

Research Paper



Effect of Sex and Sex Hormones on SARS-COV-2: A Review Article

Erfan Zaker¹, Hossein Ansariniya², Fatemeh Zare³

1. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
2. Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Reproductive Immunology Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Zaker E, Ansariniya H, Zare F. [Effect of Sex and Sex Hormones on SARS-COV-2: A Review Article (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 22(3):377-389. 10.32592/JSMJ.22.3.377

 <https://doi.org/10.32592/JSMJ.22.3.377>

ABSTRACT

When men are exposed to the coronavirus infection (SARS-CoV-2), compared with women, they will suffer from more severe consequences of this disease, leading to a higher death rate. 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, sexual-biological differences and their effects on SARS-COV-2 outcomes have received less scholarly attention. Sexual-biological differences between healthy populations and age- and sex-specific conditions such as pregnancy and menopause also play a role. More extensive studies on gender-specific differences and robust analyses are needed to determine how gender can alter the cellular and molecular pathways associated with SARS-CoV-2. This 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 the proposed molecular and cellular markers associated with SARS-COV-2 infection, their association with health outcomes, and any gender-specific variation reported.

Keywords Gender, Men, Women, Sex hormones, SARS-COV-2

Received: 02 Nov 2022
Accepted: 11 Sep 2023
Available Online: 21 Sep 2023

■ ■
*** Corresponding Author:**

Fatemeh Zare

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

Tel: 00983531682076

E-Mail: fatemezare91@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) received the first report of pneumonia of unknown origin in Wuhan, China. The disease was later named coronavirus disease 2019 (COVID-19) or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It quickly spread worldwide, leading to a high mortality rate. COVID-19 compelled countries to implement measures like social distancing and quarantine. However, specific treatments for the disease are still lacking, and gender-disaggregated data are notably scarce in the literature. Nevertheless, available data indicate higher mortality rates in men and the elderly. Gender differences in COVID-19 outcomes may result from a combination of biological factors (genetic and hormonal) and gender-specific behaviors. For instance, men are more likely to engage in risky activities such as smoking and alcohol consumption. Research has shown that certain enzymes, such as angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) play a role in SARS-CoV-2 cell entry, and their expression influences the severity of the infection. Notably, TMPRSS2 is regulated by androgens, which may make men more susceptible to the virus. While most research has focused on the male reproductive system, reports of menstrual irregularities in women suggest that COVID-19 may also affect the female reproductive system. Women tend to experience fewer severe complications, possibly due to differences in immune responses regulated by the X chromosome. This review article aims to identify knowledge gaps related to gender disparities in COVID-19 and their implications for screening, prevention, and treatment strategies.

Methods

Literature Search

A review was performed by searching through PubMed, Scopus, and Web of Science for articles published between January 2020 and September 2022. We used the following keywords: "SARS-CoV-2," "COVID-19," "gender," "sex hormones," "androgens," "estrogens," "immune response," and "pathogenesis." We included original research, systematic reviews, and meta-analyses focusing on the impact of gender and sex hormones on SARS-CoV-2 in humans or relevant animal models. Articles not published in English and those unrelated to the topic were excluded.

Results

Numerous studies have explored the role of ACE2 and Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) in viral cell entry, initiating investigations in animals and humans to understand their influence on SARS-CoV-2 infection and severity. Chromosomal and genetic variations, along with sex hormone-mediated ACE2 and TMPRSS2 regulation throughout the life cycle, are likely factors. Notably, the

ACE2 gene resides on the X chromosome, evading X chromosome inactivation, with variable sex-dependent expression across multiple tissues. Predominantly expressed in the lung, heart, vascular endothelium, kidney, testis, gastrointestinal tract, and circulating plasma, ACE2 is influenced by estrogen, which, via estrogen receptor signaling, reduces ACE enzyme expression, elevates ACE2, Mitochondrial Assembly Protein, and angiotensin type 2 receptor (AT2R) expression, reducing inflammation, fibrosis, and enhancing tissue repair.

The association of TMPRSS2 with prostate cancer suggests that men on androgen deprivation therapy have lower SARS-CoV-2 risk. TMPRSS2 expression appears to be similar between genders in non-sex-specific tissues. Yet, androgens exclusively induce TMPRSS2 gene transcription, and patients with severe SARS-CoV-2 exhibit androgenic alopecia. This suggests androgen levels contribute to severe infection risks. However, gender-specific comparisons of TMPRSS2 expression and SARS-CoV-2 outcomes remain limited.

C-reactive protein (CRP) serves as an early marker of disease severity, with values exceeding 15 mg/L signaling severity and those surpassing 200 mg/L correlating with a higher risk of death. Notably, men with severe SARS-CoV-2 exhibit elevated CRP levels independent of age and comorbidities. Additionally, interleukins (ILs), including IL-2 and TNF- α , are notably higher in young and old men with SARS-CoV-2 compared to women. Inflammatory cytokines and chemokines are also expressed at higher levels in male SARS-CoV-2 patients. Further investigation is required to understand the interactions between CRP, interleukins, and SARS-CoV-2 outcomes.

Lymphocytes, crucial in responding to viral agents, are associated with SARS-COV-2 severity. Although male gender has been inversely associated with lymphocyte counts in some studies, meta-analyses suggest that gender does not affect lymphopenia or disease severity. Immunoglobulin G (IgG) levels against SARS-CoV-2 tend to be higher in women. These findings align with evidence that women exhibit stronger antibody production and more effective immune responses. The roles of sex steroids, such as testosterone and estrogen, are recognized in these acquired immune responses.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), a marker of inflammation, exhibits sex-specific variations. Interferon levels, important in regulating viral signaling pathways, tend to be higher in women, suggesting a potential sex-specific therapeutic approach.

Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) face increased cardiometabolic risks and may be at higher risk of severe COVID-19. Hyperandrogenism is common in PCOS, and antiandrogens could be considered as a potential intervention for severe COVID-19 in women with PCOS.

Low vitamin D levels have been linked to disease

severity, especially in the context of cardiometabolic diseases. While the relationship between vitamin D and COVID-19 severity remains debated, vitamin D's immunomodulatory properties are noteworthy. Thrombotic pathways regulation and its association with obesity and diabetes, which are risk factors for severe COVID-19, warrant further investigation.

Conclusion

The higher SARS-CoV-2 mortality rate and increased disease severity in men compared to women are likely due to a combination of behavioral/lifestyle risk factors, the prevalence of underlying diseases, increasing age, and sex-biological differences.

Based on the available literature, we conclude that sex-biological differences may influence SARS-CoV-2 pathogenic mechanisms, the risk of infection, disease severity, outcomes, and biomarkers. Indeed, experimental and epidemiological evidence suggests that most of the biomarkers tested for SARS-CoV-2 infection risk and severity differ by gender at baseline in healthy populations. However, the role of gender in the risk of infection and disease severity is complex, and the available data are not uniformly consistent. A notable example is the immune response: although women generally exhibit a stronger immune response, men are more likely to develop a cytokine storm associated with poor SARS-CoV-2 outcomes. Further investigation of immunomodulation by sex hormones, age, and X-linked gene expression may help explain the worse survival in men, and sexual risk factors for SARS-CoV-2 infection may influence SARS-CoV-2 outcomes and prognosis.

In summary, despite differences between studies, there is a general consensus that men are more susceptible to SARS-CoV-2 infection and tend to develop more severe cases of the disease, leading to a poorer prognosis compared to women. This gender difference may be attributed to various factors, including differences in health status, lifestyle, as well as hormonal and immune system variables. Although several studies report lower disease severity in women with Covid-19, the exact explanation for this gender gap is not yet fully understood.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This review article did not involve primary research with human subjects, experimental interventions, or data collection from living individuals. As such, ethical approval was not applicable to this study. The content of this review is based on previously published works, and the authors have adhered to the ethical standards outlined in the publications cited. No conflicts of interest or ethical concerns arise from the review process, and the principles of academic integrity have been maintained throughout the preparation of this article.

Funding

This research received no specific funding for its

design, execution, or completion. The authors declare that they have not received any financial support, grants, or scholarships related to the preparation of this manuscript.

Authors contributions

Each author significantly contributed to (a) conceptualization or design, acquisition, and interpretation of data for the study; (b) drafting or critically revising the article for significant intellectual content; and (c) providing final approval for the publication version. All authors have committed to being responsible for all aspects of the work, ensuring thorough investigation and resolution of any questions concerning accuracy or integrity.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements



The authors would like to express their gratitude to all who assisted to perform this study.

مقاله پژوهشی

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

عرفان ذاکر^۱، حسین انصاری نیا^۲، فاطمه زارع^۳

۱. گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
۲. گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. مرکز تحقیقات ایمنولوژی تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

<p>Use your device to scan and read the article online</p> 	<p>Citation Zaker E, Ansariniya H, Zare F. [Effect of Sex and Sex Hormones on SARS-COV-2: A Review Article (Persian)]. <i>Jundishapur Scientific Medical Journal</i>. 2023; 22(3):377-389. 10.32592/JSMJ.22.3.377</p> <p> https://doi.org/10.32592/JSMJ.22.3.377</p>
--	---

چکیده



زمانی که مردان در معرض عفونت کرونا ویروس (SARS-CoV-2) قرار می‌گیرند نسبت به زنان پیامدهای شدید این بیماری از جمله میزان مرگ و میر بالاتری را نشان می‌دهند. این تفاوت احتمالاً به دلیل رفتارهای جنسی خاص، عوامل ژنتیکی، هورمونی و تفاوت‌های جنسی در مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 است. چندین عامل اجتماعی-رفتاری در مردان در مقایسه با زنان در بیماری‌زایی دخیل است. 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 است 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.

کلیدواژه‌ها: جنسیت، مردان، زنان، هورمون‌های جنسی، SARS-CoV-2

تاریخ دریافت: ۱۱ آبان ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۲۰ شهریور ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۳۰ شهریور ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

فاطمه زارع

نشانی: مرکز تحقیقات ایمنولوژی تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۳۵۳۱۶۸۲۰۷۶

رایانامه: fatemezare91@gmail.com

مقدمه

تسهیل می‌کنند و بیان و تنظیم آنها در بافت‌های مختلف بر حساسیت و شدت عفونت تأثیر می‌گذارد [۱۷].

TMPRSS2 برای ترویج رونویسی انکوژنیک در سرطان پروستات شناخته شده‌است 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 درون‌ریز 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 کرده‌اند [۲۰]. تستوسترون بیان TMPRSS2 را افزایش می‌دهد و مردان را مستعد قرار گرفتن بیش از حد بافتی در معرض SARS-CoV-2 نسبت به زنان می‌کند [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 می‌کند، 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 داشته‌باشد.

کرونا ویروس

کرونا ویروس‌ها (Coronaviruse)، ویروس‌های پوشش‌دار با ژنوم RNA مثبت تک‌رشته‌ای (۲۷ تا ۳۲ kbp) هستند که بزرگ‌ترین ژنوم RNA متعلق به آنهاست. ژنوم آنها در انتهای ۳ پلی آدنیل می‌شود. نوکلئوکپسید آنها دارای قطر ۹-۱۱ نانومتر است. طرح‌هایی به شکل گلبرگ به طول ۲۰ نانومتر وجود دارد که به طور گسترده در سطح خارجی پوشش ویروس توزیع شده‌اند که مشابه یک تاج خورشیدی است و علت نام گذاری این ویروس می‌باشد [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 ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹، ذات‌الریه ناشی از یک دلیل مبهم در ووهان چین برای اولین بار به سازمان بهداشت جهانی (WHO) اعلام شد [۱]. بعداً این بیماری به نام بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) یا سندرم حاد تنفسی شدید کرونا ویروس 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 می‌دهد [۲]. این ویروس بین انسان‌ها قابل انتقال است و باعث همه‌گیری در سراسر جهان شده‌است، به‌صورتی که تعداد زیادی از کشورها مجبور به رعایت فاصله‌گذاری اجتماعی و قرنطینه شدند. فقدان درمان هدفمند در این بیماری همچنان یک مشکل است [۳، ۴].

داده‌های تفکیک‌شده بر اساس جنسیت در مقالات به‌طور غیرمعمول گزارش داده می‌شود و داده‌های فعلی مربوط به بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (SARS-CoV-2) و پیامدهای مرتبط با آن از این قاعده مستثنی نیستند [۵]. بهداشت جهانی (Global Health) داده‌های بین‌المللی را از کشورهای 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 به‌عنوان یک عامل خطر برای پیامدهای بدتر و افزایش مرگ و میر شناسایی کرده‌اند [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 [۱۶-۱۲].

مطالعات مختلف نشان دادند که آنزیم های-Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) و Transmembrane protease 2 serine 2 (TMPRSS2) ورود SARS-CoV-2 را به سلول‌های انسانی

جنیدی شاپور

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 می‌کند. 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 می‌شود و همچنین به پلاسمای در حال گردش می‌ریزد [۳۶-۳۴].

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 (AT2R)) را کاهش دهد که بر خلاف اثر فعال سازی آنژیوتانسین نوع ۱ (angiotensin type 1 receptor (AT1R)) التهاب و فیبروز بافتی را کاهش می‌دهد و ترمیم بافت را افزایش می‌دهد [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 در 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 به‌طور قابل توجهی افزایش نشان داده است. همچنین، بیماری مزمن انسداد ریوی (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) به‌عنوان 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 شایع‌تر است، بیان بالاتر ACE2 به دلیل این عامل خطر ممکن است تا حدی پیامدهای بیماری SARS-CoV-2 را توضیح دهد. به‌طور خلاصه در رابطه با ابتلای مردان به SARS-CoV-2، اگرچه مطالعات تفاوت‌های جنسی متناقض را در ارتباط با بیان ACE2 گزارش کرده اند، به نظر می‌رسد که به‌طور 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

در گونه‌های خفاش *Rhinolophus affinis* است [۲۷]. شناسایی حیوانات میزبان میانی موضوع تحقیقات بوده و ادعا می‌شود 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 به‌عنوان 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 ۹۶٪ 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 ذات‌الریه 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 قفسه‌سینه (Computed Tomography)، اکثر بیماران کدورت شیشه (Ground glass opacities) مانند در زمینه دو طرفه ریه‌ها نشان می‌دهند که بیانگر ذات‌الریه ناشی از SARS-CoV-2 می‌باشد [۳۱].

بیماری زایی کرونا ویروس

ویروس SARS-CoV-2، به‌عنوان 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 آلوئول 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 آلوئول‌ها سرایت کرده و (۳) باعث آسیب منتشره آلوئول می‌شود. این مورد با آدم آلوئول‌ها، نفوذ سلول‌های التهابی، سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای و تشکیل غشای هیالین مشخص و شناسایی شده است. با گذشت زمان، آسیب آلوئولار 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

تعداد لنفوسیت‌ها ارتباط معکوس دارد [۵۵، ۵۶]، یک متآنالیز از تفاوت میانگین در تعداد لنفوسیت‌های 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 می‌ماند [۵۸]. پاسخ ایمنی اختصاصی به طور کلی در زنانی که تولید آنتی‌بادی بالاتر و پاسخ‌های واکنش مؤثرتری دارند به خوبی شناخته شده است. زنان سالم به داشتن تعداد سلول‌های TCD4+ بیشتر، نسبت CD8+ : CD4+ بیشتر و افزایش تعداد سلول‌های T فعال، سلول‌های T کشته و سلول‌های B در مقایسه با مردان، که در نتیجه منجر به واکنش سریع سیستم ایمنی به حضور عوامل عفونی می‌شود، شناخته شده‌اند [۵۹-۶۲]. نقش استروئیدهای جنسی در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی توسط مطالعه‌ای تایید می‌شود که نشان می‌دهد تستوسترون یک اثر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دارد در حالی که استروژن ممکن است تقویت‌کننده یا سرکوب‌کننده سیستم ایمنی باشد [۶۳].

پاسخ ایمنی ذاتی

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ((NLR) neutrophil to lymphocyte ratio) یک نشانگر شناخته شده التهاب است و به نظر می‌رسد که منعکس کننده شدت SARS-CoV-2، به ویژه در میان بیماران بالای ۵۰ سال باشد. یک مطالعه گذشته‌نگر تک مرکزی نشان می‌دهد 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 می‌دهد. زنان ۵۰ ساله یا کمتر در مقایسه با مردان هم سن و در مقایسه با زنان مسن‌تر NLR بالاتری دارند. اثرات جنس و سن بر ارزش پیش‌آگهی NLR نیاز به بررسی بیشتر دارد [۶۴، ۶۵].

تفاوت‌های جنسی ممکن است پیامدهای مهمی برای اثربخشی درمان‌هایی داشته باشد که مسیرهای سیگنال‌دهی و بررسی خاصی را هدف قرار می‌دهند. به طور قابل توجه، گیرنده‌های شبه Toll (TLRs)، که اینترفرون نوع ۱ (IFN-I) را تنظیم می‌کنند، 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 کارآزمایی‌های بالینی برای بیماران SARS-CoV-2 است، بنابراین تحقیقات بیشتر برای پرداختن به تفاوت‌های جنسی

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 نمی‌رسد که بیان TMPRSS2 در بافت‌های غیر اختصاصی جنسی تفاوت قابل توجهی بین مردان و زنان داشته باشد. با این حال، تنها محرک شناخته شده رونویسی ژن TMPRSS2 آندروژن‌ها 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 می‌دهند. 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 نمی‌گیرند. با این حال، مطالعاتی که به طور مستقیم بیان TMPRSS2 را بر اساس جنسیت و پیامدهای SARS-CoV-2 مقایسه می‌کنند، هنوز انجام نشده است. بررسی‌های آینده بیان ACE2 و TMPRSS2 در بافت‌های مختلف و طبقه بندی بیشتر بر اساس جنسیت با توجه به شدت بیماری مورد نیاز است [۴۷، ۴۸].

نشانه‌های زیستی در ایمنی و التهاب

افزایش زود هنگام پروتئین واکنشگر (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 بیماری‌های همراه، در مقایسه با زنان مبتلا نسبت بالاتری دارد [۴۹، ۵۰]. از بین اینترلوکین‌های (IL) متعدد مرتبط با شدت SARS-CoV-2، مانند IL-6، IL-2، 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 می‌دهند. علاوه بر این، داده‌ها نشان می‌دهد که مردان مبتلا به SARS-CoV-2 بیان بیشتری از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی، از جمله CCL14، CCL23، IL-7 را نشان می‌دهند. [۵۱، ۵۲]. اینکه آیا تفاوت‌های جنسی-بیولوژیکی ارتباط بین CRP و اینترلوکین‌ها و پیامدهای SARS-CoV-2 را تغییر می‌دهد یا خیر، هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است [۵۳، ۵۴].

پاسخ ایمنی اکتسابی

لنفوسیت‌ها 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 می‌تواند با افزایش یا کاهش تعداد لنفوسیت‌ها همراه باشد در بیماری شدید، لنفوسیت‌ها به طور مداوم کاهش می‌یابند. اگرچه برخی از مطالعات SARS-CoV-2 نشان داده‌اند که جنسیت مرد با

جنیدی شاپور

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 [۷۹، ۸۰].

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 بستری 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، به‌ویژه 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 شده‌است که هر دو سیتوکین اخیر با تنظیم مثبت آنزیم‌های دخیل در سنتز آندروژن تخمدان، استروئیدوزن سلول‌های تکا را القا می‌کنند، در حالی که ACE2 به‌طور گسترده در تخمدان بیان می‌شود [۸۲].

شایان ذکر است، گیرنده آندروژن همچنین نقشی در ایمنی تطبیقی و ذاتی دارد، به‌ویژه 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].

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 یافته‌است، زمانی که سطح ویتامین D به‌طور 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

در مسیر اینترفرون ممکن است منجر به یک رویکرد درمانی هدفمند و وابسته به جنسیت شود [۶۹].

به‌طور مشخص، چندین ژن بر روی کروموزوم X قرار دارند که حاوی تعداد زیادی آلل مرتبط با پاسخ‌های 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 ژن‌ها مانند TLR7 ممکن است از خاموش شدن فرار کنند و در نتیجه به زنان یک برتری ایمونولوژیک نسبت به مردان بدهد [۷۰، ۷۱].

هورمون‌های جنسی، یائسگی، و درمان جایگزین با هورمون

تفاوت‌های جنسی که در طول چرخه زندگی ثابت هستند احتمالاً منشأ کروموزومی / ژنتیکی دارند، در حالی که آن‌هایی که با بلوغ رخ می‌دهند و سپس با افزایش سن محو می‌شوند حاکی از اثرات هورمونی هستند. استروئیدهای جنسی، از جمله تستوسترون، استروژن و پروژسترون به‌دلیل وجود توالی‌های پاسخ‌دهنده به هورمون‌های جنسی در ژن‌های مربوط به سیستم ایمنی، تنظیم‌کننده‌های قوی پاسخ‌های ایمنی و التهابی هستند. استروژن در دوران پیش از یائسگی دارای اثرات ضد التهابی است که با سطوح پایین‌تر IL-6، IL-8 و TNF- α همراه است [۷۲، ۷۳]. کاهش استروژن و اوفورکتومی (جراحی برداشت تخمدان) در موش‌های آلوده به SARS-CoV-2 منجر به پیش‌آگهی بدتری در مقایسه با موش‌های معمولی تولیدکننده استروژن شده‌است. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که التهاب در زنان در مقایسه با مردان سریع‌تر برطرف می‌شود و تصور می‌شود که این تفاوت‌ها به‌دلیل اثرات هورمونی بر آپوپتوز نوتروفیل و تولید مغز استخوان می‌باشد. در مجموع، مطالعات موجود شواهد قوی ارائه می‌دهند که استروژن پاسخ‌های ضد التهابی قابل توجهی را اعمال می‌کند، بنابراین نقش درمانی بالقوه هورمون درمانی را در زنان مسن نشان می‌دهد. به‌طور 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 مهمترین 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 درون‌ریز 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 لیپیدی و بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) همراه است [۷۶-۷۸].

کلی وجود دارد که مردان در برابر ابتلا به SARS-CoV-2 آسیب‌پذیرتر 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 به‌طور کامل درک نشده است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله مروری شامل تحقیقات اولیه با افراد انسانی، مداخلات تجربی، یا جمع‌آوری داده‌ها از افراد زنده نمی‌شود. به این ترتیب، تأیید اخلاقی برای این مطالعه قابل اعمال نبود. محتوای این بررسی بر اساس آثار منتشر شده قبلی است و نویسندگان استانداردهای اخلاقی ذکر شده در انتشارات ذکر شده را رعایت کرده‌اند. هیچ تضاد منافع یا نگرانی اخلاقی از روند بررسی ناشی نمی‌شود و اصول یکپارچگی تحصیلی در طول تهیه این مقاله حفظ شده است.

حامی مالی

این تحقیق بودجه خاصی برای طراحی، اجرا یا تکمیل آن دریافت نکرد. نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ گونه حمایت مالی، کمک هزینه یا کمک هزینه تحصیلی مربوط به تهیه این نسخه را دریافت نکرده‌اند.

مشارکت نویسندگان

هر نویسنده به‌طور قابل توجهی در (الف) مفهوم سازی یا طراحی، کسب و تفسیر داده‌ها برای مطالعه مشارکت داشته است. (ب) پیش‌نویس یا بازنگری انتقادی مقاله برای محتوای فکری مهم؛ و (ج) ارائه تأیید نهایی برای نسخه انتشار. همه نویسندگان متعهد شده‌اند که در قبال تمام جنبه‌های کار مسئولیت داشته باشند و از بررسی کامل و حل هر گونه سؤال در مورد صحت یا یکپارچگی اطمینان حاصل کنند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی را اعلام نمی‌کنند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مایلند از همه کسانی که در انجام این مطالعه کمک کردند تشکر کنند.

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. در واقع، 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 به‌طور یکنسان سازگار نیستند. یک مثال قابل توجه پاسخ ایمنی است: اگرچه زنان به‌طور کلی پاسخ ایمنی قوی‌تری دارند، مردان احتمال بیشتری برای ایجاد طوفان سیتوکینی 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.

به‌طور خلاصه، اگرچه بین مطالعات تفاوت‌هایی وجود دارد، اما یک توافق

References

- [1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-3. [[10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)] [PMID]
- [2] 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 Mar 1;38(1):1-9. [[10.12932/AP-200220-0772](https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772)] [PMID]
- [3] Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*. 2020 Jun 1;215:108427. [[10.1016/j.clim.2020.108427](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427)] [PMID]
- [4] 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 Research International*. 2021 Jan 22;2021. [[10.1155/2021/8870425](https://doi.org/10.1155/2021/8870425)] [PMID]
- [5] Bhopal R. Covid-19 worldwide: we need precise data by age group and sex urgently. *Bmj*. 2020 Apr 3;369. [[10.1136/bmj.m1366](https://doi.org/10.1136/bmj.m1366)] [PMID]
- [6] Ahmed SB, Dumanski SM. Sex, gender and COVID-19: a call to action. *Canadian Journal of Public Health*. 2020 Dec;111:980-3. [[10.17269/s41997-020-00417-z](https://doi.org/10.17269/s41997-020-00417-z)] [PMID]
- [7] 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 Jul 28;71(15):863-5. [[10.1093/cid/ciaa354](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354)] [PMID]
- [8] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. [[10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)] [PMID]
- [9] Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health*. 2020:152. [[10.3389/fpubh.2020.00152](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152)] [PMID]
- [10] Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, Abbafati C, Abera SF, Abraham B, Abyu GY, Adebisi AO. 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 May 13;389(10082):1885-906. [[10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)] [PMID]
- [11] Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SR, Tymeson HD, Venkateswaran V, Tapp AD, Forouzanfar MH, Salama JS, Abate KH. 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 Sep 22;392(10152):1015-35. [[10.1016/S2215-0366\(18\)30337-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30337-7)] [PMID]
- [12] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020 Apr 28;323(16):1574-81. [[10.1001/jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)] [PMID]
- [13] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. [[10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)] [PMID]
- [14] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 18;382(25):e102. [[10.1056/NEJMoa2007621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621)] [PMID]
- [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 Mar 1;2(2):e000298. [[10.1136/bmjgh-2017-000298](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000298)] [PMID]
- [16] Ataei A, Derakhshan MM, Razmjooie M, Zare F, Amiresmaeili H, Salehi N, Namakkoobi N, Mirhosseini H, Karim B, Irvani S. Androgens' role in severity and mortality rates of COVID-19. *Hormone and Metabolic Research*. 2022 Nov 21. [[10.1055/a-1954-5605](https://doi.org/10.1055/a-1954-5605)] [PMID]
- [17] Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, Maeda K, Kawase M, Asanuma H, Tomita Y, Takayama I. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. *Nature Communications*. 2022 Oct 15;13(1):6100. [[10.1038/s41467-022-33911-8](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33911-8)] [PMID]
- [18] Deng Q, ur Rasool R, Russell RM, Natesan R, Asangani IA. Targeting androgen regulation of TMPRSS2 and ACE2 as a therapeutic strategy to combat COVID-19. *IScience*. 2021 Mar 19;24(3). [[10.1016/j.isci.2021.102254](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102254)] [PMID]
- [19] Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022 Jan 1;163(1):bqab203. [[10.1210/endo/bqab203](https://doi.org/10.1210/endo/bqab203)] [PMID]
- [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 Apr 9;9(4):920. [[10.3390/cells9040920](https://doi.org/10.3390/cells9040920)] [PMID]
- [21] Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Vacca A, Racanelli V. COVID-19 and the endocrine system: a comprehensive review on the theme. *Journal of clinical medicine*. 2021 Jun 29;10(13):2920. [[10.3390/jcm10132920](https://doi.org/10.3390/jcm10132920)] [PMID]
- [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 Jul;20(7):442-7. [[10.1038/s41577-020-0348-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8)] [PMID]
- [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. [[Link](#)]
- [24] Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2008 Sep;8(9):737-44. [[10.1038/nri2394](https://doi.org/10.1038/nri2394)] [PMID]
- [25] Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Hormones and behavior*. 2017 Feb 1;88:95-105. [[10.1016/j.yhbeh.2016.11.017](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.017)] [PMID]
- [26] Jawetz E, Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology. (No

- Title). 1991. [Link]
- [27] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020 Mar;579(7798):270-3. [10.1038/s41586-020-2012-7] [PMID]
- [28] Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. 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 May 21;526(1):165-9. [10.1016/j.bbrc.2020.03.047] [PMID]
- [29] Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, Khattri J, Asano JK, Barber SA, Chan SY, Cloutier A. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1399-404. [10.1126/science.1085953] [PMID]
- [30] Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. [10.1056/NEJMoa1211721] [PMID]
- [31] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. [10.1016/S0140-6736(20)30183-5] [PMID]
- [32] Peiris JSM. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*. 2003;361:1767-72. [10.1016/S0140-6736(03)13412-5] [PMID]
- [33] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, Yung MY, Leung CB, To KF, Lui SF. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*. 2003 May 15;348(20):1986-94. [10.1056/NEJMoa030685] [PMID]
- [34] Santema BT, Ouwkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *The Lancet*. 2019 Oct 5;394(10205):1254-63. [10.1016/S0140-6736(19)31792-1] [PMID]
- [35] Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, Aguirre M, Gauthier L, Fleharty M, Kirby A, Cummings BB. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017 Oct 12;550(7675):244-8. [10.1038/nature24265] [PMID]
- [36] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. 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 May 8;126(10):1456-74. [10.1161/CIRCRESAHA.120.317015] [PMID]
- [37] Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, Bornfleth P, Kutschka I, Gardemann A, Isermann B, Goette A. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Experimental Biology and Medicine*. 2017 Aug;242(14):1412-23. [10.1177/1535370217718808] [PMID]
- [38] Baughn LB, Sharma N, Elhaik E, Sekulic A, Bryce AH, Fonseca R. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection. *In Mayo Clinic Proceedings* 2020 Sep 1 (Vol. 95, No. 9, pp. 1989-1999). Elsevier. [10.1016/j.mayocp.2020.06.018] [PMID]
- [39] Wei X, Xiao YT, Wang J, Chen R, Zhang W, Yang Y, Lv D, Qin C, Gu D, Zhang B, Chen W. 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:2003.13547*. 2020 Mar 30. [Link]
- [40] Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*. 2020 Apr 1;9(02):23-9. [10.1186/s40249-020-00662-x] [PMID]
- [41] Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *MedRxiv*. 2020 Feb 11:2020-02. [Link]
- [42] Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, Dorscheid DR, Sin DD. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020 May 1;55(5). [10.1183/13993003.00688-2020] [PMID]
- [43] 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 May 21;21(10):3627. [10.3390/ijms21103627] [PMID]
- [44] Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, Morrissey C, Corey E, Montgomery B, Mostaghel E, Clegg N. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer discovery*. 2014 Nov 1;4(11):1310-25. [10.1158/2159-8290.CD-13-1010] [PMID]
- [45] Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, Moreno-Arrones OM, Jiménez-Gómez N, González-Cantero A, Pascual PF, Segurado-Miravalles G. Androgenetic Alopecia Present in the Majority of Hospitalized COVID-19 Patients—the “Gabrin sign”. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. [10.1016/j.jaad.2020.05.079] [PMID]
- [46] Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Ragazzi E, Prayer-Galetti T. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N=4532). *Annals of Oncology*. 2020 Aug 1;31(8):1040-5. [10.1016/j.annonc.2020.04.479] [PMID]
- [47] 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 (albania NY)*. 2020 Jun 6;12(11):10087. [10.18632/aging.103415] [PMID]
- [48] Cheng Z, Zhou J, To KK, Chu H, Li C, Wang D, Yang D, Zheng S, Hao K, Bossé Y, Obeidat ME. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A (H1N1) influenza and A (H7N9) influenza. *The Journal of infectious diseases*. 2015 Oct 15;212(8):1214-21. [10.1093/infdis/jiv246] [PMID]
- [49] 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 Aug 1;254:117788. [10.1016/j.lfs.2020.117788] [PMID]

- [50] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *bmj*. 2020 May 22;369. [[10.1136/bmj.m1966](#)] [PMID]
- [51] Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jul 1;96:467-74. [[10.1016/j.ijid.2020.05.055](#)] [PMID]
- [52] Chen G, Wu Di, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*. 2020 May 1;130(5):2620-9. [[10.1172/JCI137244](#)] [PMID]
- [53] Ejrnaes M, Filippi CM, Martinic MM, Ling EM, Togher LM, Crotty S, von Herrath MG. Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade. *The Journal of experimental medicine*. 2006 Oct 30;203(11):2461-72. [[10.1084/jem.20061462](#)] [PMID]
- [54] 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. [[10.1038/nm1492](#)] [PMID]
- [55] 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. *International immunopharmacology*. 2020 Jul 1;84:106519. [[10.1016/j.intimp.2020.106519](#)] [PMID]
- [56] Zeng F, Li L, Zeng J, Deng Y, Huang H, Chen B, Deng G. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test. *Pol Arch Intern Med*. 2020 May 29;130(5):400-6. [[10.20452/pamw.15331](#)] [PMID]
- [57] Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *Journal of intensive care*. 2020 Dec;8:1-0. [[10.1186/s40560-020-00453-4](#)] [PMID]
- [58] Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, Hu G, Wang Z, Zheng F, Wang L. 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 Oct;92(10):2050-4. [[10.1002/jmv.25989](#)] [PMID]
- [59] Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016 Oct;16(10):626-38. [[10.1038/nri.2016.90](#)] [PMID]
- [60] 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 Oct;9:299-308. [[10.1007/s10522-008-9138-6](#)] [PMID]
- [61] 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 Oct 1;62(10):397. [PMID]
- [62] 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 May 1;65(5):476-85. [[10.1016/j.humimm.2004.02.021](#)] [PMID]
- [63] Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Frontiers in immunology*. 2018 Aug 27;9:1931. [[10.3389/fimmu.2018.01931](#)] [PMID]
- [64] Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J, Xu Y, Song R, Song M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv*. 2020 Jan 1. [[10.1186/s12967-020-02374-0](#)] [PMID]
- [65] Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, Deng Y, Wang H, Chen R, Yu Z, Li Y. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study. *Journal of medical virology*. 2020 Nov;92(11):2573-81. [[10.1002/jmv.26061](#)] [PMID]
- [66] Müller U, Steinhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM, Aguet M. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science*. 1994 Jun 24;264(5167):1918-21. [[10.1126/science.8009221](#)] [PMID]
- [67] 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 Nov 24;118(22):5918-27. [[10.1182/blood-2011-03-340281](#)] [PMID]
- [68] Webb K, Peckham H, Radziszewska A, Menon M, Oliveri P, Simpson F, Deakin CT, Lee S, Ciurtin C, Butler G, Wedderburn LR. 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 Jan 15;9:3167. [[10.1182/blood-2011-03-340281](#)] [PMID]
- [69] 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 Aug 15;177(4):2088-96. [[10.4049/jimmunol.177.4.2088](#)] [PMID]
- [70] Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nature Reviews Immunology*. 2010 Aug;10(8):594-604. [Link]
- [71] 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 Apr 5;113(14):E2029-38. [[10.1073/pnas.1520113113](#)] [PMID]
- [72] Gaskins AJ, Wilchesky M, Mumford SL, Whitcomb BW, Browne RW, Wactawski-Wende J, Perkins NJ, Schisterman EF. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *American journal of epidemiology*. 2012 Mar 1;175(5):423-31. [[10.1093/aje/kwr343](#)] [PMID]
- [73] 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 May 15;198(10):4046-53. [[10.4049/jimmunol.1601896](#)] [PMID]
- [74] 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 Mar 15;95(6):2059-67. [PMID]
- [75] Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, Sheridan-Pereira M, Fitzpatrick JM, Webb DW, Watson RW. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2653-9. [10.1182/blood-2003-02-0649] [PMID]
- [76] 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. [Link]
- [77] Kyrou I, Randeve HS, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert MO. Clinical problems caused by obesity. [Link]
- [78] Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*. 2012 Oct 1;33(5):812-41. [10.1210/er.2012-1003] [PMID]
- [79] Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020 Jul;108:154224. [10.1016/j.metabol.2020.154224] [PMID]
- [80] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. [10.1016/S0140-6736(20)30628-0] [PMID]
- [81] 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 Dec;16(1):1-3. [10.1186/s12863-015-0165-4] [PMID]
- [82] Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction*. 2020 Jun;26(6):367-73. [10.1093/molehr/gaaa030] [PMID]
- [83] Fagone P, Ciarleo R, Lombardo SD, Iacobello C, Palermo CI, Shoenfeld Y, Bendtzen K, Bramanti P, Nicoletti F. 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 Jul 1;19(7):102571. [10.1016/j.autrev.2020.102571] [PMID]
- [84] Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020 Oct;36(7):e33213321. [10.1002/dmrr.3321] [PMID]
- [85] Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19?. *Clinical Medicine*. 2020 Jul;20(4):e107. [10.7861/clinmed.2020-0301] [PMID]
- [86] Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Jani BD, Welsh P, Mair FS, Gray SR, O'Donnell CA. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Jul 1;14(4):561-5. [10.1016/j.dsx.2020.04.050] [PMID]
- [87] Alhassan Mohammed H, Mirshafiey A, Vahedi H, Hemmasi G, Moussavi Nasl Khameneh A, Parastouei K, Saboor-Yaraghi AA. Immunoregulation of inflammatory and inhibitory cytokines by vitamin D 3 in patients with inflammatory bowel diseases. *Scandinavian journal of immunology*. 2017 Jun;85(6):386-94. [10.1111/sji.12547] [PMID]
- [88] 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 Dec;5(1):1-9. [10.1186/1476-9255-5-10] [PMID]
- [89] Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019 Oct 24;9(11):649. [10.3390/biom9110649] [PMID]