od pół wieku. Jedna na drugą się nałożyła, ale nie są jednoczesne bo zaczęły się kiedy indziej.
- Nieprawidłowe jest określenie z *obecną pandemią*, bo sugeruje, że może być ona nieobecna. Można było użyć sformułowania obecnie trwającą.
- Niejasne jest źle zbudowane zdanie: *Jednym z czynników wiążących otyłość i COVID-19 jest utajony, przewlekły stan zapalny o małym nasileniu spowodowany zwiększonym wydzielaniem przez tkankę tłuszczową prozapalnych cytokin.*
- Określenie *m. in. takich jak ...* jest formą powtórzenia wystarczy samo *m. in.* lub samo *takich jak*.
- Dwukrotnie wprowadzono *mikro-RNA* jako marker zapalenia.
- Dlaczego prokalcytoninę nie umieszczono obok innych rutynowych oznaczeń laboratoryjnych stanu zapalnego, tak jakby należała ona do innych rzadkich markerów takich jak proteomy, metaloproteazy, kopeptyna itp.



- Na końcu drugiego i początku trzeciego akapitu 13 strony powtórzono niepotrzebnie informację, że adyponektyna ma działanie przeciwzapalne.
- Na stronie 13 IL-10 przedstawiono jako cytokinę przeciwzapalną a na str. 6 jako prozapalną?
- Trudno się zgodzić, że osoby otyłe są zdrowe i należało raczej napisać o chorych otyłych bez chorób towarzyszących.
- Nieprawidłowe jest określenie chorzy z chorobami sercowo-naczyniowymi i należało napisać na choroby sercowo-naczyniowe.

#### 1.4

- Wyliczane w nadmiernie długim pierwszym zdaniu, związki należą do rutynowych oznaczeń laboratoryjnych, a nie klinicznych jak to napisano.
- Nieprawidłowo językowo jest określenie: *w tym m. in. takich jak...*, bo to potrojenie określenia.
- W określeniu *m. in. takich IL-6* ...brakuje słowa *jak*.
- W określeniu IL-6 i TNF należało z małej litery napisać łącznik I.
- W drugim zdaniu w podrozdziale 1.4.4 użyto aż 3 razy łącznika i. Należy wykorzystywać też inne łączniki.
- Nieprawidłowe jest sformułowanie *naświetlanie klatki piersiowej*, winno być: napromieniowanie
- Piśmiennictwo należy cytować od najmniejszych do największych tzn. <sup>185,186,197</sup> zamiast <sup>197,186,185</sup>
- W określeniu *Podwyższone stężenie S100B* ...nie zdefiniowano gdzie, w jakim materiale?

- Sformułowanie: *w tym m. in. takich jak* jest formą powtórzenia wystarczy takich jak....
- Sformułowanie: *w tym np.* jest formą powtórzenia wystarczy samo np. lub *w tym.*
- Piśmiennictwo należy cytować od najmniejszych do największych tzn.<sup>175,213,214</sup> zamiast<sup>213,214,175</sup>
- Błędy literowe w wyjaśnieniu co składa się na AISI – winno być: *monocytów i płytek krwi...*
- Przed skrótem AISI powinien być otwarty nawias.
- Lepiej brzmi chorych *na COVID-19 w oddziale intensywnej terapii* niż *na COVID-19 na oddziale intensywnej terapii*

### Założenia i cel pracy

- W jaki sposób zdefiniowano *wyniki wskazujące na największe stężenia CRP, d dimerów*. Czy chodziło o najwyższe zmierzone wartości czy wskazujące na nie?
- Dyskusyjny jest czas terażniejszy użyty w celu pracy. W projekcie badania powinien być czas przyszły, a w rozprawie, w której podsumowane są uzyskane już wyniki lepszy jest czas przeszły.
- Nie wyjaśniono znaczenia zastosowanego skrótu NWM, co powinno być zrobione we wstępie przy omawianiu leczenia COVID-19.
- Niezręczne jest określenie, że badano parametry *przed wypisem lub przed zgonem*. Skąd wiedziano kiedy chory umrze i że należy mu ponownie oznaczyć badane parametry?
- Nieprawidłowa jest kolejność cytacji: 72, 58-60,53. Winno być 53, 58-60, 72.

## Material i metody

- Poprawniej jest wywiady niż wywiad?
- Nie powinno się stosować podwójnego nawiasu tj. *m))2* i lepiej byłoby użyć dwa różne nawiasy np. *m)]2*
- Zgodnie z przyjętymi zasadami należy raczej stosować skrót od litrów jako duże L a nie małe l.
- Powinna być spacja między liczbami określającymi przepływ a litrami/minutę.
- Czy rzeczywiście istnieje takie pojęcie jak *rutynowe oznaczenia podczas hospitalizacji*? Proponowałbym inne sformułowanie tytułu podrozdziału 3.2.6.
- Przecinek stawiamy po, a nie przed, słowem: *,metoda*.
- Brak jest spacji w wyrażeniu: *norma laboratoryjna:2,00*.
- Nieprawidłowo po polsku jest stosowane kilkakrotnie określenie: *wykonano na analizatorze*.

## Wyniki

- Już na wstępie wyników znalazł się omyłkowy zapis: *Wiek chorych wynosił od 50 kg do 130 kg, mediana (Me) 63 kg*. W trzecim zdaniu napisano: *Masa ciała chorych wynosił od 50 kg do 130 kg, (Me = 81 kg), a zatem jaka jest mediana 63 czy 81 kg?*
- Nie powinno zaczynać się zdań o skrótów. *BMI wynosił ...*
- Nie wiem czy potrzebne jest podawanie liczb i procentów przy 99 chorych bo zapis wówczas wygląda: *u 23 (23%) chorych*.

- Kilukrotnie w tekście użyto określenia i/lub, które jest stosowane w języku angielskim and/or, ale polskim odpowiednikiem tego zwrotu jest samo lub.
- Nie stawiamy przecinka między słowami a po słowie oddzielającym dalszą część zdania: *hospitalizacji*, tj. *NLR*.
- Brak spacji między NLR, PLR i SII a liczbami w nawiasie. Prawidłowy zapis jest w tabeli 4.4, ale nie w tekście.
- Cały akapit 4.1.6 jest zapisany w sposób bardzo zagmatwany i pomimo kilku lektur trudno stwierdzić czego dotyczą poszczególne liczby.
- W tekście akapitu 4.1.7 i w tytułach tabel 4.7 i 4.8 napisano 2 razy to samo.  
Niepotrzebne powtórzenie
- W tabeli 4.9 niejasne jest dlaczego przedstawiono kursywą maksymalne wartości utleniania tylko w przebiegu ciężkim.
- Dlaczego nie przedstawiono kursywą 0,01 w tabeli 4.11 dla S100B w kolumnie 1 vs 2.
- Nie wiadomo do jakich wartości CRP odnosi znamienność  $p < 0,001$  porównujące chorych w stanie krytycznym i łagodnym (prawdopodobnie chodzi o początkowe i najwyższe, ale przy jednej liczbie nie można mieć pewności, że odnosi się to do obu zależności).
- Można było dokładniej opisać zawartość tabel 4.14, 4.15, 4.16, 4.17, 4.27, 4.28, 4.29, wyjaśniając w objaśnieniach znacznie stosowanych skrótów.
- *Hazard względny* to nie jest polskie określenie.
- Można było lepiej wytłumaczyć co znaczy *progresja choroby* w tabeli 4.17.
- Brak spacji między ( $p < 0,05$ ). *Stwierdzono*.
- W tabelach 4.21, 4.22, 4.23 można było wyjaśnić znaczenie N, R i p.

- W tabelach 4.21, 4.22, 4.23 powinna być spacja między: *iryzyzna(1)* i *iryzyzna(2)*, *miostatyna(1)*, *miostatyna(2)*, *adyponektyna(1)*, *adyponektyna(2)*
- W rycinach 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 nie wskazano znamienności różnic między mierzonymi parametrami w poszczególnych grupach.

## Dyskusja

- W części poświęconej miostatynie brak spacji między zdaniami: *był ciężki.Im*
- Wprowadzono szereg skrótów FURIN, ADAM 10, TLR3, KDM5B, SIRT1, TRIB3 nie tłumacząc skąd się wzięły te skróty, pisząc że ekspresja tych genów jest zwiększona przez iryzyne.
- Brak spacji po: *COVID-19stężenie adyponektyny .....*

## Piśmiennictwo

- W kilku przypadkach, poniżej 4% całości, wykorzystano całkowicie odmienny styl prezentacji piśmiennictwa, dotyczący zarówno interpunkcji po nazwiskach i inicjałach, pisowni skrótów czasopism bez kropek, a także odmiennych znaków przestankowych i spacji po roku, tomie oraz brak pogrubienia rocznika. Dotyczy to tylko 11 pozycji oznaczonych numerem: 3, 5, 64, 112, 136, 228, 247, 262, 276, 279, 280. Powinna być ujednolicona pisownia zgodnie z przyjętym dominującym stylem.
- Autor zastosował często przyjętą w języku angielskim pisownię tytułów z wielkich liter wszystkie wyrazów. W pojedynczych jednak przypadkach błędnie zapisano także

z wielkiej litery przyimki, które powinny być pisane z małej litery, takie jak *of, with, that, not*. Dotyczy to pozycji 41, 163, 232, 293, 305 i 308.

- W części jednak przypadków autor nie stosował się do powyższej zasady i zapisał z wielkiej litery tylko pierwszy wyraz tytułu. Dotyczyło to pozycji zwykle obcojęzycznych, ale zapisanych w tłumaczeniu na angielski, co powinno być zaznaczone tytułem w nawiasie i zdefiniowaniem języka, w którym został opublikowany. Styl ten zastosowano w pozycji: 10, 67, 69, 105, 136, 228, 276 i 280. Obie formy są poprawne, ale należało stosować identyczny styl we wszystkich pozycjach a nie zmiennie raz jeden raz drugi.
- Zbędne jest podanie zarówno międzynarodowego skrótu czasopisma, jak również skrótu z pierwszych liter tego czasopisma widoczne w pozycjach: 94 (AMS), 178 (JTH), 187 (JCPSP).
- W pozycji 69 tytuł powinien być w nawiasie, gdyż jest to tłumaczenie na angielski z oryginalnego artykułu w języku chińskim.
- W pozycjach 89, 133, 144 nieprawidłowy jest tytuł czasopisma - *Int J Obes. 2005*, gdyż powinno być: *Int J Obes (Lond)*.
- W pozycji 101 nieprawidłowy jest tytuł czasopisma *Adv Nutr Bethesda Ma*, gdyż powinno być: *Adv Nutr*.
- W pozycji 105 nieprawidłowy jest tytuł czasopisma - *Braz J Med Biol Res. Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*, gdyż powinno być: *Braz J Med Biol Res*.
- W pozycji 109 brak miejsca wydania książki.
- W pozycji 135 nieprawidłowy jest tytuł czasopisma - *J Immunol Baltim Md 1950*, gdyż powinno być: *J Immunol*.
- W pozycji 144 drugi autor to: *Masson D*, a nie jak zapisano *David Masson, null*. Autor skopiował błędny zapis z pubmed. Jak widać Internet nie jest nieomylny.

- W pozycji 153 brak - DOI: 10.1007/s12265-020-10040-5.
- W pozycji 187 nieprawidłowy jest tytuł czasopisma - *J Coll Physicians Surg --Pak JCPSP*, gdyż powinno być: *J Coll Physicians Surg Pak*.
- W pozycji 195 nieprawidłowy jest tytuł czasopisma - *Shock Augusta Ga*, gdyż powinno być: *Shock*.
- W pozycji 210 nieprawidłowy jest tytuł czasopisma - *Vivo*, gdyż powinno być: *In vivo*.
- W pozycji 223 dotyczącej polskiego podręcznika należało napisać W: Interna Szczeklika zamiast In: Interna Szczeklika, gdyż w tej pozycji wszystkie słowa z wyjątkiem tego jednego są napisane po polsku. Również skrót: pp. należałoby zastąpić polskim odpowiednikiem str. Cała rozprawa jest w języku polskim, a cytowana pozycja również, więc byłoby to bardziej logiczne.
- W pozycji 295 z niewiadomych względów brak nazwisk autorów. Zapis powinien być następujący: Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S, Denzel MS, Ranscht B, Walsh K.

## Streszczenie

- We wstępie, w drugiej i trzeciej linijce użyto aż 3 razy słowa przebieg i należało wykorzystać synonimy dla prezentacji podobnych spraw.
- W ostatnim zdaniu wstępu zastosowano dwukrotnie „i” co można było zastąpić innym łącznikiem.

## Podziękowania

Trochę nietypowa jest dwukrotna prezentacja podziękowań. Na wstępie rozprawy umieszczono podziękowania dla promotora, a na końcu po streszczeniu a przed piśmiennictwem dla innych osób pomocnych przy tworzeniu tego opracowania. Wydaje się bardziej uzasadnione zebranie wszystkich podziękowań w jednym miejscu - na początku rozprawy. Choć oczywiście przyjęty zapis nie jest błędem a jedynie niepotrzebnym rozbiciem tego elementu na dwie części.

## **Podsumowanie**

Wszelkie uwagi i postawione pytania lub komentarze w najmniejszym stopniu nie dyskredytują tej rozprawy, która wnosi wiele oryginalnych i ważnych informacji, w jakże wciąż niepoznanym dogłębnie zagadnieniu, jakim jest COVID-19. Z pewnością wyniki przeprowadzonych badań wnoszą nowe informacje dotyczące patogenezy, czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu u chorych zakażonych SARS-CoV-2. Podjęte badania w sposób kompleksowy i nowatorski pogłębiają wiedzę na temat endokrynej czynności tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych u chorych na COVID-19.

W podsumowaniu oceny rozprawy Cyryła Daroszewskiego trzeba podkreślić, że stanowi ona oryginalny dorobek naukowy doktoranta, jest dowodem jego dużej dojrzałości naukowej, umiejętności zaplanowania i zrealizowania projektu badawczego. Wykazał się również rozległą i nowoczesną wiedzą na temat różnorodnych aspektów COVID-19. Świadczy także o jej zdolności do samodzielnego myślenia, logicznego wnioskowania i krytycznej interpretacji wyników badań na tle właściwie wykorzystanego piśmiennictwa naukowego.



Stwierdzam, że rozprawa doktorska Cyryla Daroszewskiego zatytułowana *Ocena związku między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej a przebiegiem stanu zapalnego u chorych na COVID-19* spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz 595, z późn. zm.). Dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego imienia Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Cyryla Daroszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Tadeusz M Zielonka

*Zielonka*