

Mashhad University of
Medical Sciences

Navid No

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

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

Vahid Hajali¹ , Ehsan Saburi² , Saeed Eftekharnasab³ , Bahareh Payvar^{4*}

1. Associate Professor, Quchan School of Nursing, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2. Associate Professor Department of Genetics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3. Nursing Student, Quchan School of Nursing, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4. Instructors, Quchan School of Nursing, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding author: paivarb1@mums.ac.ir

Received: 12 January 2025; Revised: 12 November 2025; Accepted: 13 November 2025

Abstract

Background and Aims: Due to the novel coronavirus disease (COVID-19) outbreak induced by SARS-CoV-2, the most significant medical challenge in the last century. One of the potential approaches for a better understanding of COVID-19 infection is the fact that male patients experience severe complications and show a higher rate of mortality. The present study aimed to review the sex and gender differences in COVID-19 infection.

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

Results: It seems that sex differences are among the most important factors involved in the different severity and mortality of COVID-19. Gender that is referred to the different sociocultural situations between men and women, as well as distinctive factors such as pregnancy, parturition, and lactation could also be effective in the susceptibility of women.

Conclusion: Despite the clear role of sex differences in the severity and mortality of COVID-19, the majority of studies did not address them in their conclusions. A comprehensive understanding of these differences could play a fundamental role in promoting and designing customized strategies in clinical evaluation, prevention, and treatment for each sex.

Keywords

COVID-19, coronavirus, sex differences, gender

Cite this article as: Hajali V, Saburi E, Eftekharnasab S, Payvar B . Sex and gender differences in COVID-19 infection: a narrative review. Navid No, 2025; 28(95): 65-79.

<https://doi.org/10.22038/nmj.2025.85322.1471>

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

Copyright: © 2025 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.



تفاوت های جنسی و جنسیتی در ابتلا به کووید-19: مرور روایتی

وحید حاج علی¹ ID، احسان صبوری² ID، سعید افتخار نسب³ ID، بهاره پایور⁴ ID

1. دانشیار، دانشکده پرستاری قوچان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 2. دانشیار، دپارتمان ژنتیک و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 3. دانشجوی پرستاری، دانشکده پرستاری قوچان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 4. مربی، دانشکده پرستاری قوچان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- پست الکترونیک نویسنده مسئول: paivarb1@mums.ac.ir
تاریخ دریافت: 1403/10/23، تاریخ بازنگری: 1404/08/21، تاریخ پذیرش: 1404/08/22

چکیده

مقدمه و هدف: با گسترش جهانی بیماری کووید-19 که توسط ویروس *SARS-CoV-2* ایجاد می شود این بیماری به مهمترین چالش پزشکی قرن اخیر تبدیل شده است. یکی از رویکردهای بالقوه در شناخت دقیق تر ماهیت بیماری کووید-19 شدت بیماری و مرگ و میر بیشتر در جنس مذکر است. این مقاله به مرور تفاوت های جنسی و جنسیتی در ابتلا به کووید-19 می پردازد.

مواد و روش ها: در این مرور روایتی مقالات منتشر شده فارسی و انگلیسی در پایگاه های *PubMed*، *SID*، *IRANMEDEX*، *Google scholar* با کلید واژه های کووید-19، کرونا ویروس، تفاوت های جنسی، جنسیت، و معادل انگلیسی آنها از سال 2019 تا 2023 مورد جستجو قرار گرفت. از مجموع 180 مقاله جستجو شده نهایتاً 62 مقاله انتخاب شد.

یافته ها: بنظر می رسد که فاکتور جنس یکی از فاکتورهای مهم دخیل در تفاوت شدت و مرگ و میر بیماری باشد. جنسیت که به ویژگی های اجتماعی- فرهنگی و روان شناختی متفاوت بین زن و مرد اشاره دارد 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:** علیرغم نقش واضح فاکتور جنس، اغلب مطالعات از تاثیر جنس در نتیجه گیری های خود چشم پوشی کرده اند. آگاهی و شناخت بیشتر از این تفاوت ها می تواند نقش مهمی در پیشبرد و طراحی استراتژی های مناسب هر جنس در پیشگیری، ارزیابی بالینی و درمان داشته باشد.

کلمات کلیدی

کووید-19، کرونا ویروس، تفاوت های جنسی، جنسیت

مقدمه

مردان می باشد (4). 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 نهایتاً مرگ و میر داشته باشد (5). بعنوان مثال شواهد حاکی از آنست که مردان مسن (65-81) در مقایسه با زنان مسن تغییر رفتار کمتری در رابطه با کنترل عفونت کووید مثل پوشیدن ماسک نشان می دهند (6).

در وسیع ترین مطالعه ای که تا به حال در زمینه کرونا بر روی 17 میلیون نفر در بریتانیا انجام شده مشخص شده است که مردان 59 درصد بیشتر از زنان خطر مرگ را دارا می باشند (7). همچنین نتایج حاصل از مطالعه بیماران پنج کشور اروپایی فرانسه، ایتالیا، اسپانیا، سوئیس و آلمان نشان دهنده بستری 50 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 (8). 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 (9). این افزایش مرگ و میر برای مردان در همه گروه های سنی دیده می شود. با ادغام داده های حاصل از 227219 موارد مبتلا به کووید-19 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 سایر عوامل مانند ناکارآمدی سیستم ایمنی، سن و بیماری های همراه از جمله بیماری های قلبی عروقی مطرح می شود (10). در واقع تفاوت های جنسی در کووید-19 را می توان نتیجه یک تعامل پیچیده بین تاثیرات زیستی، اجتماعی و وجود بیماری های زمینه ای (preexisting) دانست (11).

در دسامبر سال ۲۰۱۹، مواردی از پنومونی با علت ناشناخته در شهر ووهان، استان هوبی چین گزارش شد. بررسی های اولیه نشان داد که عامل بیماری نوعی کروناویروس جدید است که به سرعت در سراسر چین انتشار یافت و نگرانی ها درباره وقوع یک همه گیری جهانی را برانگیخت. پس از جداسازی و شناسایی ویروس، این عامل در ابتدا با عنوان کروناویروس جدید ۲۰۱۹-2019 (nCoV) معرفی شد و سپس سازمان جهانی بهداشت (WHO) آن را به طور رسمی سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) نام گذاری کرد. کروناویروس ها خانواده ای بزرگ از ویروس های RNA دار هستند که طیفی از بیماری های انسانی را ایجاد می کنند؛ از عفونت های خفیف تنفسی نظیر سرماخوردگی معمولی تا بیماری های شدیدتر مانند سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) و سندرم حاد تنفسی شدید (SARS-CoV) را شامل می شوند. با گسترش جهانی SARS-CoV-2، بیماری ناشی از آن با عنوان بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) شناخته شد و به سرعت به یک پاندمی جهانی تبدیل گردید که پیامدهای گسترده ای در حوزه های سلامت عمومی، ساختارهای اجتماعی و نظام های اقتصادی در سراسر جهان بر جای گذاشت (1).

از علائم بالینی رایج کووید-19 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 (2,3). یکی از سرنخ های بالقوه در شناخت دقیق تر ماهیت بیماری کووید-19، 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 مخصوصاً پیامد های قلبی-عروقی بیماری محسوب می شود که اغلب نشان دهنده شیوع و مرگ و میر بیشتر در

مستقل و بر اساس معیارهای ورود و خروج جستجوی خود را انجام دادند. در فرایند جستجو بین دو محقق اختلاف نظر وجود نداشت. 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.

یافته ها

موارد بالینی و اپیدمیولوژیکی فراوانی نشان می دهند که مردان تقریباً دو برابر زنان از نشانه های شدید یا مرگ و میر ناشی از کووید-19 رنج می برند. به طور نمونه داده هایی از کشورهای چین، کره جنوبی، موسسه ملی سلامت ایتالیا و یافته های حاصل از نتایج کالبد شکافی در آلمان گویای این است که مردان 59-75 درصد مرگ و میر ناشی از کووید-19 را به خود اختصاص داده اند (12-15). جنس مرد در بالا بردن خطر مرگ و میر در کووید-19 به عنوان یک عامل مستقلی است که می تواند ناشی از سطوح بالای ایمنی هومورال و سلولی و تفاوت در ابتلا به بیماری های همراه در زنان باشد (16,17).

مطالعات زیادی بر نقش تفاوت های جنسی در ابتلا و مرگ و میر ناشی از ویروس کووید-19 تاکید دارند (18,12-20). این تفاوت ها در ابتلا به کووید-19 و پیامدهای آن به عوامل زیر نسبت داده می شود. 1- فاکتورهای ژنتیکی موثر بر ورود ویروس 2- تفاوت در عملکرد سیستم ایمنی وابسته به کروموزم X 3- هورمون های جنسی و 4- عوامل فرهنگی- اجتماعی مرتبط با مواجهه با ویروس و رفتارهای وابسته به جنسیت (Gender)

آگاهی از تفاوت در بروز و شدت بیماری کووید-19 و همچنین شناخت عوامل دخیل در این تفاوت ها 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 و جنسیتی در ابتلا به کووید-19 و عوامل دخیل در این تفاوت ها با اشاره به برخی از ویژگی های رفتاری و زیستی در دو جنس می باشد.

روش کار

در این پژوهش مروری مطالعات فارسی و انگلیسی زبان منتشر شده از ابتدای سال ۲۰۱۹ تا انتهای سال ۲۰۲۳ مرور شد. کلید واژه ها شامل: کووید-19، کرونا ویروس، تفاوت های جنسی، جنسیت و معادل انگلیسی آنها (COVID-19, Coronavirus, sex differences, gender) در پایگاه های معتبر علمی شامل IRANMEDEX, PubMed, SID, Google scholar و با استفاده از عملگرهای بولی (AND, OR, NOT) بود. سوال مطالعه بر مبنای PICOT به صورت زیر طراحی شد:

در بیماران مبتلا به کووید-19 (P)، آیا بررسی فاکتور جنس (مرد یا زن) و عوامل جنسیتی (نقش های اجتماعی و رفتارها) (I)، در بین جنس ها و یا نقش های جنسیتی مختلف (C) منجر به بروز تفاوت در میزان شدت و ابتلا (O)، در سال های 2019 تا 2023 (T)، 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-19 مورد مطالعه قرار گرفتند و ثانیاً مطالعه بر روی هر دو جنس بودند، انتخاب شدند. مقالات به زبان های غیر فارسی و انگلیسی و مقالات فاقد متن کامل از مطالعه خارج شدند. جهت اطمینان از دقت جستجو نویسندگان اول و دوم به طور

تعداد بیشتری از میکرو RNA ها می باشد که بسیاری از آنها ژن های سرکوب کننده ایمنی مانند FOXP3، CTLA4، CBL و SOCS را مورد هدف قرار می دهند. همچنین ژن های کد کننده پروتئین آنزیم ACE2 (پروتئین واسطه ورود SARS-COV و SARS-COV-2 به سلول های انسانی) بر روی کروموزوم X واقع اند. بیان پروتئین ACE2 در زنان بیشتر است که مشخص نیست این تفاوت ناشی از فرایند XCI است یا ناشی از استروژن (20,23).

3-2- پاسخ های ایمنی متفاوت به کووید-19

افزایش پیوسته مرگ و میر مردان در SARS COV و MERS COV و SARS COV 2 به عدم پاسخ های ایمنی قوی در برابر عفونت های کرونا ویروس نسبت داده می شود. در واقع مردان به طور کلی پاسخ های ایمنی ضعیف تری در برابر بسیاری از بیماری های ویروسی از خود نشان می دهند و مبنای نام گذاری "آنفلوآنزای مردانه" نیز وجود پاسخ های ایمنی ضعیف در مردان است. در حالی که درک موجود از مکانیسم های دقیق ایمنی این تفاوت ها در مراحل اولیه است، شواهد حاضر از مواردی مانند واگرایی در ترکیب ژنی، مکانیزم های اپی ژنتیک و عملکرد سلول های ایمنی بین مردان و زنان پشتیبانی می کنند (24-26) از نقش دیمورفیکس های جنسی ذاتی در سلول های ایمنی مثال های قابل توجه ای مانند افزایش بیان اینترفرون آلفا به وسیله سلول های دندروتیک پلاسماستیتوئیدی به دنبال تحریک TLR 7 با گیرنده ی استروژنی وابسته به بیان ژن IRF 5 را می توان بیان کرد (27). TLR 7 یک PRR (pattern recognition receptors) است که توانایی شناسایی RNA را دارد و باعث تولید اینترفرون می شود که به عنوان یک گیرنده مهم برای تشخیص و پاسخ به عفونت کرونا ویروس ها شناخته می شود. برجسته بودن نقش TLR 7 در عفونت SARS-COV-2 احتمالاً به خاطر ارتباط جهش های نادر آن با مرحله شدید کووید می باشد

3-1- کروموزوم X و فاکتور های ژنتیکی موثر بر ورود ویروس

در انسان کروموزوم های X و Y حاوی ژن های گوناگونی هستند. سایز کروموزوم Y کوچکتر و اغلب مسئول کد نویسی تاثیرات خاص جنسی و تکامل بیضه ها است. تعداد زیادی از ژن هایی که نقش کلیدی در پاسخ های ایمنی دارند بر روی کروموزوم X قرار گرفته اند. به عنوان مثال ژن های کد کننده پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی به عفونت های ویروسی بر روی این کروموزوم واقع شده اند (21). از آنجائیکه اغلب مردان تنها یک کروموزوم واحد X دارند جهش در ژن های این کروموزوم منجر به تغییر فنوتایپ مربوطه می شود. اما وجود دو کروموزوم X در زنان باعث جبران جهش در هر کدام از کروموزوم ها توسط دیگری می شود. قابل توجه اینکه ژن های کد کننده گیرنده ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) که مسئول ورود ویروس کرونا به داخل سلول است بر روی کروموزوم X واقع اند. این شواهد حاکی از آنست که بیان و تنظیم متفاوت ژن های واقع بر کروموزوم X در زن و مرد می تواند نقش مهمی در پاسخ های متفاوت به عفونت در دو جنس داشته باشد (22).

نابرابر بودن آلودگی کووید-19 در مردان و زنان ممکن است به دلیل فاکتورهای ژنتیکی نادر باشد. بعنوان مثال پدیده غیر فعال شدن کروموزوم X (XCI) را یک عامل مهم در پاسخ های ایمنولوژیک به عفونت کووید می دانند. در حقیقت زنان دارای دو کروموزوم X اند که حاوی چندین ژن مهم برای مسیرهای ایمنی ذاتی و اکتسابی از جمله فعالیت مسیر گیرنده های تول لایک (TLRS) (Toll-Like receptor) می باشند. غیر فعال شدن یکی از دو کروموزوم X تضمین کننده میزان مناسب ژن مربوطه است. با این وجود بسیاری از ژن ها می توانند از فرایند غیر فعال شدن کروموزوم بگریزند که این منجر به بیان ژن های دو آلی در زنان می شود (21). بعلاوه کروموزوم X در مقایسه با کروموزوم Y حاوی

کمک می کنند. (34). در حال حاضر گزارش های محدودی از اثر تفاوت های جنسی بر سطوح و فعالیت سلول های T در SARS-CoV-2 موجود است.

3-5- هورمون های جنسی

یکی از دلایلی که برای تفاوت بین مردان و زنان در پاتوژنز و آلودگی به کووید-19 می توان مطرح کرد تفاوت در تعدیل گیرنده های سلولی و گیرنده های همراه است که ویروس SARS-CoV-2 برای ورود به سلول های میزبان انسانی از آنها استفاده می کند. مطالعات حیوانی نشان داده اند که ACE2 در جنس ماده حتی در سنین پیری و یا وجود بیماری های مزمن نسبت به جنس نر بیشتر مورد استفاده ویروس کووید قرار می گیرد. این یافته پیشنهاد می کند که هورمون های جنسی نسبت به کروموزوم های جنسی نقش مهمتری در تفاوت های جنسی گزارش شده ایفا می کنند. در واقع عامل تنظیم کننده بیان ژن ACE2 را هورمون استروژن می دانند. همچنین بیان وسیع ACE2 در ریه، این ارگان را در برابر آسیب های ریوی محافظت می کند (35).

تفاوت کلیدی دیگر بین دو جنس که بواسطه هورمون ها میانجیگری می شود مربوط به عملکرد سیستم ایمنی می شود. استروژن با تقویت هر دو ایمنی ذاتی و اکتسابی موجب تسهیل برداشت پاتوژن در جنس مونث می شود. علاوه بر این زنان حساسیت کمتر و پاسخ بیشتری به واکسیناسیون می دهند. در مقابل تستوسترون با سرکوب سیستم ایمنی و مخالفت با مسیرهای تسهیل شده بوسیله استروژن موجب افزایش آسیب پذیری مردان به بیماری های عفونی می شود (29,36). زنان تعداد و فعالیت بیشتری از سلول های ایمنی ذاتی از جمله منوسیت ها، ماکروفاژها و سلول های دندریتی نشان می دهند که این منجر به مداخله سریع تر در برابر پاتوژن ها می شود (37). علاوه بر این برخی از RNA های کوچک که مسئول بیان ریسپتورهای همراه با ACE2 می باشند تحت تاثیر و تنظیم هورمون های جنسی واقع اند (38).

(28). در حال حاضر گزارش های محدودی از نقش تفاوت های جنسی در بیماران کووید 19 بر روی فعالیت و سطوح سلول های T وجود دارند. با توجه به نقش جنس و هورمون بتا استرادیول بر فنوتیپ و عملکرد سلول های T فرضیه قابل قبول آنست که کاهش توانایی بیماران مرد کرونایی در تخفیف پاسخ التهابی بیش از حد ممکن است منجر به پیامد های شدید تری در مردان شود (29).

3-4- پاسخ های التهابی متفاوت در کووید-19

سیستم ایمنی میزبان با ایجاد پاسخ های ضد ویروسی می تواند منجر به التهاب های مضر و نامنظم در بیماران کرونایی شود. این اتفاق در SARS-CoV و MERS-CoV نیز می تواند دیده شود (30). بطور ویژه ایجاد نارسایی تنفسی، سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) (Acute respiratory distress syndrome) و پیامد های نامطلوب بالینی با بالا رفتن اینترلوکین 6، پروتئین واکنش گر C و فنوتیپی شبیه به سندرم آزاد سازی سایتوکاین مرتبط است (31,32) جالب اینکه مردان مستعد خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری کووید و تشدید التهاب ناشی از آن هستند در حالی که زنان پاسخ های ایمنی قوی تری به عفونت های ویروسی نشان می دهند و لذا مستعد آسیب های ناشی از خود ایمنی و پاسخ های التهابی متعاقب آن هستند (33).

التهاب های سیستمی و طوفان سایتوکاینی در سومین مرحله بیماری (فاز التهاب شدید) منجر به هایپوکسی و نارسایی سیستم تنفسی می شوند (34). در واقع این پاسخ های التهابی میزبان هست که عامل اصلی آسیب های قلبی عروقی در پاتولوژی بیماری محسوب می شود. بنابراین احتمال ابتلا به آریتمی های خطرناک بطنی را می توان ناشی از این مورد دانست. چندین نوع از سلول های ایمنی از جمله سلول های T و نوتروفیل ها تولید سایتوکاین های پیش برنده التهاب را برعهده دارند که به نوبه خود منجر به التهاب بیشتر می شوند. منوسیت ها نیز با تولید سطوح بالایی از اینترلوکین 6 به تشدید التهاب

خانواده و چه در محیط کار، فعالیت می‌کنند. این می‌تواند هم منجر به مواجهه کمتر مردان با مراقبت‌های پیشگیرانه و هم مواجهه بیشتر زنان با تماس‌های طولانی با بیماران شود. رفتارهای سبک زندگی مانند فعالیت بدنی، رژیم غذایی، مصرف الکل و سیگار نیز بین دو جنس متفاوت است و می‌تواند مستقیماً بر سیستم ایمنی و حساسیت به بیماری تأثیرگذار باشد. برای مثال، مصرف بالای سیگار در مردان، التهاب مزمن و اختلال عملکرد ریوی ایجاد می‌کند که ریسک ابتلا به فرم‌های شدید کووید-19 را افزایش می‌دهد. در مجموع، ترکیب رفتارهای بهداشتی، سبک زندگی و نقش‌های اجتماعی نشان می‌دهد که تفاوت‌های جنسیتی تنها محدود به عوامل زیستی نیست، بلکه الگوهای رفتاری و اجتماعی نیز نقش قابل توجهی در ابتلا، شدت و پیامدهای کووید-19 دارند (42-40). بنابراین جنسیت بعنوان یک فاکتور خطر (Risk Factor) برای شدت و مرگ و میر بیشتر بیماری کووید-19 محسوب می‌شود.

علاوه بر تاثیرات ناشی از ژن ها، بسیاری از تفاوت های جنسی در بروز و شیوع بیماری ها بطور سنتی به هورمون های جنسی نسبت داده می شوند (39).

3-6- رفتارهای وابسته به جنسیت و عوامل فرهنگی - اجتماعی موثر بر مواجهه با ویروس

اختلاف‌های جنسیتی در رفتارهای اجتماعی و بهداشتی می‌تواند به‌طور مستقیم بر مواجهه و ابتلا به کووید-19 تأثیر بگذارد. مطالعات نشان داده‌اند که مردان کمتر از زنان به شستشوی دست و رعایت پروتکل‌های بهداشتی پایبند هستند و در دوران قرنطینه نسبت به زنان تمایل بیشتری به خروج از خانه دارند. علاوه بر این، مردان در استفاده از ماسک، رعایت فاصله اجتماعی و شرکت در معاینات پزشکی پیشگیرانه کمتر منظم عمل می‌کنند. رفتارهای اجتماعی مرتبط با شغل و نقش‌های خانوادگی نیز متفاوت است؛ مردان معمولاً در مشاغل با تماس بالاتر با دیگران و فعالیت‌های خارج از خانه حضور بیشتری دارند، در حالی که زنان غالباً در نقش‌های مراقبتی، چه در

جدول شماره 1: مرور یافته‌های مطالعات پیشین در زمینه تفاوت‌های جنسی و جنسیتی در مکانیزم‌ها و عوامل دخیل در ابتلا به کووید

19

نویسنده و سال انتشار	شماره رفرنس	کشور	نوع مطالعه	حجم نمونه	پیامدها
Schurz (2019)	21	آفریقای جنوبی	مروری روایتی	-	ژن های کد کننده پاسخ های ایمنی به عفونت های ویروسی بر روی کروموزم X واقع شده اند
Klein (2016)	22	آلمان	مروری روایتی	-	بیان و تنظیم متفاوت ژن های واقع بر کروموزوم X در زن و مرد نقش مهمی در پاسخ های متفاوت به عفونت در دو جنس دارد.
Vegeto (2019)	39	ایتالیا	مروری روایتی	-	<ul style="list-style-type: none"> فعالیت استروئیدهای جنسی در CNS فقط محدود به اعمال تولید مثلی و رفتارهای جنسی نیست و شامل محدوده ی وسیعی از رفتارهای عاطفی، یادگیری و شناخت و اعمال حرکتی می شود. استروئیدهای جنسی همچنین پتانسیل قوی ای در محافظت از مغز شامل مهار اپیتوز، افزایش ارتباطات سیناپسی و کاهش فرآیندهای التهاب عصبی دارند.
Jin (2020)	12	چین	گزارش موردها	43 نفر	ابتلا به کووید در مردان و زنان شیوع یکسانی دارد ولی مردان (مستقل از سن) بیشتر در معرض پیامدهای خطرناک تر و مرگ و میر هستند.
Ahmed SB	19	کانادا	مروری	-	زنان نسبت به مردان ممکن است به دلیل تفاوت‌های جنسی در پاسخ‌های

ایمنی و فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین، و تفاوت‌های جنسیتی در استفاده از حفاظت فیزیکی در برابر ویروس، در برابر عفونت ویروسی کمتر آسیب‌پذیر باشند		روایتی			(2020)
مرگ و میر کمتر در زنان به فاکتورهایی از قبیل: ورود ویروس به سلول، سیستم رنین-آنژیوتانسین، تکثیر ویروس، آسیب بافتی و پاسخ های ایمنی-اندوکرین مربوط می شود	-	مروری روایتی	لبنان	20	Wehbe (2021)
<ul style="list-style-type: none"> • مرگ و میر بیشتر در مردان • فشار خون مزمن و سایر اختلالات قلبی-عروقی همراه، دیس پنه، سفتی قفسه سینه و کاهش هوشیاری در افراد فوت شده نسبت به بهبود یافته • میانگین شروع بیماری تا مرگ 16 روز • لکوسیتوزیس و لنفوپنی در 50٪ و 91٪ موارد فوت شده • غلظت بیشتر آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز، آسپارات آمینوترانسفراز، کراتینین، کراتین کیتاز، لاکتات دهیدروژناز، تروپونین قلبی، BNP و دی دایمر در افراد فوت شده 	113 نفر	گزارش موردها (case) (series	چین	13	Chen (2020)
<ul style="list-style-type: none"> • 75٪ بیماران مرد بودند • بیماری های کرونری و انسدادی مزمن تنفسی بیشترین موارد بیماری های زمینه ای بوده است • ترومبوز ورید عمقی در 58٪ موارد • آمبولی ریوی علت مستقیم مرگ در 4 بیمار بود • ویروس در ریه تمامی موارد فوت شده مشاهده شد 	12 نفر	Prospective cohort	آلمان	15	Wichmann و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> • شیوع بیشتر میوکاردیت در مردان با نسبت 4-2:1 • شیوع بیشتر کاردیومیوپاتی دیلاته در مردان با نسبت 3:1 • میوکاردیت در مردان در سنین زیر 50 و در زنان بالای 50 و یا در سنین یائسگی رخ می دهد • میوکاردیت در مردان با علائم درد قفسه سینه و مارکرهای آزمایشگاهی نارسایی قلبی همراه است ولی در زنان دیس پنه غالب بوده و پاسخ های ایمنولوژیک منظم تر ایت 	-	مروری روایتی	آمریکا	16	Fairweather و همکاران (2023)
<ul style="list-style-type: none"> • سطوح پایین تستوسترون بعنوان ریسک فاکتور حوادث قلبی شناخته می شود ولی نقش علت معلولی آن مورد اختلاف است • برخی مطالعات گذشته نگر بر شیوع بیشتر حوادث قلبی در مردان استفاده کننده از تستوسترون دلالت دارند 	-	مروری روایتی	آمریکا	17	Gagliano- و Jucá همکاران (2019)
<ul style="list-style-type: none"> • علیرغم پاسخ های ایمنی قوی تر، شیوع بیماری های اتوایمیون در زنان نسبت به مردان به بیشتر است • علت این تناقض مشخص نیست • علاوه بر جنسیت، هورمون های جنسی نیز در پاسخ و فعالیت سیستم ایمنی نقش دارند 	-	مروری روایتی	امریکا	23	Moulton (2018)

<ul style="list-style-type: none"> سلول های T تنظیم کننده موجود در بافت چربی احشایی (VAT) که در مهار التهاب بافت چربی نقش دارند تحت تاثیر هورمون های جنسی واقع می شوند 	-	تجربی	استرالیا	24	Vasanthaku mar و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> کاهش عملکرد سلول های T و افزایش عملکرد مونوسیت ها و سمیت سلولی با افزایش سن بیشتر می شود این تغییرات در مردان شدید تر بوده و با کاهش کانون های سلول های B ویژه مختص مردان همراه است پیک اول تغییرات مذکور در انتهای دهه سوم زندگی در هر دو جنس بلحاظ زمان و شدت یکسان است ولی پیک دوم در مردان زودتر و شدیدتر است در سنین بالای 65 مردان پاسخ های ایمنی ذاتی و التهابی بیشتر و همچنین فعالیت تطابقی کمتر دارند 	172	تجربی	آمریکا	25	Márquez و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> ژن های متفاوت کمی در سلول های ایمنی دو جنس مشاهده شد مگر در ماکروفاژهای موجود در سه بافت متفاوت پاسخ های ایمنی قوی تر در زنان ممکن است ناشی از مسیرهای ایمنی ذاتی فعال شده بیشتر قبل از هجوم پاتوژن بشد 	-	تجربی	اسرائیل	26	Gal-Oz و همکاران (2019)
<ul style="list-style-type: none"> تفاوت جنسی در سطح فاکتور تنظیمی اینترفرون 5 (IRF5) می تواند مسئول تولید بیشتر اینترفرون آلفا در زنان باشد این یافته بینش جدیدی به مکانیزم های مسئول التهاب بیشتر در زنان هم در عفونت ایدز و هم بیماری های اتوایمیون ارائه می دهد 	-	تجربی	آمریکا	27	Griesbeck و همکاران (2013)
<ul style="list-style-type: none"> فقدان عملکرد واریانت های TLR7 واقع بر کروموزوم X در بیماران کووید 19 شناسایی شد. این تغییر با پاسخ های معیوب اینترفرون یک و دو همراه بوده است. 	4	Case series	هلند	28	Van Der Made و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> بیماران مرد سطح بیشتری از سایتوکاین های ایمنی ذاتی مثل IL-8 و IL-18 نشان دادند. بیماران زن فعالیت بیشتری از سلولهای T را در طی عفونت نشان دادند. پاسخ ضعیف سلولهای T با سن رابطه منفی داشت و پیامدهای وخیمتر بیماری در مردان و نه در زنان همراه بود. در عوض سطوح بیشتر سایتوکاین های ایمنی با پیشرفت بیشتر بیماری در بیماران زن و نه در بیماران مرد همراه بود. 	-	تجربی	آمریکا	29	Takahashi و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> فرضیه تقسیم کووید 19 به دو فاز از اهمیت بالایی برخوردار است: فاز دفاع ایمنی اولیه و فاز ثانویه التهابی آسیب رسان پزشکان باید در جهت تقویت فاز اولیه و مهار فاز ثانویه اقدام کنند. از آنجایی که ویتامین B3 محافظ ریه است باید به محض شروع 	-	Editorial	چین	30	Shi و همکاران (2020)

سرفه تجویز شود.					
<ul style="list-style-type: none"> • سندرم رهائش سایتوکاین‌ها (CRS) در بیماری کووید 19 منجر به اختلال در عملکرد مریگار در ارگانهای متعدد می شود. • درک مکانیسم CRS می تواند به طراحی ایمونوتراپی های جدید کمک کند. 	-	مروری روایتی	چین	31	Liu B و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> • سطوح سرمی IL6 و CRP ارتباط مهمی با بیماری کووید 19 دارد. • سطوح سرمی IL6 و CRP می تواند بعنوان یک فاکتور مستقل در پیش بینی پروگنوز بیماری می باشد. 	-	retrospective observational study	چین	32	Lio F و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> • اغلب بیماری های اتوایمیون در زنان شایعتر است. • شدت علائم، طول بیماری، پاسخ به درمان و بقا بین دوجنس ممکنست متفاوت باشد. • هورمونهای جنسی نقش مهمی در این تورش جنسی دارند به گونه ای که استروژن ها محرکهای قوی در واکنش های اتوایمیون بوده و آندروژن ها نقش محافظتی دارند. 	-	مروری روایتی	ایتالیا	33	Ortona و همکاران (2016)
<ul style="list-style-type: none"> • سه فاز اصلی برای پیشرفت بیماری کووید 19 ارائه شده است. 1- فاز اولیه عفونت 2- فاز ریوی 3- فاز شدت یافته التهاب 	-	مرور روایتی	ایتالیا	34	Romagnoli و همکاران (2020)
<ul style="list-style-type: none"> • در شدت و پیامدهای کووید 19 تفاوت های جنسی و جنسیتی وجود دارد که به ترکیبی از فاکتورهای متعدد مربوط است. • این فاکتورها شامل هورمونهای جنسی، پاسخ های ایمنی و مارکرهای التهابی است. • تفاوت در نگرش به بیماری و رفتار نیز می تواند بر شدت و پیامدهای بیماری موثر باشد. 	-	مرور روایتی	آمریکا	36	Ya'qoub L و همکاران 2021
<ul style="list-style-type: none"> • مرگ و میر بیماران کووید-19 در مردان بیشتر بود • شدت علائم و میزان بستری در بخش های ویژه در مردان بیشتر بود 	-	مرور سیستماتیک	چین	42	Lakbar و همکاران (2020)

کره جنوبی، ایتالیا و آلمان گویای این است که مردان 59-75 درصد مرگ و میر ناشی از کووید-19 را به خود اختصاص داده اند (12-15,43). جنس مرد در بالا بردن خطر مرگ و میر در کووید-19 به عنوان یک عامل مستقلی است که می تواند ناشی از سطوح بالای ایمنی هومورال و سلولی و تفاوت در ابتلا به بیماری های همراه در زنان باشد (16,17). در ادامه به برخی از عوامل بالقوه دخیل در این تفاوت ها اشاره می شود.

بحث

مطالعه حاضر به مرور تفاوت های جنسی در ابتلا به کووید-19 و برخی عوامل و ویژگی های رفتاری و زیستی دخیل در این تفاوت ها پرداخت. مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیکی فراوانی حاکی از آنند که شدت بیماری و مرگ و میر ناشی از عفونت کووید-19 در مردان تقریباً دو برابر زنان است. بعنوان مثال داده هایی از کشورهای چین،

افزایش فعالیت ACE 2 و کمبود تستسترون منجر به کاهش فعالیت ACE 2 می شود (52-55).

تاثیرات هورمون های جنسی به حساسیت در برابر عفونت یا وسعت بار ویروس وارد شده محدود نمی شود بلکه تعیین کننده شدت نشانه ها، عوارض و پیامد های حاصل از ویروس کووید-19 نیز هست. در واقع هورمون ها از فاکتورهای اصلی دخیل در پیامدهای متفاوت عفونت کووید در مرد و زن بحساب می آید. به سبب هورمون های جنسی زنانه، زنان در سنین باروری به طور قابل توجهی تعداد مرگ و میر کمتری در اثر کووید نسبت به مردان دارند اما این آمار پایدار نیست و با افزایش سن به تدریج تعداد مرگ و میر افزایش می یابد. به عبارتی مرگ و میر زنان بعد از یائسگی بیش از 20 درصد نسبت به قبل یائسگی افزایش می یابد. زنان در قبل از یائسگی دفعات و مدت زمان کمتری از بستری شدن در بیمارستان را نشان می دهند در نتیجه این افراد نیاز کمتری به حمایت تنفسی در مقایسه با زنان پس از یائسگی دارند. همچنین ارتباط مستقیم کووید-19 با شرایط یائسگی و ارتباط معکوس با مصرف قرص های ضد بارداری ترکیبی نیز گزارش شده است (56).

در مجموع تاثیرات بیولوژیک هورمون های جنسی در شناس مبتلا و شدت عفونت و همچنین بیان متفاوت ژن های درگیر عفونت بین دو جنس حاکی از نقش مهم فاکتورهای هورمونی و ژنتیک در تفاوت های جنسی مبتلا به عفونت و مرگ و میر ناشی از آنست.

در کنار تفاوت های بیولوژیکی مبتنی بر جنس، جنسیت نیز که به دیدگاه اجتماعی و فرهنگی هر جامعه در تعریف زن و مرد اطلاق می شود، ممکن است در تفاوت زن و مرد در ابتلا به بیماری کووید-19 نقش داشته باشد (57,29) در واقع زنان نسبت به بیماری آگاهی بیشتری دارند و در مقایسه با مردان با محدودیت ها و راهکارهای پیشگیرانه سازگاری بیشتری را نشان می دهند (57). متقابلاً مردان بیشتر مستعد رفتارهای پرخطر مانند سیگار کشیدن و

در انسان تعداد زیادی از ژن هایی که نقش کلیدی در پاسخ های ایمنی دارند بر روی کروموزوم X قرار گرفته اند (21,44). از آنجائیکه اغلب مردان تنها یک کروموزوم واحد X دارند جهش در ژن های این کروموزوم منجر به تغییر فنوتایپ مربوطه می شود. اما وجود دو کروموزوم X در زنان باعث جبران جهش در هر کدام از کروموزوم ها توسط دیگری می شود. قابل توجه اینکه ژن های کد کننده گیرنده ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) که مسئول ورود ویروس کرونا به داخل سلول است بر روی کروموزوم X واقع اند. این شواهد حاکی از آنست که کروموزوم های جنسی می توانند نقش مهمی در پاسخ های متفاوت به عفونت در دو جنس داشته باشد (22).

علاوه بر تاثیرات ناشی از ژن ها، بسیاری از تفاوت های جنسی در بروز و شیوع بیماری ها بطور سنتی به هورمون های جنسی نسبت داده می شوند (39). برای مثال در مطالعه ای مشخص شد که استروژن درون زا می تواند منجر به بهبود شدت عفونت آنفولانزا بواسطه کاهش کموکاین ها و سایتوکاین های پیش التهابی مثل اینترفرون گاما، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNFα) و سایر فاکتورهای التهابی در موش شود (45-48). در ارتباط با عفونت کووید-19 مشخص شد که موش های نر استعداد بیشتری به ابتلا و میزان بالاتری از مرگ و میر را نشان می دهند. علاوه بر این برداشت تخمدان ها مرگ و میر موش های ماده را افزایش داد (49). این یافته حاکی از این است که تعادل بین استروژن و تستوسترون به احتمال زیاد می تواند نقش مهمی در پاسخ های آنتی ویروسی در عفونت های کرونا ویروس بر عهده داشته باشد. جالب اینکه مردان مبتلا به سرطان پروستات که تحت درمان محرومیت از آندروژن ها قرار گرفته اند در برابر ویروس کووید مقاومت بیشتری نشان داده اند (50,51). آزمایش بر روی موش ها نشان داد که هر دو هورمون تستسترون و استروژن می توانند فعالیت ACE 2 را تنظیم کنند به صورتی که کمبود استروژن منجر به

مقالات) ممکن است محدود باشد. عدم انجام تحلیل کمی یا نبود چارچوب منظم جستجو می‌تواند تأثیر بزرگی بر استنتاج‌های کلی داشته باشد و احتمالاً باعث کاهش قابلیت تعمیم یافته‌ها می‌شود. همچنین جستجوی این مرور به مقالات فارسی/انگلیسی و پایگاه‌های خاصی محدود بود که می‌تواند به کاهش جامعیت یافته‌ها و کمیت یا دامنه تنوع فاکتورهای جنسیتی-ابتلا/شدت منجر شود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، خلاصه‌ای از تفاوت‌های جنسی و جنسیتی در ابتلا به کووید-19 و برخی از عوامل ژنتیکی، بیولوژیک و رفتاری دخیل در این تفاوت‌ها بیان شد. شدت بیماری و نرخ مرگ و میر ناشی از عفونت کووید-19 در مردان بیشتر از زنان است. تفاوت‌های جنسی فقط به تفاوت‌های بیولوژیکی و تولیدمثلی محدود نمی‌شوند، بلکه به عوامل محیطی، اجتماعی و فرهنگی نیز مربوط می‌گردند. این تفاوت‌ها را می‌توان ناشی از تغییر در بیان ژن ACE2، پروفایل هورمونی متفاوت بین زنان و مردان، پاسخ‌های ایمنی متفاوت و بیماری‌های همراه دانست که در نتیجه این تفاوت‌ها، بار عفونت کمتر و بقای بهتر در زنان و بستری شدن طولانی‌تر و میزان مرگ و میر بالاتر در مردان مشاهده می‌شود. زنان مبتلا به کووید-19 زمان بستری شدن کوتاه‌تر و نتایج بالینی مطلوب‌تری دارند. پیامدهای جنسی بر وضعیت سلامتی و بیماری افراد در زمینه مدیریت بالینی بیماران بسیار مورد توجه است. شناخت تفاوت‌های جنسیتی در ابتلا و پیامدهای کووید-19، از عوامل زیستی و هورمونی گرفته تا رفتارهای اجتماعی، سبک زندگی و بیماری‌های زمینه‌ای، می‌تواند نقش کلیدی در بهبود مدیریت بالینی، کاهش شدت بیماری و اتخاذ راهبردهای پیشگیری هدفمند بین زنان و مردان ایفا کند. آگاهی و شناخت بهتر و دقیق‌تر از ماهیت، شدت و پیامدهای متفاوت بیماری کووید-19 بین

مصرف الکل بوده و مواجهه بیشتری با محیط‌های آلوده به ویروس دارند. علاوه بر این به نظر می‌رسد مردان نکات بهداشتی را با دقت و پیگیری کمتری رعایت می‌کنند و با نادیده انگاشتن عادات ساده مثل دست شستن منجر به تسهیل ابتلا به عفونت و بار بیماری می‌شوند (58). به نظر می‌رسد مردان کمتر مراقب سلامتی‌شان هستند و دیرتر به دنبال مراقبت‌های پزشکی می‌روند یعنی هنگامی می‌روند که نشانه‌های بیماری بدتر شود. این مورد را می‌توان حداقل یکی از موارد توضیح دهنده شدت بالای عفونت و پیامدهای آن در مردان دانست. علاوه بر این عادات تغذیه‌ای و سبک زندگی نیز در تفاوت‌های جنسیتی گزارش شده است (29,57). مطالعات در کشورهای غربی (ایالات متحده و اروپا) بر روی این نکته تأکید دارند که مصرف میوه، سبزیجات، حبوبات و غذاهای مکمل در بین زنان بیشتر است در حالی که مردان تمایل بیشتری برای مصرف چربی و غذا های پر پرتین دارند. زنان با آگاهی بیشتری که از تأثیر تغذیه بر سلامتی دارند و با اهمیت بیشتری که به تصویر بدنی خود (body image) می‌دهند در پذیرش رژیم غذایی سالم‌تر مستعد تر هستند. بنابراین زنان می‌توانند مصرف بیشتری از ریز مغذی‌ها، غذاهای گیاهی و رژیم مدیترانه‌ای را که پتانسیل ضد ویروس کووید-19 دارند، داشته باشند. با تأیید نقش فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) در پاتوژنز کووید-19، مصرف رژیم غذایی حاوی ترکیبات PAF مثل ویتامین A، ویتامین C، ویتامین E، ویتامین D، سلنیوم، اسید چرب امگا 3 و مواد معدنی می‌تواند با تضعیف فرایندهای التهاب و ترومبوزیس از آثار مخرب بیماری کووید-19 پیشگیری کند (59). از سایر عوامل مرتبط با رفتار می‌توان به ابتلای بیشتر مردان به بیماری‌های مزمن، رفتارهای پرخطر، مواجهات شغلی و رفتارهای متفاوت اجتماعی اشاره کرد (60).

از محدودیت‌های این مطالعه این است که مرور روایتی حاضر به صورت کیفی انجام شده و از لحاظ روشمندی کمی (مثلاً متاآنالیز یا ارزیابی دقیق ریسک سوگیری

تضاد منافع

هیچگونه تضاد منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

زن و مرد می‌تواند نقش مهمی در تشخیص سریع‌تر

بیماری و همچنین اتخاذ تدابیر درمانی مؤثرتر ایفا نماید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی همکاران و دانشجویانی که در نوشتن

این مقاله به انحاء مختلف حمایت کرده اند کمال سپاس

و تشکر را دارند.

مراجع

- [1] Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;
- [2] Bahareh Payvar, Azami S, Khodadegan MA, Saburi E, Negah SS, Hajali V. Clinical characteristics of COVID-19 patients in Musa Ibn Jafar Hospital in Quchan: an observational study. *NavideNo*. 2022;25(83).
- [3] Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. Vol. 11, *Nature Reviews Microbiology*. 2013.
- [4] Saeed Eftekharnasab VH. Sex and gender differences in COVID-19 cardiovascular complication: a narrative review. *Navid No*. 2024;27(9):34–50.
- [5] 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.
- [6] 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).
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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).
- [10] Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2017;97(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] Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Heal*. 2020;8.
- [13] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368.
- [14] Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in the republic of korea from january 19 to march 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 2020;35(10).
- [15] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4).
- [16] Fairweather D, Beetler DJ, Musigk N, Heidecker B, Lyle MA, Cooper LT, et al. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10.

- [17] Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. Vol. 16, *Nature Reviews Cardiology*. 2019.
- [18] 50/50 GH, And the AP, International RC and the, Women., On C for R. *Global Health 50/50*. 2020. The Sex, Gender and COVID-19 Project.
- [19] Ahmed SB, Dumanski SM. Sex, gender and COVID-19: a call to action. *Can J Public Heal*. 2020;111(6).
- [20] Wehbe Z, Hammoud SH, Yassine HM, Fardoun M, El-Yazbi AF, Eid AH. Molecular and Biological Mechanisms Underlying Gender Differences in COVID-19 Severity and Mortality. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. 2021.
- [21] Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. Vol. 13, *Human genomics*. 2019.
- [22] Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Vol. 16, *Nature Reviews Immunology*. 2016.
- [23] Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. 2018.
- [24] Vasanthakumar A, Chisanga D, Blume J, Gloury R, Britt K, Henstridge DC, et al. Sex-specific adipose tissue imprinting of regulatory T cells. *Nature*. 2020;579(7800).
- [25] Márquez EJ, Chung C han, Marches R, Rossi RJ, Nehar-Belaid D, Eroglu A, et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nat Commun*. 2020;11(1).
- [26] Gal-Oz ST, Maier B, Yoshida H, Seddu K, Elbaz N, Czysz C, et al. ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome. *Nat Commun*. 2019;10(1).
- [27] Griesbeck M, Tomezsko P, Doyle E, Sirignano M, Diefenbach T, Altfeld M, et al. Sex differences in IRF5 levels and implications for pDC IFN α response (P1365). *J Immunol*. 2013;190(1_Supplement).
- [28] Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(7).
- [29] 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).
- [30] Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Vol. 27, *Cell Death and Differentiation*. 2020.
- [31] Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? Vol. 111, *Journal of Autoimmunity*. 2020.
- [32] Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127.
- [33] Ortona E, Pierdominici M, Maseli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2).
- [34] Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the bench to the bedside. Vol. 100, *Physiological Reviews*. 2020.
- [35] Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? Vol. 11, *Biology of Sex Differences*. 2020.
- [36] Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned! *Am Hear J Plus Cardiol Res Pract*. 2021;3.
- [37] Ciarambino T, Sansone G, Menna G, Para O, Giordano M. What is known in male gender differences, comorbidity and age for covid-19 pandemia? A narrative minireview. *J Gerontol Geriatr*. 2020;68(Special Issue 4).
- [38] Muther C, Jobeili L, Garion M, Heraud S, Thepot A, Damour O, et al. An expression screen for aged-dependent microRNAs identifies miR- 30a as a key regulator of aging features in human epidermis. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(11).
- [39] Vegeto E, Villa A, Della Torre S, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, et al. The role of sex and sex hormones in neurodegenerative diseases. Vol. 41, *Endocrine Reviews*. 2019.
- [40] Rozenberg S, Vandromme J, Charlotte M. Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? Vol. 138, *Maturitas*. 2020.
- [41] Alsan M, Stantcheva S, Yang D, Cutler D. Disparities in coronavirus 2019 reported incidence,

- knowledge, and behavior among us adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6).
- [42] Lakbar I, Luque-Paz D, Mege JL, Einav S, Leone M. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11 November).
- [43] Ortiz A, Cozzolino M, Duivenvoorden R, Fliser D, Fouque D, Franssen CFM, et al. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: A call to action by the ERA-edta. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(1).
- [44] Snell DM, Turner JMA. Sex Chromosome Effects on Male–Female Differences in Mammals. Vol. 28, *Current Biology*. 2018.
- [45] Robinson DP, Lorenzo ME, Jian W, Klein SL. Elevated 17 β -estradiol protects females from influenza a virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses. *PLoS Pathog*. 2011;7(7).
- [46] Nguyen DC, Masseoud F, Lu X, Scinicariello F, Sambhara S, Attanasio R. 17 β -Estradiol restores antibody responses to an influenza vaccine in a postmenopausal mouse model. *Vaccine*. 2011;29(14).
- [47] Pazos MA, Kraus TA, Muñoz-Fontela C, Moran TM. Estrogen mediates innate and adaptive immune alterations to influenza infection in pregnant mice. *PLoS One*. 2012;7(7).
- [48] Vermillion MS, Ursin RL, Attreed SE, Klein SL. Estriol reduces pulmonary immune cell recruitment and inflammation to protect female mice from severe influenza. *Endocrinology*. 2018;159(9).
- [49] 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. *J Immunol*. 2017;198(10).
- [50] Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano C V., et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020;31(8).
- [51] Chakravarty D, Nair SS, Hammouda N, Ratnani P, Gharib Y, Wagaskar V, et al. Sex differences in SARS-CoV-2 infection rates and the potential link to prostate cancer. Vol. 3, *Communications Biology*. 2020.
- [52] Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19).
- [53] Dalpiaz PLM, Lamas AZ, Caliman IF, Ribeiro RF, Abreu GR, Moyses MR, et al. Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10(5).
- [54] Araujo FC, Milsted A, Watanabe IKM, Del Puerto HL, Santos RAS, Lazar J, et al. Similarities and differences of X and Y chromosome homologous genes, SRY and SOX3, in regulating the renin-angiotensin system promoters. *Physiol Genomics*. 2015;47(5).
- [55] Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, et al. Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 β -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ*. 2010;1(1).
- [56] Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Lochlainn MN, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One*. 2021;16(9 September).
- [57] Galasso V, Pons V, Profeta P, Becher M, Brouard S, Foucault M. Gender differences in COVID-19 attitudes and behavior: Panel evidence from eight countries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(44).
- [58] Pivonello R, Auriemma RS, Pivonello C, Isidori AM, Corona G, Colao A, et al. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinology*. 2021;111(11).
- [59] Detopoulou P, Demopoulos CA, Antonopoulou S. Micronutrients, phytochemicals and mediterranean diet: A potential protective role against covid-19 through modulation of paf actions and metabolism. Vol. 13, *Nutrients*. 2021.
- [60] Moula AI, Micali LR, Matteucci F, Lucà F, Rao CM, Parise O, et al. Quantification of death risk in relation to sex, pre-existing cardiovascular diseases and risk factors in COVID-19 patients: Let's take stock and see where we are. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. 2020.