

Just Accepted Manuscript, Uncorrected Proof

نویسندگان : عرفان ذاکر ۱، حسین انصاری نیا ۲، فاطمه زارع ۳*

۱- کارشناسی ارشد زیست فناوری پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید

صدوقی، یزد، ایران، erfanza97@gmail.com

Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

۲- دکتری تخصصی ایمنی شناسی پزشکی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی، تهران، ایران، ansarssu@yahoo.com

Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

۳- دکتری تخصصی ایمنی شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید

صدوقی، یزد، ایران، fatemezare91@gmail.com

Reproductive Immunology Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

*نویسنده مسئول: دکتر فاطمه زارع، مرکز تحقیقات ایمونولوژی تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید

صدوقی، یزد، ایران، fatemezare91@gmail.com، کلا پستی: 8916188635، تلفن تماس: 03536285406 -

03531682076

تأثیر جنسیت و هورمون های جنسی بر روی SARS-COV-2: یک مقاله مروری

عنوان کوتاه: جنسیت، هورمون های جنسی و ویروس SARS-Cov-2

چکیده

زمانی که مردان در معرض عفونت کروناویروس (SARS-CoV-2) قرار می گیرند نسبت به زنان پیامدهای شدید

این بیماری از جمله میزان مرگ و میر بالاتری را نشان می دهند. این تفاوت احتمالا به دلیل رفتارهای جنسی خاص،

عوامل ژنتیکی، هورمونی و تفاوت های جنسی در مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 است.

چندین عامل اجتماعی-رفتاری در مردان در مقایسه با زنان در بیماری‌زایی دخیل هست. با این حال، تفاوت‌های جنسی-بیولوژیکی و تأثیرات آن‌ها بر پیامدهای SARS-CoV-2 کمتر مورد توجه قرار گرفته است. تفاوت‌های جنسی-بیولوژیکی جمعیت‌های سالم و همچنین شرایط خاص سن و جنس مانند بارداری و یائسگی نیز مطرح است. به مطالعات بزرگ‌تر با گزارش‌های مربوط به جنسیت و تجزیه و تحلیل‌های قوی نیاز هست تا مشخص شود چگونه جنسیت قادر است که مسیرهای سلولی و مولکولی مرتبط با SARS-CoV-2 را تغییر می‌دهد. این کار تفسیر نشانگرهای زیستی و مدیریت بالینی بیماران SARS-CoV-2 را با تسهیل یک رویکرد پزشکی شخصی برای طبقه بندی خطر، پیشگیری و درمان بهبود می‌بخشد. مطالعه مروری حاضر، مقالات موجود در مورد نشانگرهای مولکولی و سلولی پیشنهادی مرتبط با عفونت SARS-CoV-2، ارتباط آن‌ها با پیامدهای سلامتی و هرگونه تغییر گزارش شده بر اساس جنسیت را خلاصه می‌کند.

کلید واژه: جنسیت، مردان، زنان، هورمون‌های جنسی، SARS-CoV-2

Abstract

When men are exposed to the coronavirus infection (SARS-CoV-2), they show severe consequences of this disease, including a higher death rate, than women. These differences are probably due to sex-specific behaviors, genetic and hormonal factors, and sex differences in biological pathways associated with SARS-CoV-2 infection. Several socio-behavioral factors are involved in pathogenesis in men compared to women. However, sex-biological differences and their effects on SARS-CoV-2 outcomes have received less attention. Sexual-biological differences between healthy populations and age- and sex-specific conditions such as pregnancy and menopause are also discussed. More extensive studies with gender-specific reporting and robust analyzes are needed to determine how gender can alter the cellular and molecular pathways associated with SARS-CoV-2. This work will improve biomarker

interpretation and clinical management of SARS-COV-2 patients by facilitating a personalized medicine approach to risk stratification, prevention, and treatment. The present review summarizes the available literature on proposed molecular and cellular markers associated with SARS-COV-2 infection, their association with health outcomes, and any reported variation by gender.

Keywords: Gender, men, women, sex hormones, SARS-COV-2

Just Accepted Manuscript, Uncorrected Proof

مقدمه

در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹، ذات الریه ناشی از یک دلیل مبهم در ووهان چین برای اولین بار به سانهان بهداشت جهانی (WHO) اعلام شد (۱). بعداً این بیماری به نام بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) یا سندرم حاد تنفسی شدید کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) نامیده شد که در اکثر کشورهای جهان گسترش یافت و نرخ مرگ و میر تقریباً ۳,۷٪ را در مقایسه با نرخ مرگ و میر کمتر از ۰,۱ درصد از آنفولانزا نشان می دهد (۲). این ویروس بین انسان ها قابل انتقال است و باعث همه گیری در سراسر جهان شده است، به صورتی که تعداد زیادی از

کشورها مجبور به رعایت فاصله گذاری اجتماعی و قرنطینه شدند. فقدان درمان هدفمند در این بیماری همچنان یک مشکل است (۳، ۴).

داده‌های تفکیک شده بر اساس جنسیت در مقالات به طور غیرمعمول گزارش داده می شود و داده‌های فعلی مربوط به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (SARS-CoV-2) و پیامدهای مرتبط با آن از این قاعده مستثنی نیستند (۵). بهداشت جهانی (Global Health) داده‌های بین‌المللی را از کشورهایی گردآوری کرده است که اطلاعات مربوط به جنسیت را ارائه می‌دهند و نسبت مرگ و میر در مردان به زنان را از ۱،۶ تا ۲،۸ گزارش می‌کنند (۶). داده‌های گزارش شده از چین، کره و اروپا نسبت موارد مرگ و میر مشابه و همچنین احتمال تعامل بیماری زایی SARS-CoV-2 با سن را گزارش می‌دهند. نتایج حاصل از مطالعات مشاهده‌ای نشان دهنده این است که احتمال ابتلای شدید، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و مرگ ناشی از عفونت در بین بیماران مرد و افراد مسن‌تر شایع‌تر است (۷). مطالعات طبقه بندی شده بر اساس جنسیت، مرد بودن را به عنوان یک عامل خطر برای پیامدهای بدتر و افزایش مرگ و میر شناسایی کرده اند (۸، ۹).

نابرابری جنسی و مرگ و میر مرتبط با SARS-CoV-2 احتمالاً با ترکیبی از تفاوت‌های جنسی-بیولوژیکی (تفاوت در کروموزوم‌ها، اندام‌های تناسلی و استروئیدهای جنسی مرتبط) و عوامل خاص جنسیتی (رفتارها و فعالیت‌های متفاوت اجتماعی و فرهنگی) می‌تواند توضیح داده شود (۱۰، ۱۱). مردان بیشتر درگیر رفتارهای بد بهداشتی مانند سیگار کشیدن و مصرف الکل هستند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل طبقه بندی شده بر اساس جنسیت نشان داده است که حتی پس از تعدیل سن، تأثیر بیماری بر مرگ و میر SARS-CoV-2 در مردان بیشتر از زنان بوده است (۱۲-۱۶).

مطالعات مختلف نشان دادند که آنزیم های ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) و TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) ورود SARS-CoV-2 را به سلول‌های انسانی تسهیل می‌کنند و بیان و تنظیم آنها در بافت های مختلف بر حساسیت و شدت عفونت تأثیر می‌گذارد (۱۷).

TMPRSS2 برای ترویج رونویسی انکوژنیک در سرطان پروستات شناخته شده است و توسط آندروژن‌ها تنظیم می‌شود در نتیجه محرومیت یا کاهش آندروژن می‌تواند ورود سلولی SARS-CoV-2 را در شرایط آزمایشگاهی کاهش دهد (۱۸). در انسان، ACE2 و TMPRSS2 در غدد درون ریز مختلفی مانند پانکراس، غده تیروئید، تخمدان‌ها و بیضه‌ها بیان می‌شوند (۱۹). اخیراً، بیان گیرنده ACE2 را در سلول‌های زایای بیضه، سلول‌های لایدیگ (Leydig)

و سلول‌های سرتولی (Sertoli) و در دستگاه تناسلی زنان، البته به میزان کمتری نسبت به دستگاه تناسلی مردان، شناسایی کرده اند (۲۰). تستوسترون بیان TMPRSS2 را افزایش می دهد و مردان را مستعد قرار گرفتن بیش از حد بافتی در معرض SARS-CoV-2 نسبت به زنان می کند (۲۱).

اگرچه بیشتر مطالعات بر روی دستگاه تناسلی مردان متمرکز شده‌اند، گزارش‌های مربوط به بی‌نظمی‌های قاعدگی نشان می‌دهد که سیستم تناسلی زنان نیز ممکن است تحت تأثیر کووید-۱۹ قرار گیرد. در یک نظرسنجی از ۱۰۳۱ زن، ۴۶٪ از آنان تغییر در چرخه قاعدگی خود را گزارش کردند (۲۲، ۲۳). زنان فراوانی کمتری از عوارض بدتر COVID-19 را نشان داده‌اند که احتمالاً به دلیل پاسخ متفاوت سیستم ایمنی است. کروموزوم X، که پاسخ سیستم ایمنی را تنظیم می کند، ممکن است مسئول این تفاوت تنظیم سیستم ایمنی باشد (۲۴، ۲۵).

در این مقاله مروری سعی داریم شکاف‌های اطلاعات مربوط به تفاوت‌های جنسیتی در SARS-CoV-2 را شناسایی کنیم که این تفاوت‌ها می‌تواند با حضور در مطالعات فعلی و آینده، کمک شایانی به شخصی‌سازی استراتژی‌های غربالگری، پیشگیری و درمان این بیماری داشته باشد.

کروناویروس

کرونا ویروس‌ها (Coronaviruse)، ویروس‌های پوشش دار با ژنوم RNA مثبت تک رشته ای (۲۷ Kbp) تا ۳۲ هستند که بزرگترین ژنوم RNA متعلق به آنهاست. ژنوم آن‌ها در انتهای ۳' پلی آدنیل می شود. نوکلئوکپسید آن‌ها دارای قطر ۹-۱۱ نانومتر است. طرح‌هایی به شکل گلیبرگ به طول ۲۰ نانومتر وجود دارد که به طور گسترده در سطح خارجی پوشش ویروس توزیع شده اند که مشابه یک تاج خورشیدی است و علت نام گذاری این ویروس می باشد (۲۶).

کرونا ویروس‌های متنوعی قادرند که گونه‌های مختلفی از خفاش‌ها را در چین آلوده کنند که برخی از آن‌ها اجداد مستقیم SARS-CoV هستند. در سال ۲۰۱۹ اولین ویروس SARS-CoV-2 در انسان گزارش شد که این ویروس جدید مربوط به یک کرونا ویروس (BatCoV RaTG13) موجود در گونه‌های خفاش (*Rhinolophus affinis*) است (۲۷). شناسایی حیوانات میزبان میانی موضوع تحقیقات بوده و ادعا می شود که پانگولین (*Manis javanica*) میزبان واسط برای SARS-CoV-2 بوده است (۲۸).

در مارس ۲۰۲۰، در چین ویروس SARS-CoV (Betacoronavirus) ظاهر شد و به عنوان مسئول ایجاد سندروم شدید حاد تنفسی (SARS) در انسان گزارش شد (۲۹). SARS-CoV با انسان سازگار شد و توانست از

فردی به فرد دیگر منتقل شود که منجر به نرخ مرگ و میر ۹٫۶٪ در بیماران آلوده شده و باعث نگرانی جهانی شد. سندروم تنفسی خاورمیانه (MERS) مشتق شده از Betacoronavirus lineage 2c در سال ۲۰۱۲ در عربستان سعودی گزارش شد. بیشترین ترس در مقامات بهداشتی و مهمترین هراس در جمعیت به دلیل نرخ بالای مرگ و میر ویروس MERS (میزان مرگ و میر موردی ۳۴٫۷٪) بوده است (۳۰). SARS-CoV-2 مسئول عفونت‌های تنفسی مانند ذات الریه است. همچنین نرخ مرگ و میر در اثر عفونت با این نوع ویروس در حدود ۲/۵-۱ درصد تخمین زده شده است که با افزایش سن و وجود بیماری‌های زمینه‌ای افزایش می‌یابد. با بررسی اسکن توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه (Computed Tomography)، اکثر بیماران کدورت شیشه (Ground glass opacities) مانند در زمینه دو طرفه ریه‌ها نشان می‌دهند که بیانگر ذات الریه ناشی از SARS-CoV-2 می‌باشد (۳۱).

بیماری زایی کرونا ویروس

ویروس SARS-COV-2 به عنوان یک ویروس شناخته شده از خانواده کروناویروس‌ها به دلیل دارا بودن شباهت ساختاری و عملکردی با ویروس Severe acute respiratory syndrome (SARS) می‌تواند هم سلولهای هوایی فوقانی و هم سلولهای اپیتلیال آئینول را آلوده و به دنبال آن آسیب ریه خفیف تا شدید ایجاد کند. همچنین حضور این ویروس در اندام‌های دیگری مانند کلیه، کبد و روده کوچک و مدفوع شناسایی و تأیید شده است (۳۲). هنگام مواجهه فرد با ویروس: (۱) در ابتدا سلول‌های موجود در راه هوایی فوقانی آلوده می‌شوند (۲) ویروس به سرعت به آئینول‌ها سرایت کرده و (۳) باعث آسیب منتشره آئینول می‌شود. این مورد با ادم آئینول‌ها، نفوذ سلول‌های التهابی، سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای و تشکیل غشای هیالین مشخص و شناسایی شده است. با گذشت زمان، آسیب آئینول‌ها پیشرفت کرده، در نهایت منجر به علائم آسیب حاد ریوی (ALI) و یا در شدیدترین موارد، سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) می‌شود (۳۳).

ACE2 و TMPRSS2: تفاوت‌های جنسی در بیان و تنظیم

مطالعات بسیاری نقش ACE2 و TMPRSS2 را در ورود و تهاجم ویروسی به سلول‌ها بررسی و تأیید کرده‌اند. همچنین نتایج چنین بررسی‌هایی منجر به مطالعات متعدد حیوانی و انسانی با هدف روشن کردن رابطه بین بیان/عملکرد آنها، خطر ابتلا به عفونت و شدت SARS-COV-2 شده است. این احتمال وجود دارد که تفاوت‌های کروموزومی/ژنتیکی، همراه با تنظیم افتراقی ACE2 و TMPRSS2 توسط هورمون‌های جنسی که وابسته به چرخه زندگی است، مرتبط باشد. قابل ذکر است که ژن ACE2 روی کروموزوم X قرار دارد و از غیرفعال شدن کروموزوم

X فرار می کند. با این حال، بیان وابسته به جنسیت در چندین بافت مختلف متفاوت است. این گیرنده عمدتاً در ریه، قلب، اندوتلیوم عروقی، کلیه، بیضه و دستگاه گوارش بیان می شود و همچنین به پلاسمای در حال گردش می ریزد (۳۴-۳۶).

استروژن از طریق سیگنال دهی گیرنده استروژن در میوکارد ممکن است بیان آنزیم ACE را کاهش و بیان آنزیم ACE2 را افزایش دهد و سطح بیان گیرنده پروتئین مونتاژ میتوکندری (Mitochondrial Assembly Protein) (Mas) و آنژیوتانسین نوع ۲ (angiotensin type 2 receptor (AT2R)) را کاهش دهد که بر خلاف اثر فعال سازی آنژیوتانسین نوع ۱ (angiotensin type 1 receptor (AT1R)) التهاب و فیبروز بافتی را کاهش می دهد و ترمیم بافت را افزایش می دهد (۳۷). نتایج اولیه تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک یکپارچه داده‌های توالی‌یابی RNA تک سلولی نشان می‌دهند که بیان گیرنده‌های آندروژن با بیان ACE2 همبستگی مثبت دارد و همچنین ممکن است مردان تعداد سلول‌های آلوئولی نوع II ریوی را در مقایسه با زنان افزایش داده باشند (۳۸, ۳۹). با این حال، به نظر می‌رسد وضعیت سیگار کشیدن، با بیان ژن ACE2 ارتباط است، بنابراین شدت بیماری میتواند تفاوت در رفتارهای جنسیتی خاص را نشان دهد (40, 41). بیان ژن ACE2 افراد سیگاری در مقایسه با افرادی که هرگز سیگار نمی‌کشند، در اپیتلیوم ریه و دهان به طور قابل توجهی افزایش نشان داده است. همچنین، بیماری مزمن انسداد ریوی (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) به عنوان یک عامل افزایش دهنده بیان ژن ACE2 در مقایسه با افراد بدون COPD شناخته می‌شود. با توجه به اینکه سیگار کشیدن و COPD در بین مردان شایع تر است، بیان بالاتر ACE2 به دلیل این عامل خطر ممکن است تا حدی پیامدهای بیماری SARS-COV-2 را توضیح دهد. به طور خلاصه در رابطه با ابتلای مردان به SARS-COV-2، اگرچه مطالعات تفاوت‌های جنسی متناقض را در ارتباط با بیان ACE2 گزارش کرده‌اند، به نظر می‌رسد که به طور کلی بیان ACE2 در مردان افزایش و در زنان کاهش دارد. این اثرات ممکن است توسط عوامل/رفتارهای خاص جنسیت اصلاح یا تقویت شود و باید در مطالعات آینده که به تفاوت‌های جنسی اختصاص داده شده است، بیشتر مورد بررسی قرار بگیرند (۴۲, ۴۳).

علاوه بر این، تفاوت‌های مشاهده شده در شدت ابتلا به SARS-Cov-2 در جنسیت ممکن است از طریق تفاوت در بیان و فعالیت ژن TMPRSS2 ایجاد شوند. TMPRSS2 یک پروتئاز شناخته شده مرتبط با سرطان پروستات است و مردان مبتلا به سرطان پروستات در درمان محروم از آندروژن ممکن است در مقایسه با بیماران مردی که چنین نیستند در معرض کمتر خطر قابل توجهی برای عفونت SARS-CoV-2 قرار داشته باشند (۴۴-۴۶). به نظر

نمی رسد که بیان TMPRSS2 در بافت های غیر اختصاصی جنسی تفاوت قابل توجهی بین مردان و زنان داشته باشد. با این حال، تنها محرک شناخته شده رونویسی ژن TMPRSS2 آندروژن ها است و جالب است که بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 که نیاز به بستری در بیمارستان دارند، آلوپسی آندروژنیک (طاسی وابسته به هورمون مردانه) را نشان می دهند. خطر عفونت شدید با واسطه سطح آندروژن ممکن است تا حدی توضیح دهد که چرا کودکان معمولاً به شدت تحت تأثیر عفونت SARS-CoV-2 قرار نمی گیرند. با این حال، مطالعاتی که به طور مستقیم بیان TMPRSS2 را بر اساس جنسیت و پیامدهای SARS-CoV-2 مقایسه می کنند، هنوز انجام نشده است. بررسی های آینده بیان ACE2 و TMPRSS2 در بافت های مختلف و طبقه بندی بیشتر بر اساس جنسیت با توجه به شدت بیماری مورد نیاز است (۴۷، ۴۸).

نشانه های زیستی در ایمنی و التهاب

افزایش زود هنگام پروتئین واکنشگر C (C-reactive protein (CRP)) بیش از ۱۵ میلی گرم در لیتر نشانگر شدت بیماری است و مقدار بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم در لیتر به طور مستقل با پنج برابر احتمال مرگ مرتبط است. گزارش شده است که غلظت CRP در مردان مبتلا به SARS-CoV-2 شدید، مستقل از سن و بیماری های همراه، در مقایسه با زنان مبتلا نسبت بالاتری دارد (۴۹، ۵۰). از بین اینترلوکین های (IL) متعدد مرتبط با شدت SARS-CoV-2، مانند IL-2، IL-6، IL-8، IL-10، و در مقایسه با زنان، مردان جوان و پیر مبتلا به SARS-CoV-2 به طور قابل توجهی IL-2 و TNF- α بالاتر از خود نشان می دهند. علاوه بر این، داده ها نشان می دهد که مردان مبتلا به SARS-CoV-2 بیان بیشتری از سایتوکاین ها و کموکاین های التهابی، از جمله CCL14، CCL23، IL-7 را نشان می دهند. (۵۱، ۵۲). اینکه آیا تفاوت های جنسی-بیولوژیکی ارتباط بین CRP و اینترلوکین ها و پیامدهای SARS-CoV-2 را تغییر می دهد یا خیر، هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است (۵۳، ۵۴).

پاسخ ایمنی اکتسابی

لنفوسیت ها جزء اولین پاسخ دهندگان به عوامل ویروسی از جمله SARS-CoV-2 هستند و با شدت ابتلا به SARS-CoV-2 مرتبط هستند. اگرچه بیماری خفیف SARS-CoV-2 می تواند با افزایش یا کاهش تعداد لنفوسیت ها همراه باشد در بیماری شدید، لنفوسیت ها به طور مداوم کاهش می یابند. اگرچه برخی از مطالعات SARS-CoV-2 نشان داده اند که جنسیت مرد با تعداد لنفوسیت ها ارتباط معکوس دارد (۵۵، ۵۶)، یک متاآنالیز از تفاوت میانگین

در تعداد لنفوسیت های بستری بین بیماران با و بدون پیامدهای شدید SARS-COV-2 نشان داد که لنفوپنی و شدت بیماری توسط جنسیت مطرح نیست (۵۷).

یک مطالعه تک مرکزی در وهان نشان داد که در بیماران مبتلا به SARS-COV-2، غلظت ایمونوگلوبولین G (IgG) علیه SARS-CoV-2 در زنان در مقایسه با مردان به طور قابل توجهی بالاتر بود و تا ۴ هفته پس از پذیرش در بیمارستان به همین ترتیب باقی می ماند (۵۸). پاسخ ایمنی اختصاصی به طور کلی در زنانی که تولید آنتی بادی بالاتر و پاسخ های واکسن مؤثرتری دارند به خوبی شناخته شده است. زنان سالم به داشتن تعداد سلول های TCD4+ بیشتر، نسبت CD4+: CD8+ بیشتر و افزایش تعداد سلول های T فعال، سلول های T کشنده و سلول های B در مقایسه با مردان، که در نتیجه منجر به واکنش سریع سیستم ایمنی به حضور عوامل عفونی می شود، شناخته شده اند (۵۹-۶۲). نقش استروئیدهای جنسی در پاسخ های ایمنی اکتسابی توسط مطالعه ای تایید می شود که نشان می دهد تستوسترون یک اثر سرکوب کننده سیستم ایمنی دارد در حالی که استروژن ممکن است تقویت کننده یا سرکوب کننده سیستم ایمنی باشد (۶۳).

پاسخ ایمنی ذاتی

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ((neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)) یک نشانگر شناخته شده التهاب است و به نظر می رسد که منعکس کننده شدت SARS-COV-2، به ویژه در میان بیماران بالای ۵۰ سال باشد. یک مطالعه گذشته نگر تک مرکزی نشان می دهد که تعداد بیشتری از مردان دارای NLR بالای ۱۱,۷۵ بودند که با نرخ بقای کمتری همراه بود. NLR تفاوت جنسی متمایز را در جمعیت عمومی نشان می دهد. زنان ۵۰ ساله یا کمتر در مقایسه با مردان هم سن و در مقایسه با زنان مسن تر NLR بالاتری دارند. اثرات جنس و سن بر ارزش پیش آگهی NLR نیاز به بررسی بیشتر دارد (۶۴, ۶۵).

تفاوت های جنسی ممکن است پیامدهای مهمی برای اثربخشی درمان هایی داشته باشد که مسیرهای سیگنال دهی ویروسی خاصی را هدف قرار می دهند. به طور قابل توجه، گیرنده های شبه Toll (TLRs)، که اینترفرون نوع ۱ (IFN-I) را تنظیم می کنند، ممکن است در زنان تا ۱۰ برابر بیشتر از مردان باشد (۶۶-۶۹). علاوه بر این، یک مطالعه اخیر گزارش کرد که پس از تحریک TLR7، سطح اینترفرون در مردان در مقایسه با زنان کمتر بود. بیان اینترفرون با واسطه TLR7 ممکن است در مردان به دلیل اثرات منفی شناخته شده تستوسترون کاهش یابد. درمان با اینترفرون در حال بررسی کارآزمایی های بالینی برای بیماران SARS-COV-2 است، بنابراین تحقیقات بیشتر برای

پرداختن به تفاوت های جنسی در مسیر اینترفرون ممکن است منجر به یک رویکرد درمانی هدفمند و وابسته به جنسیت شود (۶۹).

به طور مشخص، چندین ژن بر روی کروموزوم X قرار دارند که حاوی تعداد زیادی آلل مرتبط با پاسخ های ایمنی ذاتی و سازگار با عفونت هستند. اگرچه غیرفعال سازی کروموزوم X مکانیسمی برای یکسان کردن بیان ژن در زنان و مردان است، برخی از ژن ها مانند *TLR7* ممکن است از خاموش شدن فرار کنند و در نتیجه به زنان یک برتری ایمنولوژیک نسبت به مردان بدهد (۷۰، ۷۱).

هورمون های جنسی، یائسگی، و درمان جایگزین با هورمون

تفاوت های جنسی که در طول چرخه زندگی ثابت هستند احتمالاً منشأ کروموزومی/ژنتیکی دارند، در حالی که آن هایی که با بلوغ رخ می دهند و سپس با افزایش سن محو می شوند حاکی از اثرات هورمونی هستند. استروئیدهای جنسی، از جمله تستوسترون، استروژن و پروژسترون به دلیل وجود توالی های پاسخ دهنده به هورمون های جنسی در ژن های مربوط به سیستم ایمنی، تنظیم کننده های قوی پاسخ های ایمنی و التهابی هستند. استروژن در دوران پیش از یائسگی دارای اثرات ضد التهابی است که با سطوح پایین تر IL-6، IL-8 و TNF- α همراه است (۷۲، ۷۳). کاهش استروژن و اوفورکتومی (جراحی برداشت تخمدان) در موش های آلوده به SARS-CoV منجر به پیش آگهی بدتری در مقایسه با موش های معمولی تولید کننده استروژن شده است. مطالعات بالینی نشان می دهد که التهاب در زنان در مقایسه با مردان سریعتر برطرف می شود و تصور می شود که این تفاوت ها به دلیل اثرات هورمونی بر آپوپتوز نوتروفیل و تولید مغز استخوان می باشد. در مجموع، مطالعات موجود شواهد قوی ارائه می دهند که استروژن پاسخ های ضد التهابی قابل توجهی را اعمال می کند، بنابراین نقش درمانی بالقوه هورمون درمانی را در زنان مسن نشان می دهد. به طور مشابه، سطوح پایین تستوسترون در مردان مسن با افزایش نشانگرهای التهابی، افزایش احتمال آسیب ریه، افزایش کاتابولیسم عضلات تنفسی و افزایش نیاز به تهویه کمکی مرتبط است. از آنجایی که بالا رفتن سن یکی از مهم ترین خطرات برای پیامدهای ضعیف SARS-COV-2 است، تحقیقات آینده باید به نقش درمان جایگزین توسط هورمون در زنان و مردان مسن مبتلا به SARS-COV-2 بپردازد (۷۴، ۷۵).

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) و COVID-19

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال غدد درون ریز پیچیده و متنوع است که معمولاً با چندین بیماری متابولیک همراه است. این بیماری اغلب با چاقی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ (T2DM) فشار خون بالا،

دیس لیپیدمی و بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) همراه است (۷۶-۷۸). در واقع، بخش قابل توجهی از زنان مبتلا به PCOS، تا ۷۵ درصد، چاقی نیز دارند، از جمله افزایش چربی مرکزی مستقل از شاخص توده بدن (BMI) (۷۶، ۷۷). بیماری‌های متابولیک قلبی که معمولاً در زنان مبتلا به PCOS مشاهده می‌شود، عوامل خطر مشترکی با پیامدهای شدید COVID-19 دارند (۸، ۷۹). بنابراین، زنان مبتلا به PCOS در صورت ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 ممکن است در معرض خطر بالاتر از حد انتظار قرار بگیرند. ریزش مو با الگوی مردانه در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بیشتری در بیمارستان مشاهده می‌شود که نشان دهنده ارتباط آن با آندروژن‌ها است. آنتی آندروژن‌ها ممکن است یک مداخله بالقوه برای COVID-19 شدید باشد. این برای زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) که قبلاً هیپرآندروژنیسم را نشان می‌دهند و ممکن است ضد آندروژن مصرف کنند، مرتبط است (۷۹).

موارد شدید کووید-۱۹ می‌تواند شامل سندرم طوفان سیتوکین باشد که با آزادسازی بیش از حد سیتوکین‌های پیش التهابی مشخص می‌شود (۸۰). مسیرهای التهابی مشابهی در پاتوژنز و عوارض قلبی متابولیک PCOS، به ویژه در موارد با چاقی مرکزی، نقش دارند. زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ترشح آدیپوکین/سیتوکین نامنظم را نشان می‌دهند و اغلب دارای تغییرات ژنتیکی در سیتوکین‌های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز تومور- α و IL-6 هستند (۸۱). گزارش شده است که هر دو سیتوکین اخیر با تنظیم مثبت آنزیم‌های دخیل در سنتز آندروژن تخمدان، استروئیدوژنز سلول‌های تکا را القا می‌کنند، در حالی که ACE2 به طور گسترده در تخمدان بیان می‌شود (۸۲). شایان ذکر است، گیرنده آندروژن همچنین نقشی در ایمنی تطبیقی و ذاتی دارد، به ویژه در جذب ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها، که ارتباط نزدیکی با COVID-19 در ریه‌ها دارند؛ بنابراین، قابل قبول است که التهاب مزمن ممکن است جنبه دیگری از پاتوفیزیولوژی PCOS را تشکیل دهد که ممکن است با التهاب بیش از حد مرتبط با COVID-19 مرتبط باشد (۸۳، ۸۴) و

سطوح پایین ویتامین D

از زمان ظهور همه‌گیری COVID-19، محققان در مورد ارتباط احتمالی بین سطوح پایین ویتامین D و شدت بیماری حدس می‌زنند. این فرضیه با مشاهده اینکه موارد COVID-19 در کشورهای نیمکره شمالی در طول زمستان افزایش یافته است، زمانی که سطح ویتامین D به طور معمول در پایین‌ترین حد است، در حالی که موارد در نیمکره جنوبی در پایان تابستان نسبتاً پایین باقی مانده است. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D می‌تواند به سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) کمک کند، و مرگ‌ومیر ناشی از COVID-19 در افراد مسن‌تر مبتلا به

بیماری‌های قلبی متابولیک بیشتر است، که با سطوح پایین‌تر ویتامین D نیز مرتبط است (۸۵). تجزیه و تحلیل مقطعی کشورهای اروپایی نشان داد که همبستگی منفی بین سطوح ویتامین D و تعداد موارد COVID-19 و مرگ و میر وجود دارد. با این حال، داده‌های مقطعی دارای محدودیت‌هایی هستند و مطالعه‌ای که بر اساس Biobank بریتانیا انجام شده است، پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده، ارتباط معنی‌داری بین سطوح ویتامین D و COVID-19 پیدا نکرد (۸۶). با این وجود، ویتامین D دارای خواص تعدیل‌کننده ایمنی شناخته شده است و می‌تواند فعالیت IL-6 را تنظیم کند و پاسخ سیتوکین پیش التهابی را سرکوب کند و آن را به یک کاندید بالقوه برای بررسی بیشتر در شدت COVID-19 و سندرم طوفان سیتوکین تبدیل کند (۸۷).

مطالعه‌ای بر روی زنان سالم در ایالات متحده نشان داد که رابطه معکوس معنی‌داری بین سطوح سرمی ویتامین D و TNF-alpha وجود دارد (۸۸). در گزارش دیگری، سطح IL-6 در افرادی که کمبود ویتامین D داشتند، افزایش یافت (۸۷).

از میان بیماران مبتلا به بیماری شدید، بیش از نیمی از آنها دارای سطوح D-dimer بالا هستند. جالب توجه است که ویتامین D در تنظیم مسیرهای ترومبوتیک نیز نقش دارد و کمبود ویتامین D با افزایش دوره‌های ترومبوتیک همراه است (۸۹). همچنین مشخص شده است که کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به چاقی و دیابت بیشتر اتفاق می‌افتد. گزارش شده است که این شرایط باعث مرگ و میر بیشتر در COVID-19 می‌شود (۸۵).

نتیجه گیری

نرخ بالاتر مرگ و میر SARS-COV-2 و افزایش شدت بیماری در مردان در مقایسه با زنان احتمالاً به دلیل ترکیبی از عوامل خطر رفتاری/سبک زندگی، شیوع بیماری‌های زمینه‌ای، افزایش سن و تفاوت‌های جنسی-بیولوژیکی است.

بر اساس مقالات موجود، نتیجه می‌گیریم که تفاوت‌های جنسی-بیولوژیکی ممکن است بر مکانیسم‌های بیماری‌زایی SARS-COV-2، خطر عفونت، شدت بیماری، پیامدهای آن و نشانگرهای زیستی آن تأثیر بگذارد. واقعاً، شواهد تجربی و اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که بیشتر نشانگرهای زیستی که در زمینه خطر عفونت و شدت SARS-COV-2 آزمایش شده‌اند، بر اساس جنسیت در ابتدا در جمعیت‌های سالم متفاوت هستند. با این حال، نقش جنسیت و خطر ابتلا به عفونت و شدت بیماری پیچیده است و داده‌های موجود به طور یکسان سازگار نیستند. یک مثال قابل توجه پاسخ ایمنی است: اگرچه زنان به طور کلی پاسخ ایمنی قوی‌تری دارند، مردان احتمال بیشتری

برای ایجاد طوفان سایتوکائینی مرتبط با پیامدهای ضعیف SARS-COV-2 دارند. بررسی بیشتر در مورد تعدیل ایمنی توسط هورمون‌های جنسی، سن و بیان ژنهای مرتبط با کروموزوم X ممکن است به توضیح بقای بدتر مردان کمک کند و ممکن است عوامل خطرزای جنسی برای عفونت SARS-CoV-2، نتایج و پیش‌آگهی SARS-COV-2 را شناسایی کند.

به طور خلاصه، اگرچه بین مطالعات تفاوت‌هایی وجود دارد، اما یک توافق کلی وجود دارد که مردان در برابر ابتلا به SARS-CoV-2 آسیب پذیرتر هستند و تمایل دارند موارد شدیدتری از این بیماری را بروز دهند که منجر به پیش‌آگهی بدتر در مقایسه با زنان می‌شود. این تفاوت جنسیتی ممکن است به دلیل عوامل مختلفی از جمله تفاوت در وضعیت سلامت، سبک زندگی و همچنین متغیرهای هورمونی و سیستم ایمنی باشد. علی‌رغم مطالعات متعددی که شدت کمتر بیماری را در زنان مبتلا به کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند، توضیح دقیق این شکاف جنسیتی هنوز به طور کامل درک نشده است.

Just Accepted Manuscript, Uncorrected Proof

منابع

١. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The lancet*. 2020;395(10223):470-3.
٢. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2020;38(1):1-9.
٣. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020;215:108427.
٤. Ansariniya H, Seifati SM, Zaker E, Zare F. Comparison of Immune Response between SARS, MERS, and COVID-19 Infection. Perspective on Vaccine Design and Development. *Biomed Res Int*. 2021;2021:8870425.
٥. Bhopal R. Covid-19 worldwide: we need precise data by age group and sex urgently. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020.٣٦٩.
٦. Ahmed SB, Dumanski SM. Sex, gender and COVID-19: a call to action. *Canadian Journal of Public Health*. 2020;111(6):980-3.
٧. Dudley JP, Lee NT. Disparities in age-specific morbidity and mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):863-5.
٨. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
٩. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health*. 2020:152.
١٠. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2017;389(10082):1885-906.
١١. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SR, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018;392(10152):1015-35.

- 12 Grasseili G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
- 13 Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- 14 Mehra M, Desai S, Kuy S. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- 15 Bots SH, Peters SA, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ global health*. 2017;2(2):e000298.
- 16 Ataei A, Derakhshan MM, razmjooie m, zare f, Amiresmaeili h ,salehi n et al. Androgens role in severity and mortality rates of COVID-19. *Horm Metab Res*.0(AAM).
- 17 Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, et al. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways .*Nature Communications*. 2022;13(1):6100.
- 18 Deng Q, ur Rasool R, Russell RM, Natesan R, Asangani JA. Targeting androgen regulation of TMPRSS2 and ACE2 as a therapeutic strategy to combat COVID-19. *IScience*. 2021;24(3):102254.
- 19 Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022;163(1):bqab203.
- 20 Wang Z, Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells*. 2020;9(4):920.
- 21 Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, et al. COVID-19 and the endocrine system: a comprehensive review on the theme. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2920.
- 22 Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(7):442-7.
- 23 Marina S, Piemonti L. Gender and age effects on the rates of infection and deaths in individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection in six European countries. Available at SSRN 3576790. 2020.
- 24 Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(9):73. 44-7
- 25 Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Hormones and Behavior*. 2017;88:95-105.
- 26 Riedel S. Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology 28 E: McGraw Hill Professional; 2019.
- 27 Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020:270-3.

- .۲۸ Luan J. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and biophysical research communications*. 2020.
- .۲۹ Marra MA. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003;1399-404.
- .۳۰ Zaki AM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012;1814-20.
- .۳۱ Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;497-506.
- .۳۲ Peiris JSM. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*. 2003;1767-72.
- .۳۳ Lee N. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*. 2003;1986-94.
- .۳۴ Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *The Lancet*. 2019;394(10205):1254-63.
- .۳۵ Tukiainen T, Villani A-C, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):244-8.
- .۳۶ Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020;126(10):1456-74.
- .۳۷ Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(14):1412-23.
- .۳۸ Baughn LB, Sharma N, Elhaik E, Sekulic A, Bryce AH, Fonseca R, editors. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier.
- .۳۹ Wei X, Xiao Y-T, Wang J, Chen R, Zhang W, Yang Y, et al. Sex differences in severity and mortality among patients with COVID-19: evidence from pooled literature analysis and insights from integrated bioinformatic analysis. *arXiv preprint arXiv:200313547*. 2020.
- .۴۰ Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(02):23-9.
- .۴۱ Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *MedRxiv*. 2020.
- .۴۲ Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T-L, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).
- .۴۳ Chakladar J, Shende N, Li WT, Rajasekaran M, Chang EY, Ongkeko WM. Smoking-mediated upregulation of the androgen pathway leads to increased SARS-CoV-2 susceptibility. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(10):3627.
- .۴۴ Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer discovery*. 2014;4(11):1310-25.

- . ٤٥ Wambier C, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, et al. Androgenetic Alopecia Present in the Majority of Hospitalized COVID-19 Patients—the “Gabrin sign”. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020.
- . ٤٦ Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N= 4532). *Annals of Oncology*. 2020;31(8):1040-5.
- . ٤٧ Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID 19-severity in Italy. *Aging (albany NY)*. 2020;12(11):10087.
- . ٤٨ Cheng Z, Zhou J, To KK-W, Chu H, Li C, Wang D, et al. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A (H1N1) influenza and A (H7N9) influenza. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(8):1214-21.
- . ٤٩ Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19—A systematic review. *Life sciences*. 2020;254:117788.
- . ٥٠ Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369.
- . ٥١ Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:467-74.
- . ٥٢ Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(5):2620-9.
- . ٥٣ Ejrnaes M, Filippi CM, Martinic MM, Ling EM, Togher LM, Crotty S, et al. Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade. *The Journal of experimental medicine*. 2006;203(11):2461-72.
- . ٥٤ Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann KH, Teyton L, McGavern DB, Oldstone M. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nature medicine*. 2006;12(11):1301-9.
- . ٥٥ di Mauro G, Scavone C, Rafaniello C, Rossi F, Capuano A. SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106519.
- . ٥٦ Zeng F, Li L, Zeng J, Deng Y, Huang H, Chen B, et al. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(5):400-6.
- . ٥٧ Huang J, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *Journal of intensive care*. 2020;8(1):1-10.
- . ٥٨ Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, et al. A comparison study of SARS- CoV- 2 IgG antibody between male and female COVID- 19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):2050-4.
- . ٥٩ Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(10):626-38.
- . ٦٠ Wikby A, Månsson IA, Johansson B, Strindhall J, Nilsson SE. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20–100 years of age. *Biogerontology*. 2008;9(5):299-308.

- . ११ Das B, Bhanushali A, Khadapkar R, Jeswani K, Bhavsar M, Dasgupta A. Reference ranges for lymphocyte subsets in adults from western India: influence of sex, age and method of enumeration. *Indian journal of medical sciences*. 2008;62(10):397.
- . १२ Villacres MC, Longmate J, Auge C, Diamond DJ. Predominant type 1 CMV-specific memory T-helper response in humans: evidence for gender differences in cytokine secretion. *Human immunology*. 2004;65(5):476-85.
- . १३ Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1931.
- . १४ Liu J, Liu Y, Xiang P. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. medRxiv 2020.02. 10.20021584 [Preprint]. 12 February 2020 [cited 2020 Apr 16]. 2020.
- . १५ Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020;92(11):2573-81.
- . १६ Muller U, Steinhoff U, Reis L, Hemmi S, Pavlovic J, RM 626 Zinkernagel, and M. Aguet. 1994. Functional role of type I and type II $\gamma\gamma$ interferons in antiviral defense. *Science*. 264:1918-21.
- . १७ Scotland RS, Stables MJ, Madalli S, Watson P, Gilroy DW. Sex differences in resident immune cell phenotype underlie more efficient acute inflammatory responses in female mice. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(22):5918-27.
- . १८ Webb K, Peckham H, Radziszewska A, Menon M, Oliveri P, Simpson F, et al. Sex and pubertal differences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration. *Frontiers in immunology*. 2019;9:3167.
- . १९ Berghöfer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN- α production in females. *The Journal of Immunology*. 2006;177(4):2088-96.
- . २० Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(8):594-604.
- . २१ Wang J, Syrett CM, Kramer MC, Basu A, Atchison ML, Anguera MC. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(14):E2029-E38.
- . २२ Gaskins AJ, Wilchesky M, Mumford SL, Whitcomb BW, Browne RW, Wactawski-Wende J, et al. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *American journal of epidemiology*. 2012;175(5):423-31.
- . २३ Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *The Journal of Immunology*. 2017;198(10):4046-53.
- . २४ Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;95(6):2059-67.
- . २५ Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, Sheridan-Pereira M, Fitzpatrick JM, Webb DW, et al. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 2003;102(7):2653-9.

- .٧٦ Kyrou I, Weickert MO, Randeve HS. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endocrinology and diabetes: Case studies, questions and commentaries*. 2015;99-113.
- .٧٧ Kyrou I, Randeve HS, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert MO. Clinical problems caused by obesity. *Endotext [Internet]*. 2018.
- .٧٨ Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*. 2012;33(5):812-41.
- .٧٩ Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020;108:154224.
- .٨٠ Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
- .٨١ Guo R, Zheng Y, Yang J, Zheng N. Association of TNF-alpha, IL-6 and IL-1beta gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC genetics*. 2015;16(1):1-13.
- .٨٢ Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction*. 2020;26(6):367-73.
- .٨٣ Fagone P, Ciurleo R, Lombardo SD, Iacobello C, Palermo CI, Shoenfeld Y, et al. Transcriptional landscape of SARS-CoV-2 infection dismantles pathogenic pathways activated by the virus, proposes unique sex-specific differences and predicts tailored therapeutic strategies. *Autoimmunity reviews*. 2020;19(7):102571.
- .٨٤ Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020;36(7):e33213321.
- .٨٥ Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):e107-e8.
- .٨٦ Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):56.٠-١
- .٨٧ Alhassan Mohammed H, Mirshafiey A, Vahedi H, Hemmasi G, Moussavi Nasl Khameneh A, Parastouei K, et al. Immunoregulation of inflammatory and inhibitory cytokines by vitamin D 3 in patients with inflammatory bowel diseases. *Scandinavian journal of immunology*. 2017;85(6):386-94.
- .٨٨ Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25 (OH) D concentrations in healthy women. *Journal of inflammation*. 2008;5(1):1-9.
- .٨٩ Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649.