

Mashhad University of
Medical Sciences

Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهشی و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد*Review Article*

Sex and gender differences in COVID-19 cardiovascular complication: a narrative review

Saeed Eftekharnasab¹ , Vahid Hajali^{2*}

1. Nursing Student, Student Research Committee of Quchan, Mashhad University of Medical

2. Assistant Professor, Quchan School of Nursing, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding author: hajaliv@mums.ac.ir

Received: 11 December 2023; Revised: 24 February 2024; Accepted: 30 June 2024

Abstract

Background and Aims: COVID-19 infection primarily leads to respiratory failure in severe cases, though; cardiovascular complications also account for a high percentage of mortality. The present study reviews the sex and gender differences in COVID-19 cardiovascular complications.

Materials and Methods: In this narrative study, the English and Persian papers from PubMed, Scopus, and Google Scholar from 2019 to 2023 were reviewed. The used keywords were COVID-19, coronavirus, sex differences, gender, and cardiovascular disorders. 180 papers were found in total and 62 papers were selected finally.

Results: COVID-19 infection leads to many cardiovascular complications such as acute myocardial injuries, myocarditis, stress cardiomyopathy, etc... It seems that differences in cardiovascular status in health and disease between two sexes are among the most important factors involved in different severity and mortality of covid-19. Different sociocultural situations of men and women as well as distinctive factors such as pregnancy, parturition, and lactation could also be effective in the susceptibility of women.

Conclusion: A comprehensive understanding of different cardiovascular outcomes and pathologic responses between males and females could have a fundamental role in promoting and designing customized strategies in clinical evaluation, prevention, and treatment for each sex.

Keywords

COVID-19, coronavirus, sex differences, cardiovascular diseases, gender

Cite this article as: Eftekharnasab S. Sex and gender differences in COVID-19 cardiovascular complication: a narrative review. Navid No, 2024; 27(90): 34-50. <https://doi.org/10.22038/nnj.2024.76807.1426>

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2024 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license

[\(http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\)](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Publisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.





Mashhad University of
Medical Sciences

نوید نو

Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهش و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقاله مروری

تفاوت های جنسی در پیامدهای قلبی - عروقی ابتلا به کووید-۱۹: مرور روایتی

سعید افتخار نسب^۱، وحید حاج علی^{۲*}

۱. دانشجوی پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پرستاری قوچان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲. استادیار، دانشکده پرستاری قوچان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

پست الکترونیک نویسنده مسئول: hajaliv@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۰، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۱۲/۰۵، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۰

چکیده

مقدمه و هدف: عفونت کووید-۱۹ بطور عمده منجر به نارسایی تنفسی در موارد شدید می شود، با اینحال آسیب های قلبی - عروقی نیز مسئول درصد بالایی از موارد مرگ و میر بیماری به حساب می آید. این مقاله به مرور تفاوت های جنسی در پیامدهای قلبی - عروقی ابتلا به کووید-۱۹ می پردازد.

مواد و روش ها: در این مرور روایتی مقالات منتشر شده فارسی و انگلیسی در پایگاه های معتبر علمی شامل PubMed, Scopus, Google scholar با کلید واژه های کووید-۱۹، کرونا ویروس، تفاوت های جنسی، جنسیت، بیماری های قلبی - عروقی و معادل انگلیسی آنها از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳ مورد جستجو قرار گرفت. از مجموع ۱۸۰ مقاله جستجو شده ۶۲ مقاله انتخاب شد.

یافته ها: عفونت کووید-۱۹ منجر به درگیری های قلبی - عروقی متعدد مثل آسیب های حاد میوکارد، میوکاردیت، کاردیومیوپاتی استرسی و غیره می شود. بنظر می رسد که تفاوت در وضعیت قلبی - عروقی در حالت سلامت و بیماری بین دو جنس می تواند یکی از فاکتورهای مهم دخیل در تفاوت شدت و مرگ و میر ناشی از کووید باشد. ویژگی های اجتماعی - فرهنگی متفاوت بین زن و مرد و همچنین موقعیت های منحصر به زنان از قبیل حاملگی، زایمان و شیردهی نیز می توانند بر آسیب پذیری زنان تاثیر مهمی داشته باشند.

نتیجه گیری: آگاهی و شناخت بهتر از پیامدهای قلبی - عروقی و پاسخ های پاتولوژیک متفاوت ناشی از بیماری کووید بین دو جنس می تواند نقش مهمی در پیشبرد و طراحی استراتژی های مناسب هر جنس در پیشگیری، ارزیابی بالینی و درمان داشته باشد.

کلمات کلیدی

کووید-۱۹، کرونا ویروس، تفاوت های جنسی، بیماری های قلبی - عروقی، جنسیت

مقدمه

یکی از سرنخ های بالقوه در شناخت دقیق تر ماهیت بیماری کووید-۱۹، غلبه چشمگیر مرگ و میر کلی ناشی از عفونت های SARS-CoV-2 در جنس مذکر است. بویژه اینکه جنس یک فاکتور کلیدی در آسیب پذیری و پیامدهای عمومی و مخصوصا پیامد های قلبی- عروقی بیماری محسوب می شود که اغلب نشان دهنده شیوع و مرگ و میر بیشتر در مردان می باشد (۶). تفاوت های روانی، اجتماعی و رفتاری بین زن و مرد می تواند نقش مهمی در مواجهه با SARS-CoV-2، وجود فاکتورهای همراه مثل سیگار کشیدن، شروع درمان، قبول بیماری و نهایتا مرگ و میر داشته باشد (۷). بعنوان مثال شواهد حاکی از آنست که مردان مسن (۸۱-۶۵) در مقایسه با زنان مسن تغییر رفتار کمتری در رابطه با کنترل عفونت کووید مثل پوشیدن ماسک نشان می دهند (۸).

در وسیع ترین مطالعه ای که تا به حال در زمینه کرونا بر روی ۱۷ میلیون نفر در بریتانیا انجام شده مشخص شده است که مردان ۵۹ درصد بیشتر از زنان خطر مرگ را دارا می باشند (۲). همچنین نتایج حاصل از مطالعه بیماران پنج کشور اروپایی فرانسه، ایتالیا، اسپانیا، سوئیس و آلمان نشان دهنده بستری ۵۰ درصدی بیشتر مردان نسبت به زنان در بخش های مراقبت های ویژه (ICU) و همچنین نسبت مرگ و میر بیشتر مردان است که تفاوت بین دو جنس را برجسته تر می کند (۹). از یک سو بیماران مرد خطر بیشتری از عواقب وخیم تر و مرگ و میر بیشتری نسبت به بیماران زن نشان می دهند اما از سوی دیگر شرایط منحصر به فرد زنان مانند حاملگی، تولد و شیردادن ممکن است آنها را آسیب پذیر تر کند (۱۰). این افزایش مرگ و میر برای مردان در همه گروه های سنی دیده می شود. با ادغام داده های حاصل از ۲۲۷۲۱۹ موارد مبتلا به کووید-۱۹ می توان بیشترین میزان موارد مرگ و میر را به مردان میان سال نسبت داد. بنابراین این گزارش به وضوح عدم تعادل در شدت و میزان بستری و مرگ و میر را در مردان نسبت به زنان نشان می دهد. در مجموع جنس مرد به عنوان یک عامل خطر قوی برای افزایش میزان مرگ و میر در کنار

در دسامبر سال ۲۰۱۹ شیوع یک نوع پنومونی توسط کرونا ویروس جدید در ووهان، هوبی و سپس انتشار سریع آن در تمام چین خطر وقوع یک پاندمی را هشدار می داد. پس از شناسایی و جداسازی ویروس، عامل پاتوژن این نوع پنومونی کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ نامیده شد و سپس سازمان بهداشت جهانی (WHO) به طور رسمی آن را سندرم تنفسی حاد شدید کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) نام گذاری کرد (۱). کرونا ویروس ها خانواده بزرگی از ویروس های شناخته شده اند که عامل بیماری هایی از یک سرماخوردگی معمولی تا بیماری های شدید تری مانند سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) و سندرم حاد تنفسی شدید (SARS) را در بر می گیرند. با گسترش در سراسر جهان این بیماری تبدیل به یک پاندمی جهانی شده است که پیامدهای سوء بی شماری بر بسیاری از جنبه های زندگی انسان ها مانند سلامتی، اجتماع و اقتصاد به همراه داشته است. آلودگی سارس کووید-۱۹ بواسطه باند شدن پپتیداز انسانی *angiotensin-converting-enzyme* (ACE-2) با پروتئین های *Spike* سطحی ویروس به دنبال فعال شدن پروتئین *Spike* توسط *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS 2) ایجاد می شود شکل ۱ (۲).

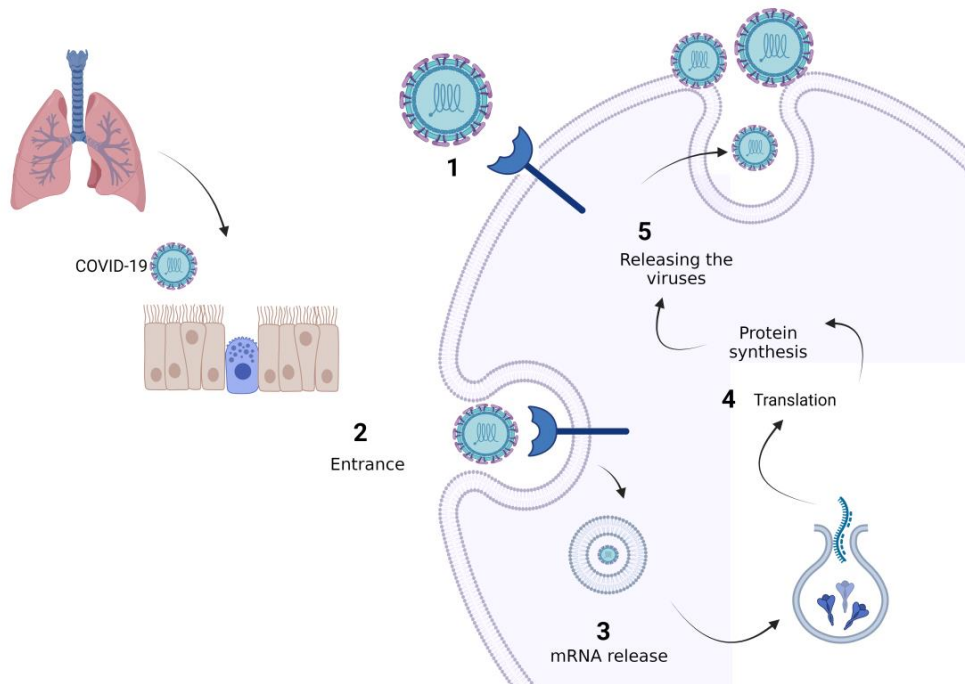
از علائم بالینی رایج کووید-۱۹ می توان به تب، سرفه، دیس پنه، درد عضلانی، اسهال، کاهش حس چشایی، بویایی و خستگی اشاره کرد که در اغلب بیماران مشاهده می شوند (۳). هر چند سیستم تنفسی بیشترین آسیب را به خود اختصاص می دهد و عامل اصلی مرگ و میر ناشی از کووید است اما جامعه بهداشت و درمان و اساسا دانشمندان نباید عوارض قلبی عروقی آن را نادیده بگیرند (۴). ضمن اینکه گزارش شده است که آسیب های میوکارد، آریتمی های قلبی و اختلالات میکرووسکولار و ترومبوز نقش مهمی در مرگ و میر بیماران کووید دارد (۵).

و سکتة ایسکیمیک قلبی حتی پس از تعدیل عوامل مخدوش کننده بالینی باز هم در مردان بیشتر است (۱۳). CVD یکی از مهمترین بیماری های زمینه ای است که می تواند بر پیش آگهی کووید-۱۹ تاثیر بگذارد. علاوه بر این بسیاری از عوامل موثر بر CVD در بیماران کووید نیز مشاهده می شود که می توانند بر میزان مرگ و میر ناشی از کووید تاثیر گذار باشند (۱۴).

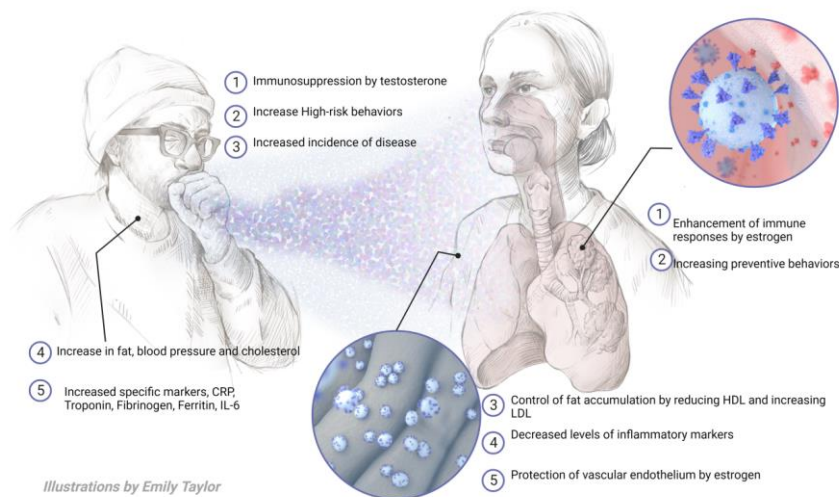
یکی از دلایلی که منجر به تفاوت های جنسی در پیشرفت و مرگ و میر کووید-۱۹ شده است به احتمال زیاد بیماری های قلبی-عروقی زمینه ای یا بدنبال ابتلا به کووید ۱۹ است (۱۵). آگاهی و شناخت بهتر از تفاوت در پیامدهای قلبی-عروقی و پاسخ های پاتولوژیک متفاوت ناشی از کووید بین دو جنس می تواند نقش مهمی در تشخیص بهتر بیماری و اتخاذ تدابیر درمانی موثرتر برای هر جنس داشته باشد. لذا هدف از مطالعه حاضر مرور تفاوت های جنسی در پیامدهای قلبی-عروقی در این بیماران با اشاره به برخی از ویژگی های رفتاری و زیستی در دو جنس می باشد.

سایر عوامل مانند ناکارآمدی سیستم ایمنی، سن و بیماری های همراه از جمله بیماری های قلبی عروقی مطرح می شود (۶). در واقع تفاوت های جنسی در کووید-۱۹ را می توان نتیجه یک تعامل پیچیده بین تاثیرات زیستی و اجتماعی دانست که بیماری های قلبی-عروقی زمینه ای (preexisting) از جمله آنهاست شکل ۲ (۱۱).

بیماری های قلبی-عروقی (CVDs) یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان هستند. با وجود اینکه زنان معمولا میزان شیوع کمتری از CVD را نشان می دهند ولی شواهد بالینی فراوانی وجود دارد که حاکی از میزان بالاتر مرگ و میر و پیش آگهی ضعیف تر متعاقب یک حمله قلبی-عروقی حاد در زنان است (۲). به نظر می رسد زنان قبل از یائسگی در برابر CVD محافظت می شوند در حالی که بعد از یائسگی در مقایسه با مردان خطر یکسانی را در ابتلا به CVD دارند (۱۲). اگرچه بیماری های زمینه ای CVD در مردان بیشتر است اما پس از تعدیل این موارد باز هم مردان افزایش مرگ و میر قابل ملاحظه ای را نسبت به زنان نشان می دهند. علاوه بر این، خطر آسیب میوکارد



شکل ۱. نحوه ورود و تکثیر ویروس کووید-۱۹ در سلول های بدن

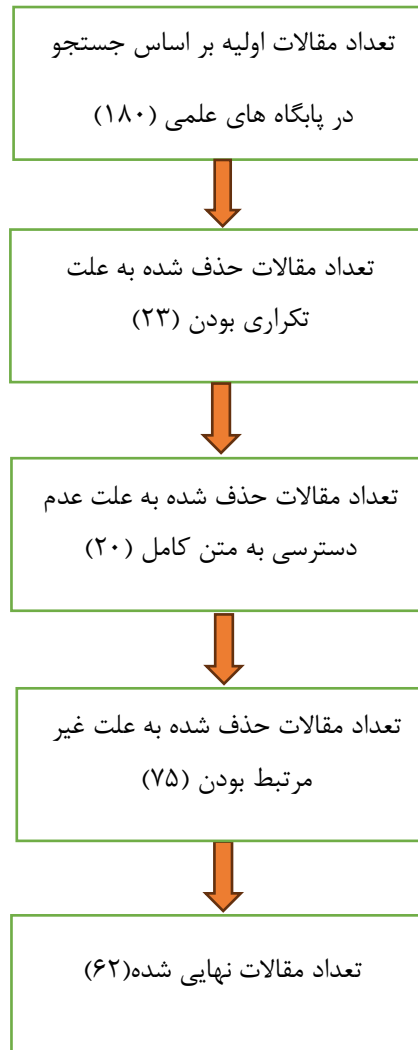


شکل ۲. فاکتورهای احتمالی موثر بر تفاوت در ابتلا و شدت بیماری کووید-۱۹ در مردان و زنان. تفاوت در پاسخ های سیستم ایمنی، رفتار، میزان چربی و مارکرهای التهابی از جمله این عوامل هستند.

دست آمده بود. در جستجوی اولیه ۱۸۰ مقاله یافت شد که با بررسی چکیده ها تعداد ۲۳ مقاله به علت تکراری بودن محتوا حذف شدند و در مراحل بعدی تعداد ۲۰ مقاله به علت عدم دسترسی به متن کامل و همچنین تعداد ۷۵ مقاله به علت غیر مرتبط بودن با هدف پژوهش خارج شدند که در نهایت تعداد ۶۲ مقاله با هدف مورد مطالعه ارتباط بیشتری داشتند انتخاب و وارد مطالعه شدند.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری روایتی از مقالات فارسی و انگلیسی زبان منتشر شده از ابتدای سال ۲۰۱۹ تا انتهای سال ۲۰۲۳ می باشد که از کلید واژه های کووید-۱۹، کرونا ویروس، تفاوت های جنسی، جنسیت، بیماری های قلبی-عروقی و معادل انگلیسی آنها (COVID-19, Coronavirus, sex differences, gender, cardiovascular diseases) در پایگاه های معتبر علمی شامل PubMed, Scopus, Google scholar استفاده شده است. معیار های ورود شامل مقالات اصیل، مروری، کارآزمایی بالینی و پژوهش هایی که جمعیت مورد مطالعه آنها اولاً در طول بحران همه گیری کووید-۱۹ مورد مطالعه قرار گرفتند و ثانیاً مطالعه بر روی هر دو جنس بودند، انتخاب شدند. جهت اطمینان از فرآیند صورت گرفته هر دو نویسنده به طور مستقل جستجوی مقالات را انجام دادند. بخش هایی که در زمان مطالعه هر مقاله مورد توجه قرار گرفته شد، شامل نویسندگان و تاریخ انتشار، افراد و بیماران مورد مطالعه در هر دو جنس، مداخله و نتایج به



شکل ۳: فلو چارت جستجوی مقالات

به کووید-۱۹ بواسطه تفاوت در بروز پیامد های نامطلوب و کشنده نشان می دهند (۱۶). بیماران مرد نسبت به پاتولوژی بیماری کووید-۱۹ آسیب پذیرتر هستند که این با تعداد بیشتر موارد بستری در ICU و مرگ و میر دو برابری مردان در مقایسه با زنان مشخص می شود. یکی از مهمترین دلایل موثر تفاوت های جنسی در میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از کووید می تواند بیماری های قلبی- عروقی قلبی زمینه ای (pre-existing) و یا متعاقب ابتلا به عفونت کووید باشد. تفاوت های جنسی در ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی مرتبط با کووید-۱۹ از اهمیت اساسی برخوردار است زیرا تنها با در نظر گرفتن پیچیدگی های بیولوژیکی و فاکتورهای روانی- اجتماعی بین دو جنس است

یافته ها

۱-۳ فاکتورهای جنسی و جنسیتی در بیماری های

قلبی- عروقی مرتبط با کووید- ۱۹

علاوه بر عامل سن که یک فاکتور واضح در پیچیدگی مراقبت از بیماران کووید-۱۹ در نظر گرفته می شود، حضور بیماری های زمینه ای مختلف مانند بیماری های قلبی- عروقی، ریوی، آندوکرینی و سیستم ایمنی نیز امکان طبقه بندی مبتلایان از نظر خطر بیماری و شدت مرگ و میر را بویژه در گروه های زیر ۸۰ سال فراهم می کند. مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی اهمیت تاثیر جمعی تفاوت های جنسی، جنسیت و فاکتورهای فرهنگی را بر آسیب پذیری

های مختلف مانند بیماری های انسدادی عروق کرونر، سکتته، تنگی کاروتید و هایپرتروفی در مردان بواسطه تفاوت های جنسیتی در تاثیر عوامل خطر کلاسیک موثر بر CVD شایع تر است. بویژه اینکه فاکتورهای خطر اصلی مثل سنین بالا، فشار خون، چاقی، و کلسترول بالا در مردان (علیرغم اهمیت بیشتر به رژیم غذایی سالم تر و خدمات مراقبتی) ارتباط مثبت قویتری با بیماری های قلبی عروقی نسبت به زنان برقرار می کند (۱۸ و ۱۹).

۳-۱-۱- تفاوت های جنسی در آترواسکلروز

یکی از ریسک فاکتورهای مهم حوادث قلبی پیشرفت مداوم آترواسکلروزیس است که شیوع آن در مردان بیشتر است در صورتیکه استروژن در زنان نقش محافظت از عروق را بواسطه جلوگیری از اختلال عملکرد سلول های اندوتلیال عروق و کنترل تجمع چربی در قلب از طریق کاهش سطوح LDL و افزایش سطوح HDL پلاسما اعمال می کند. اثرات ثبت شده از استروژن در دهه های گذشته می تواند به خوبی توضیح دهنده این سوال باشد که چرا زنان در سنین قبل از یائسگی میزان کمتری از ابتلا به کووید-۱۹ را نشان می دهند. در این زمینه بسیاری از مطالعات متقابل تاثیر نامطلوب تستوسترون بر مسیرهای مولکولی و مکانیسم های اپی ژنتیک درگیر در التهاب قلبی، تشکیل پلاک های آترواسکلروتیک، تجمع پلاکتی، ریتمیسیته قلب و هایپرتروفی قلبی را اثبات کرده اند. در حالی که هورمون های زنانه بواسطه کاهش فیبروز قلب، کاهش هایپرتروفی، مبارزه با آپیتوز سلول های میوکار قلب و در نهایت تنظیم پاسخ های التهابی به آسیب های قلبی، اثرات حفاظتی بر سیستم قلبی-عروقی دارند (۶). بنابراین تعجب آور نیست که کاهش استروژن در سنین پس از یائسگی زنان را مستعد پاتولوژی های شدیدتری از بیماری های قلبی-عروقی می کند که نتیجه آن احتمال بیشتر ابتلا به فرم های شدیدتر کووید در مقایسه با زنان در سنین باروری و مردان همسن است. با این حال زنان مرگ و میر کمتری را در کووید-۱۹ نشان می دهند و این ممکن است تا اندازه ای به مکانیزم

که پزشکان و محققان را قادر به شناسایی راهکارهای موثر جهت کاهش علائم SARS-COV-2 و اجرای اقدامات تشخیصی-درمانی کافی و بموقع می کند.

۳-۱-۱- بیماری های قلبی-عروقی زمینه ای و ریسک فاکتور ها

نقش بیماری های قلبی زمینه ای در افزایش شانس ابتلا به عفونت کووید به درستی مشخص نیست. با این حال تاثیر منفی آنها بر طول مدت و شدت بیماری با قطعیت به اثبات رسیده است. بویژه اینکه هم بیماران دارای ریسک فاکتورهای قلبی کلاسیک مثل دیابت، فشار خون، چاقی و سنین بالا و هم بیماران مبتلای قطعی به CVD هر دو جز مهمی از جمعیت در معرض خطر عفونت کووید را از نظر مدت و شدت بیماری تشکیل می دهند. بیماری های قلبی-عروقی مزمن مانند نارسایی قلبی به طور قابل توجهی خطر ابتلا به عفونت های ریوی و آنفلانزا را احتمالاً بواسطه کاهش پاسخ های ایمنی در این بیماران افزایش می دهد. بسیاری از بیماری های قلبی-عروقی و ریسک فاکتورهای همراه تفاوت های زیادی در شیوع بین زن و مرد نشان می دهند که این تفاوت ها نه تنها بواسطه فاکتورهای بیولوژیک (کروموزوم ها و هورمون های جنسی و پاسخ های ایمنولوژیک) میانجگری می شود بلکه فاکتورهای فرهنگی و سبک زندگی نیز (سیگار و الکل) نقش مهمی ایفا می کنند. بنابراین نقش جنسیت در پاتولوژی بیماران قلبی احتمالاً بتواند تفاوت های گزارش شده در پیامد های وخیم تر و افزایش قدرت کشندگی را در بیماران کرونایی مرد در مقایسه با زنان توضیح دهد. مردان در ابتلا به بیماری های CVD خطر بیشتری را نسبت به زنان هم سن و زنان قبل از سن یائسگی، نشان می دهند (۱۷). این حقیقت منجر به سهم نامتجانس مردان از خطرات شدید کووید-۱۹ ناشی از بیماری های قلبی زمینه ای می شود. افزایش ابتلا به بیماری های CVD در مردان مولتی فاکتوریال است و به متغیر های زیستی مثل هورمون های جنسی، گیرنده های آن ها و کروموزوم های جنسی نسبت داده می شود. CVD

زنان ۱۷/۲ درصد، در ایالات متحده مردان ۱۷/۵ درصد و زنان ۱۳/۵ درصد گزارش شده است. مردان آمار بالاتری از بیمارهای همراه CVD از قبیل دیابت، اختلالات شریان کرونری و عادت به سیگار کشیدن نشان می دهند (۹). سیگار عامل خطر بزرگتری برای اولین سکتته های قلبی در زنان است (۲۶). این یافته می تواند ناشی از کاهش اثر متسع کنندگی عروقی وابسته به استروژن باشد. در نتیجه انتظار می رود بار بیماری های مرتبط با سیگار در زنان بیشتر از مردان باشد که این موضوع نه تنها به واسطه دیدگاه اجتماعی متفاوت به کشیدن سیگار در زن و مرد است بلکه به ارتباط بالقوه بیشتر سیگار کشیدن طولانی مدت با بیماری های قلبی-عروقی در زنان در مقایسه با مردان مربوط میشوند (۲۷).

۳-۱-۲ عوارض قلبی - عروقی کووید-۱۹

کووید-۱۹ اساساً یک بیماری تنفسی است اما تعداد زیادی از بیماران عوارض قلبی-عروقی مثل آسیب قلبی حاد، میوکاردیت، کاردیومیوپاتی ناشی از استرس (Stress Cardiomyopathy)، عفونت میوکارد، آریتمی و حوادث ترومبوآمبولیک بعد از ابتلا به عفونت ویروس SARS-CoV-2 را نشان می دهند. این عوارض دارای دوره های کوتاه و یا طولانی مدت هستند که می توانند خطر مرگ و میر را افزایش دهند. عوارض قلبی-عروقی ممکن است در اثر آسیب مستقیم به میوکارد و یا بدنبال نارسایی تنفسی که نتیجه آن هایپوکسمی، کاهش فشار خون، افزایش بار قلبی و یا میوکاردیت است ایجاد شود. این عوارض ممکن است به دنبال عفونت مستقیم ویروسی، طوفان سایتوکاینی، عفونت های معمول و یا شدید باشند که منجر به فعال شدن سلول های ایمنی در ضایعات آترواسکلروز موجود از قبل، افزایش خطر ترومبوز و یا خطر ایسکیمی میوکارد می شوند (۲۸). به نظر می رسد که وقوع پیامد های قلبی-عروقی مرتبط با پاتولوژی کووید متاثر از تفاوت در جنس و جنسیت است و می تواند دلیلی بر شدت بیشتر و پیامدهای وخیم تر بیماری SARS-CoV-2 در مردان باشد. تا به امروز

های مرتبط با جنسیت مانند پاسخ های جبرانی بهبود یافته به آسیب های قلبی-عروقی مربوط شود (۱۹).

۳-۱-۱-۲ تفاوت های جنسی در چاقی

چاقی را می توان خطری بزرگ برای پیشرفت CVD دانست. مدارک نو ظهور نشان می دهند که چاقی پیشرفت دهنده عوارض، شدت و میزان مرگ و میر بیماران کرونایی است (۲۰). تفاوت های جنسی در چاقی به خوبی اثبات شده است (21). چاقی بطور ویژه به جنس و مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک آن که توسط هورمون ها و کروموزوم های جنسی تنظیم می شوند مرتبط است. اگر چه نقش تفاوت های جنسی در چاقی در بیماران کرونایی به طور کامل مشخص نیست اما می توان به تعداد بالاتر بیماران مرد چاق مبتلا به کووید اشاره کرد. در مطالعه ای توسط Palaiodimos و همکاران بر روی ۲۰۰ بیمار کرونایی در شهر نیویورک نشان داد تفاوتی در بین زنان و مردان بیمار هنگامی که بر اساس BMI طبقه بندی شوند وجود ندارد (۲۰). علاوه بر این ۳۸۳ مطالعه چینی و ۹۲ مطالعه ایتالیایی بر روی بیماران کووید-۱۹ حاکی از آن بودند که مردان دارای BMI و اضافه وزن بالاتری هستند (۲۱ و ۲۲). جالب اینکه پیشنهاد شده است که اختلال در تنظیم سیستم RAS (Renin Angiotensin System) می تواند ارتباط دهنده چاقی به بیماری کووید باشد (۲۳). در همین راستا، Gupta و همکاران یک مطالعه تجربی بر روی موش ها نشان داد که هورمون های جنسی با مشارکت در بیان ACE2 در بافت های خاص در پیشرفت فشار خون ناشی از چاقی نقش دارند (۲۴).

۳-۱-۱-۳ تفاوت های جنسی در سیگار کشیدن

علاوه بر فاکتورهای زیستی، فاکتورهای اجتماعی مثل سیگار کشیدن نیز در شناخت نقش تفاوت های جنسی در کووید-۱۹ کمک کننده هستند (۲۵). بر طبق گزارش هایی از سال ۲۰۱۵، ۵۲/۱ درصد مردان چینی سیگار می کشند در حالیکه این عدد در زنان به ۲/۷ درصد می رسد و در جوامع دیگر این آمار مثلاً در ایتالیا مردان 26 درصد و

چندین ارگان است (۳۶). علاوه بر این ویروس به طور مستقیم توانایی آلودگی ارگانوئید های عروق خونی را در شرایط آزمایشگاهی دارد (۳۷). تاثیر تفاوت های جنسی در اختلال عملکرد اندوتلیال به خوبی شناخته شده است (۳۸). هر چند نقش تفاوت های جنسی مرتبط با آسیب های عروقی و ترومبوزیس در نشانه های بالینی آشکار به نظر نمی رسد با این حال احتمالاً تفاوت های جنسی در اختلالات عملکرد اندوتلیال عروق خونی مرتبط با کووید-۱۹ نقش دارند.

۳-۲-۱-۳ آریتمی های قلبی در کووید-۱۹

انواع مختلفی از اختلالات ریتمی دهلیزی و بطنی از جمله فیبریلاسیون دهلیزی، تاکی کاردی سینوسی و برادیکاردی، بلوک کامل هدایتی و ایست قلبی در بیماران کووید-۱۹ گزارش شده اند (۳۹). آریتمی ها ممکن است همراه با مرگ ناگهانی قلبی باشد که یک پیامد پاتولوژیک مشاهده شده در بیماران کووید-۱۹ است (۴۰). آریتمی در بیماران کرونایی همراه با آسیب به سلول های میوکارد است و تصور می شود که منعکس کننده شدت بیماری باشد (۴۱). در واقع بیش از ۴۴٪ بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در بخش ICU پذیرش شده اند از آریتمی رنج می برند (۴۲). اینکه آیا تاثیر تفاوت های جنسی در آریتمی در بیماران کووید-۱۹ وجود دارد یا خیر، هنوز گزارش نشده است. از آنجایی که آریتمی همراه با آسیب به سلول های میوکارد است و افزایش بیومارکر های قلبی در بیماران مرد کرونایی شیوع بیشتری دارد، احتمال می رود که آریتمی در بیماران مرد کرونایی شیوع بیشتری داشته باشد. آریتمی های دهلیزی و بطنی هر دو در بیماران کووید-۱۹ شایع اند. تپش قلب در ۱۰٪ بیماران و تاکی کاردی سینوسی به عنوان رایج ترین اختلال ریتم قلبی در این بیماران ثبت شده است. این اختلالات احتمالاً به عنوان مکانیسم های جبرانی فیزیولوژیک در بیماران حاد مطرح هستند (۴۳). در مجموع تفاوت معنی داری در وقوع آریتمی های قلبی ناشی از بیماری کووید بین زن و مرد گزارش نشده است.

داده های طبقه بندی شده بر اساس جنسیت بسیار محدود و متناقض هستند که این امکان درک ما از نقش عوارض قلبی-عروقی در پیامدها و پیش آگهی های متفاوت بیماری در زن و مرد را کاهش می دهد.

۳-۲-۱-۳ آسیب های میکروواسکولار و ترومبوز قلبی در کووید-۱۹

گزارش های ارائه شده از اختلال عملکرد میکروواسکولار و ترومبوز در بیماران کووید-۱۹ نشان دهنده نقش احتمالی اختلال در سلول های اندوتلیال و عدم تعادل انعقادی در پاتوفیزیولوژی کووید-۱۹ می باشد. سطوح بالای فیبرینوژن و دی دایمر در بیماران کووید-۱۹ نشان دهنده افزایش تشکیل لخته خون و فیبرینولیز است (۲۹). بالا رفتن دی دایمر با پیش آگهی ضعیف و افزایش خطر مرگ مرتبط است (۳۰). تاریخچه تغییرات پوستی و ریوی پس از مرگ نشان دهنده واسکولوپاتی ترومبوژنیک می باشد (۳۱). علاوه بر این ترومبوآمبولی در چندین ارگان بیماران مشاهده شده است (۳۲). به طور کلی ۲۰-۳۰٪ بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در بخش ICU پذیرش شده اند از پیامدهای ترومبوز و ترومبوآمبولی عمده رنج می برند (۳۳). در حال حاضر داده های موجود درباره وقوع عوارض ترومبوتیک در بیماران کووید برای اثبات تفاوت های جنسی قابل توجه بسیار کم هستند. با این حال مطالعات اخیر افزایش وقوع ترومبوآمبولی وریدی و شریانی در مردان بستری شده نسبت به زنان را برجسته کرده است (۳۴).

۳-۲-۱-۳ اختلال عملکرد اندوتلیال

تصور می شود آسیب میکروواسکولار و ترومبوز در بیماران کووید-۱۹ ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال باشد زیرا سلول های اندوتلیال فعال و آسیب دیده سلول های التهابی را جذب می کنند که منجر به فعال شدن آبشار انعقادی می شود (۳۵). بررسی پس از مرگ بیماران کووید نشان دهنده توانایی SARS-CoV-2 برای عفونت مستقیم سلول های اندوتلیال و وقوع همزمان التهاب اندوتلیال و آپتوز در

نسبت داد. بر طبق مطالعات اولیه فعالیت ACE 2 در مردان بالاتر از زنان است. این مطالعات نشان می دهند که اولاً بیان ACE 2 در سلول های اپیتلیال نوع ۲ ریوی مردان در مقایسه با زنان بالاتر است و ثانیاً سطوح ACE2 در گردش در مردان مسن بالاتر است و ثالثاً سطوح ACE2 در ارتباط با وجود CVD بوده است. با این حال گزارش های دیگری نیز وجود دارند که نشان می دهند سطوح ACE2 در ماهیچه های اسکلتی زنان بالاتر از مردان بوده و همچنین در زنان نیز سطوح ACE2 بعد یائسگی در مقایسه با قبل از یائسگی بیشتر بوده است (۴۷ و ۴۸).

۳-۱-۳ تفاوت های جنسی در داروهای موثر بر

ACE2 در کووید-۱۹

نقش محوری آنژیوتانسین ۲ در پاتوفیزیولوژی CVD باعث شده است که داروهای مهار کننده فعالیت ACE یا بلوک کننده های گیرنده آنژیوتانسین ۲ به عنوان خط اول درمان این بیماری مطرح باشند. در کارایی و اثرات قلبی عروقی این داروها تفاوت های جنسی وجود دارد که می تواند ناشی از تفاوت در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو باشد (۴۸). مهار کننده های ACE مانند لیزینوپریل در مدل های حیوانی فعالیت ACE 2 را افزایش داده است. همچنین مهار کننده های گیرنده آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin Receptor Blockers, ARB) مثل لوزارتان و اپروزارتان فعالیت ACE 2 را دو برابر افزایش می دهند. لذا با توجه به اینکه این دارو ها افزایشده سطوح پپتیداز ACE هستند ممکن است خطر ورود ویروس را در سلول های اپیتلیال برونش ها افزایش دهند. بر طبق مطالعه مشاهده ای بزرگی که بر روی ۸۹۱۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ انجام شده است هیچ ارتباطی بین نقش جنس در مصرف دارو های ACE و ARB و ارتباط آن ها با افزایش احتمال مثبت شدن تست SARS-COV-2 و افزایش خطر عوارض بیماری کووید-۱۹ پیدا نشده است (۴۹). بنابراین تاثیر تفاوت های جنسی در اثر خشی دارو

۳-۱-۳ نقش گیرنده ACE2 در CVD و کووید-۱۹

ACE2 گیرنده ای کاربردی برای کرونا ویروس ها از جمله ویروس نو ظهور SARS-COV-2 می باشد. ACE2 یک آنزیم غشایی کربوکسی پپتیداز است که در سلول های مختلفی بیان می شود و فعالیت RAS کلیه را تنظیم می کند. ACE2 با افزایش اتساع عروق و جلوگیری از هایپرتروفی، فیبروزیس و استرس اکسیداتیو در سلول های قلبی به عنوان عامل محافظت کننده قلبی شناخته می شود (۴۴). موش های فاقد ACE2 سطوح بالاتری از آنژیوتانسین ۲ را نشان داده اند که منجر به افزایش هایپرتروفی و فیبروزیس قلبی و اختلال شدید عملکرد دیاستولیک و سیستولیک می شود و با جایگزینی ACE2 نو ترکیب انسانی بهبود یافته اند (۴۵). آنزیم ACE2 پپتیداز در سلول های نوع ۲ آلوئولار، سلول های اپیتلیال مطابق مجرای هوایی فوقانی و مری، سلول های اندوتلیال ایلیوم و کولون، سلول های میوکارد، سلول های اندوتلیال عروقی، لوله های پروگزیمال کلیه و سلول های اپیتلیال ادراری بیان می شود (۴۶). در نتیجه عفونت کووید-۱۹ می تواند فراتر از سلول های ریوی منجر به درگیری وسیع چندین ارگان از جمله قلب و عروق شود.

۳-۱-۳ تفاوت های جنسی در بیان ACE2

فشارخون بالا در موش های نر نسبت به موش های ماده منجر به افزایش بیشتری در سطوح آنزیم ACE2 و القای هایپرتروفی در بطن چپ می شود. گنادکتومی در موش های نر منجر به کاهش بیان ACE2 و کاهش هایپرتروفی قلبی می شود در حالی که برداشتن تخمدان در موش های ماده باعث افزایش سطوح فعالیت ACE2 در بطن چپ و افزایش هایپرتروفی همراه با کاهش عملکرد همودینامیکی شده است. از آنجایی که ACE 2 در کروموزوم X کدگذاری می شود اما در برخی از بافت های مردان، سطوح بالاتری از ACE 2 را می توان مشاهده نمود در نتیجه تفاوت های جنسی در بیان آنزیم ACE2 را نمی توان با قطعیت به تفاوت های جنسی در شدت بیماری کووید

مشخص می شود. یکی از مهمترین دلایل تفاوت های جنسی در میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از کووید می تواند بیماری های قلبی- عروقی قبلی زمینه ای (pre-existing) و یا متعاقب ابتلا به عفونت کووید باشد. بسیاری از بیماری های قلبی- عروقی و ریسک فاکتورهای همراه تفاوت های زیادی در شیوع بین زن و مرد نشان می دهند که این تفاوت ها نه تنها بواسطه فاکتورهای بیولوژیک (کروموزوم ها و هورمون های جنسی و پاسخ های ایمنولوژیک) میانجگری می شود بلکه فاکتورهای فرهنگی و سبک زندگی مانند استعمال دخانیات، مصرف الکل و چاقی نیز نقش مهمی ایفا می کنند.

مطالعه Caussy C و همکاران در سال ۲۰۲۰ چاقی را به عنوان یک عامل خطر در پیشرفت پیامد های کووید-۱۹ بخصوص در مردان در نظر می گیرد (۵۱). مطالعه Gebhard C و همکاران در سال ۲۰۲۰ سیگار کشیدن توسط مردان را عاملی برای افزایش خطر در کووید می داند (۹). لذا در این دو مطالعه تمرکز نویسندگان بر روی فاکتور های زیستی و رفتاری می باشد. بنابراین با کنترل عادت های رفتاری یا شیوه زندگی سالم که شامل مواردی از قبیل الگوهای رفتاری، فعالیت های فراغتی، نوع غذا خوردن، کنترل وزن، ورزش کردن، اجتناب از مواد مخدر و سلامت روان می شود، می توان از بسیاری از پیامد های قلبی- عروقی حاصل از ابتلا به کووید-۱۹ به خصوص در مردان جلوگیری کرد.

یکی از ریسک فاکتورهای مهم حوادث قلبی- عروقی که مردان را نسبت به ابتلا به کووید و عوارض آن مستعدتر می کند شیوع بیشتر آترواسکلروزیس در آنهاست. استروژن در زنان نقش محافظت از عروق را بواسطه جلوگیری از اختلال عملکرد سلول های اندوتلیال عروق و کنترل تجمع چربی در قلب از طریق کاهش سطوح LDL و افزایش سطوح HDL پلاسما اعمال می کند. استروژن از طریق روش های ژنومی و غیر ژنومی با اثر بر سلول های عروقی، میکروارد و فیبروبلاست ها منجر به اتساع عروق، رگ زایی (آنژیوژنز) و

های ARB و ACEi بر بهبودی پیشرفت و عوارض بیماری کووید-۱۹ بعید به نظر می رسد.

۳-۱-۳-۲-۳ رنین سرم

ارتباط بین بیماری های همراه قلبی- عروقی، کهنسالی و جنس مذکر با کمبود نسبی آنزیم ACE 2 بطور قابل ملاحظه ای شناخته شده است. با توجه به نقشی که ACE 2 در سیگنالینگ سیستم رنین- آنژیوتانسین و تفاوت هایی که بین مرد و زن یا پیر و جوان در بیان ACE 2 وجود دارد می توان به نقش تفاوت های جنسی و سنی در سطوح مختلف رنین پی برد. در واقع سطوح رنین در گردش با افزایش سن و در جنس مذکر در حوالی بلوغ نسبت به مونث افزایش می یابد (۵۰). تنظیمات هورمونی از جمله اثرات هورمون های جنسی بر عملکرد سلول های ایمنی می توانند در این تفاوت های جنسی نقش داشته باشند. در واقع ارتباط بین سطوح رنین و دوره بلوغ با افزایش تستسترون و افزایش سطوح رنین و یا با افزایش استروژن و کاهش رنین مشخص می شود. بنابراین سطوح رنین در گردش با سطوح ACE2 که در مردان نسبت به زنان بالا تر است ارتباط مثبتی دارد (۵۰). با این واقعیت ها ارتباط بین ACE2 و افزایش فعالیت سیگنالینگ RAS در مردان نسبت به زنان و در نتیجه ارتباط بین سطوح بیشتر رنین و افزایش خطر ابتلا به کووید شدید در مردان منطقی بنظر می رسد.

بحث

کووید-۱۹ را می توان پاندمی ای دانست که بر همه جوانب زندگی انسان تاثیر گذاشته و می گذارد (۱). با افزایش آگاهی از اثرات این ویروس بر بدن و تفاوت این تاثیرات در دو جنس مرد و زن، توجه به پیامد های قلبی- عروقی و عوارض آن ها بین دو جنس بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. نتایج مطالعه مروری حاضر حاکی از آن بود که بیماران مرد نسبت به پاتولوژی بیماری کووید-۱۹ آسیب پذیرتر هستند که این با تعداد بیشتر موارد بستری در ICU و مرگ و میر دو برابری مردان در مقایسه با زنان

می شود (۵۶). ترکیبات هورمونی پیشگیری از بارداری خطری برای بیماری های ترومبوآمبولیک وریدی در زنان محسوب می شود (۵۷) که احتمالاً به دلیل طوفان سایتوکاینی ناشی از عفونت ویروس SARS- COV- 2 است که منجر به فعال شدن نامتناسب آبشار انعقادی می شود.

استروژن بهبود دهنده عملکرد سلول های اندوتلیال است که این عمل خود را توسط تقویت ساخت نیتریک اکساید سنناز اندوتلیالی (eNOS) اعمال می کند در حالی که تستسترون عملی متضاد با آن دارد (۵۲). یکی از مشخصه های اختلال در عملکرد سلول های اندوتلیال عروق خونی تعدیل در بیان eNOS همراه با تولید ناکافی NO می باشد (۵۸). کاهش سطوح NO در آسیب های سلولی اندوتلیال در عروق خونی به تشکیل شدن ترومبوز در عروق کمک می کند (۳۵). اخیراً کاهش سطوح eNOS به عنوان یکی از مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک در بیماری کووید-۱۹ پیشنهاد شده است (۵۸). در نتیجه هورمون های جنسی می توانند بر اختلال عملکرد سلول های اندوتلیال در کووید-۱۹ تاثیر بگذارند. با این وجود حتی در غیاب هورمون های جنسی، وجود تفاوت های جنسی را می توان ناشی از تفاوت در یکپارچگی و بقا سلول های اندوتلیال میکروواسکولار بین جنس مذکر و مونث دانست (۵۹). لذا به نظر می رسد که تفاوت های جنسی می توانند در اختلالات عملکرد اندوتلیال عروق خونی مرتبط با کووید-۱۹ نقش داشته باشند. از طرفی با توجه به ماهیت غیر قابل تعدیل فاکتورهای هورمونی و کروموزمی می توان نتیجه گرفت که برخی پیامد های قلبی- عروقی به دنبال ابتلا به بیماری کووید-۱۹ در مردان تا حدود زیادی غیر قابل پیشگیری و یا تغییر می باشند. به طور خلاصه تفاوت های جنسی در بیماری های قلبی- عروقی و ارتباط آن ها با پیامد های حاصل از کووید-۱۹ در نتیجه تفاوت در سبک زندگی، الگوهای رفتاری، کروموزوم ها و هورمون های جنسی و بیومارکر های قلبی-عروقی بروز می کند.

افزایش بقاء سلول های قلبی شده و در نتیجه باعث جلوگیری از بیماری های قلبی- عروقی می شود (۵۲). در مطالعات حیوانی نیز مشخص شده است که استروژن در حیوانات ماده با کاهش آپتوز سلول های میوکارد، مقابله با فیبروزیس و مسیرهای سلولی القا کننده هایپرتروفی خاصیت محافظتی از قلب را برعهده دارد در حالی که تستسترون باعث افزایش التهاب در عفونت میوکارد و تشدید واکنش ماکروفاژها در موش های نر شده است. در کل مطالعاتی که با هدف بررسی نقش محافظتی احتمالی تستسترون از بیماری های قلبی عروقی انجام شده است، اغلب نتایج مثبتی گزارش نکرده اند (۵۳). اخیراً نقش کروموزوم های جنسی را در مورد تفاوت های جنسی ابتلا به CVD نیز در نظر می گیرند. کروموزوم های جنسی در هر دو جنس (مردان XY و زنان XX) می توانند تاثیر تفاوت های جنسی را از طریق تغییر در بیان ژن های کد گذاری شده توسط X و Y اعمال کنند (۵۴). جالب اینکه مطالعاتی که تاثیر ترکیب کروموزومی XX را در غیاب هورمون های جنسی بررسی کرده اند نتیجه گرفته اند که ترکیب XX با افزایش خطر و پیشرفت عوارض CVD از جمله فشار خون، آترواسکلروز و آسیب های ایسکیمیک همراه بوده است (۵۵). در کل به نظر می رسد زنان قبل از یائسگی در مقایسه با مردان از محافظت بیشتری در مقابل CVD برخوردار هستند در صورتیکه زنان یائسه با پیامد های قلبی شدید تری مواجه اند.

یکی دیگر از ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی- عروقی دخیل در شیوع و شدت بیشتر بیماری کووید در مردان اختلال عملکرد میکروواسکولار، سلول های اندوتلیال عروق و عدم تعادل واکنش های انعقادی است. مطالعات اخیر افزایش وقوع ترومبوآمبولی وریدی و شریانی در مردان بستری شده کووید را نسبت به زنان برجسته کرده است (۳۴). در شرایط پایه سطوح طبیعی هورمون های جنسی، خطر ترومبوآمبولی در مردان حداقل سه برابر بیشتر از زنان در هر سنی مشاهده می شود. این خطرات در مردان با افزایش سن بیشتر ولی در زنان واقع در سنین باروری کمتر

نتیجه گیری

بهبتر بیماری و اتخاذ تدابیر درمانی موثرتر برای هر جنس داشته باشد.

حمایت مالی

هیچ نهاد دولتی و یا خصوصی از نوشتن این مقاله حمایت مالی نداشته اند.

ملاحظات اخلاقی

در این مقاله مروری تمامی ملاحظات اخلاقی رعایت گردید.

تضاد منافع

نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافی در خصوص انجام این مقاله وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از تمامی عوامل و همکارانی که در طراحی و انجام این مقاله همکاری داشته اند نهایت سپاس و تشکر را دارند.

در مطالعه حاضر خلاصه ای از تفاوت های جنسی و جنسیتی در پیامد های قلبی-عروقی حاصل از بیماری کووید ارائه شد. پیامد های جنسی و جنسیتی بر وضعیت سلامتی و بیماری افراد در زمینه مدیریت بالینی بیماران بسیار مورد توجه است. تفاوت های بین مردان و زنان فقط به تفاوت های بیولوژیکی و تولید مثلی محدود نمی شود بلکه به عوامل محیطی، اجتماعی و فرهنگی نیز مربوط می گردد. این تفاوت ها را می توان ناشی از تفاوت در شیوع و شدت ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی و همچنین تفاوت در بیان ژن ACE2 و داروهای موثر بر آن و همچنین وجود سایر بیماری های زمینه ای دانست که در نتیجه این تفاوت ها بار عفونت کمتر و بقای بهتر در زنان و بستری شدن طولانی تر و میزان مرگ و میر بالاتر در مردان مشاهده می شود. مردان دارای بیماری های CVDs زمینه ای در معرض نوع شدیدتری از بیماری کووید-۱۹ و آسیب های قلبی-عروقی مرتبط با کووید-۱۹ هستند. زنان مبتلا به کووید-۱۹ زمان بستری شدن کمتری و نتایج مطلوب تری دارند. آگاهی و شناخت بهتر از تفاوت در پیامدهای قلبی-عروقی و پاسخ های پاتولوژیک متفاوت ناشی از کووید-۱۹ بین دو جنس می تواند نقش مهمی در تشخیص

مراجع

- [1] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(11).
- [2] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Vol. 116, Cardiovascular Research. 2020.
- [3] Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. Vol. 11, Nature Reviews Microbiology. 2013.
- [4] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4).
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;

- [6] Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2017;97(1).
- [7] Griffith DM, Sharma G, Holliday CS, Enyia OK, Valliere M, Semlow AR, et al. Men and COVID-19: A biopsychosocial approach to understanding sex differences in mortality and recommendations for practice and policy interventions. Vol. 17, *Preventing Chronic Disease.* 2020.
- [8] Barber SJ, Kim H. COVID-19 Worries and Behavior Changes in Older and Younger Men and Women. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci.* 2021;76(2).
- [9] Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Vol. 11, *Biology of Sex Differences.* 2020.
- [10] Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1).
- [11] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X. *Lancet Respir Med.* 2020;8(feb 25).
- [12] Xu J, Xiao W, Liang X, Shi L, Zhang P, Wang Y, et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. *BMC Public Health.* 2021;21(1).
- [13] ENG A, PANDYA N, PATEL R. COVID-19 AND COXSACKIE B COINFECTION: A RARE CASE OF ACUTE PERICARDITIS. *Chest.* 2021;160(4).
- [14] Barcena ML, Pozdniakova S, Haritonow N, Breiter P, Kühl AA, Milting H, et al. Dilated cardiomyopathy impairs mitochondrial biogenesis and promotes inflammation in an age- and sex-dependent manner. *Aging (Albany NY).* 2020;12(23).
- [15] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8).
- [16] Chen J, Bai H, Liu J, Chen G, Liao Q, Yang J, et al. Distinct Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Female Inpatients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Sex-stratified, Large-scale Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(12).
- [17] Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The Importance of Gender to Understand Sex Differences in Cardiovascular Disease. Vol. 37, *Canadian Journal of Cardiology.* 2021.
- [18] Raparelli V, Romiti GF, Spugnardi V, Borgi M, Cangemi R, Basili S, et al. Gender-related determinants of adherence to the mediterranean diet in adults with ischemic heart disease. *Nutrients.* 2020;12(3).
- [19] Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020;588(7837).
- [20] Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108.

- [21] Zore T, Palafox M, Reue K. Sex differences in obesity, lipid metabolism, and inflammation—A role for the sex chromosomes? Vol. 15, *Molecular Metabolism*. 2018.
- [22] Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, et al. Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity*. 2020;28(9).
- [23] Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis*. 2020;7(2).
- [24] Gupte M, Thatcher SE, Boustany-Kari CM, Shoemaker R, Yiannikouris F, Zhang X, et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6).
- [25] Correction to Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19 (The Lancet Respiratory Medicine (2020) 8(4) (e20), (S221326002030117X), (10.1016/S2213-2600(20)30117-X)). Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
- [26] Maas AHEM, Oertelt-Prigione S. The Coronavirus disease 2019 outbreak highlights the importance of sex-sensitive medicine. *Eur Cardiol Rev* . 2020;15.
- [27] Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371).
- [28] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. Vol. 5, *JAMA Cardiology*. 2020.
- [29] Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Vol. 7, *The Lancet Haematology*. 2020.
- [30] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4).
- [31] Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220.
- [32] Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8).
- [33] Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. Vol. 18, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020.
- [34] Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18).
- [35] Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. 2020.
- [36] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Vol. 395, *The Lancet*. 2020.
- [37] Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2.

- Cell. 2020;181(4).
- [38] Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. Vol. 315, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2018.
- [39] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2).
- [40] Beri A, Kotak K. Cardiac injury, arrhythmia, and sudden death in a COVID-19 patient. *Hear Case Reports*. 2020;6(7).
- [41] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7).
- [42] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT*. *JAMA*. 2020;323(11).
- [43] Cho JH, Namazi A, Shelton R, Ramireddy A, Ehdai A, Shehata M, et al. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States. Vol. 15, *PLoS ONE*. 2020.
- [44] Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Vol. 118, *Circulation Research*. 2016.
- [45] Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation*. 2010;122(7).
- [46] Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1).
- [47] Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez AB, Kortajarena M, Larrinaga G, Martinez-Lage P, et al. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1).
- [48] Hudson M, Rahme E, Behloul H, Sheppard R, Pilote L. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure - A population study. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7).
- [49] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25).
- [50] Jehpsson L, Sun J, Nilsson PM, Edsfeldt A, Swärd P. Serum Renin Levels Increase With Age in Boys Resulting in Higher Renin Levels in Young Men Compared to Young Women, and Soluble Angiotensin-Converting Enzyme 2 Correlates With Renin and Body Mass Index. *Front Physiol*. 2021;11.
- [51] Caussy C, Pattou F, Wallet F, Simon C, Chalopin S, Telliam C, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020.
- [52] Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of

- estrogen therapy. Vol. 8, *Biology of sex differences*. 2017.
- [53] Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. Vol. 16, *Nature Reviews Cardiology*. 2019.
- [54] Snell DM, Turner JMA. Sex Chromosome Effects on Male–Female Differences in Mammals. Vol. 28, *Current Biology*. 2018.
- [55] Arnold AP, Reue K, Eghbali M, Vilain E, Chen X, Ghahramani N, et al. The importance of having two X chromosomes. Vol. 371, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016.
- [56] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *N Engl J Med*. 2004;350(25).
- [57] Lete I. Combined hormonal contraception and COVID-19. Vol. 26, *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2021.
- [58] Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. Vol. 22, *Microbes and Infection*. 2020.
- [59] Medzikovic L, Cunningham CM, Li M, Amjadi M, Hong J, Ruffenach G, et al. Sex differences underlying preexisting cardiovascular disease and cardiovascular injury in COVID-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;148.