

چرا مردان بیشتر مستعد COVID-19 هستند: مروری بر دانش کنونی در جهان

نویسندگان: دکتر شهرزاد نعمت الهی^۱، دکتر علیرضا فاطمی^۱، سمیرا شریعت پناهی^۱، دکتر محمدرضا حسینی^۲

^۱ مرکز تحقیقات سلامت مردان و بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول: دکتر علیرضا فاطمی

برگردان مقاله انگلیسی منتشر شده ذیل:

Nematollahi S, Shariatpanahi S, Hosseini MR, Fatemi A. Why are Men more susceptible to COVID-19: A narrative review of current global knowledge. Men's Health Journal. 2020; 4(1): e1

چکیده:

از زمان آغاز اپیدمی بیماری کووید-۱۹ تاکنون مدت زمان زیادی نگذشته است، اگرچه سرعت و شدت گسترش بیماری، آن را هم اکنون به یک اورژانس سلامت جهانی بدل ساخته است. مطالعات فراوانی در خصوص اپیدمیولوژی توصیفی مبتلایان به کووید-۱۹ در سطح جهان در دست است که نشان می دهد بار اپیدمی بیماری کووید-۱۹ چه از نظر ابتلا و چه از نظر مرگ و میر در بین مردان بالاتر است. خصوصیات فیزیولوژیکی و ژنتیکی به همراه تفاوت های بی شماری در مشخصات اجتماعی و فرهنگی مردان، به این اختلاف نسبت داده شده است. این مقاله مروری با هدف جمع آوری توضیحات مختلف در مورد تفاوت های جنسیتی در ابتلا و میرائی از کووید-۱۹ تهیه شده است.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، بقا، مردان، ایران

مقدمه:

در اوایل دسامبر سال ۲۰۱۹، یک بیماری کرونا ویروسی نوپدید با نام کووید-۱۹ در شهر ووهان در کشور چین پدیدار شد و به سرعت در سرتاسر چین و جهان شیوع یافت (۱). رشد نمائی و شیوع سریع این بیماری باعث شد که در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی این اپیدمی را به عنوان ششمین اورژانس بهداشت عمومی با سطح نگرانی بین المللی (متعاقب اپیدمی های آنفلوآنزا H1N1 در سال ۲۰۰۹، فلج اطفال در سال ۲۰۱۴، ابولا در غرب آفریقا در سال ۲۰۱۴، زیکا در سال ۲۰۱۶ و ابولا در جمهوری دموکراتیک کنگو در سال ۲۰۱۹ اعلام کند. (۲). شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد که روند شیوع بیماری کووید-۱۹ تا حد زیادی ر شد نمایی را دنبال می کند، به طوری که تا اول آوریل ۲۰۲۰، در سرتاسر جهان ۸۲۳،۶۲۶ مورد تشخیص قطعی و ۴۰،۵۹۸ مورد مرگ و میر گزارش شده است (۳). برآوردها نشان می دهد که میانگین عدد تکثیر (R₀) برای بیماری کووید-۱۹ از ۲/۲۴ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۵۵-۱/۹۶) تا ۳/۵۸ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۴/۳۹-۲/۸۹) می باشد که نشان دهنده افزایش دو تا هشت برابری در میزان بروز بیماری می باشد (۴، ۵). همچنین برآورد فعلی میانگین دوره کمون برای کووید-۱۹ برابر ۶/۴ روز است که می تواند از ۲/۱ روز تا ۱۱/۱ روز (صدک ۲،۵ تا ۹۷،۵ ام) متغیر بوده و دارای انتقال بدون علامت نیز باشد (۶). اپیدمی بیماری کووید-۱۹ در ایران با گزارش دو مورد مرگ در ۲۰ فوریه ۲۰۲۰ شناسایی شد و در حال حاضر (تا زمان انتشار این مقاله)، ایران در بین ۱۵ کشور اول با بالاترین عوارض و مرگ و میر در جهان قرار گرفته است. نگاهی گذرا به اپیدمیولوژی

¹ COVID-19

توصیفی در ایران نشان می دهد که میانگین سنی بیماران ۵۲/۷ سال می باشد. جالب توجه است که در مقایسه با زنان، احتمال ابتلا به عفونت ویروس کرونا در مردان ۱۳٪ بالاتر و احتمال مرگ از بیماری کووید-۱۹ در آنها ۲۹٪ بالاتر است (جدول ۱) (۷).

جدول ۱- توزیع طبقه بندی شده جنسی ابتلا و میرائی ناشی از عفونت ویروس کرونا در ایران تا ۳۱ مارس ۲۰۲۰.

	مرد	زن
ابتلا به CoV	23730 (53.2)	20876 (46.8)
مرگ از CoV	1637 (56.5)	1261 (43.5)

* براساس تعداد کل موارد گزارش شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

در همین حال، شناسایی عوامل خطر ابتلا به و مرگ از بیماری کووید-۱۹ به منظور شناسائی دقیق تر ویژگی های بالینی و اپیدمیولوژیکی مبتلابان و تسهیل اقدامات کنترلی و مهار اپیدمی، ضروری می باشد (۱). با وجود این نیاز، ماهیت وابسته به جنس در اپیدمی کووید-۱۹ کانون توجه مطالعات اندکی کمی بوده است. بنابراین، این مقاله مروری برای پرداختن به اپیدمی کووید-۱۹ نزد مردان تهیه شده است.

جهت تهیه این مقاله مروری، پایگاه داده های الکترونیکی بین المللی از جمله Scopus، Medline و Clarivate Analytics و پایگاه های علمی داخلی مانند Magiran و SID با کلمات کلیدی COVID-19، عفونت CoV، ویروس Corona، ویروس تنفسی، اختلاف جنسیتی و آسیب پذیری مردان جستجو شد. در این میان، مطالعات با هدف توضیح تغییرات جنسیتی یا آسیب پذیری مردان به عفونت ویروس کرونا در اولویت قرار داشتند.

آسیب پذیری مردان به عفونت ویروس کرونا:

مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان دهنده تفاوت های وابسته به جنس در میزان بروز و میزان کشندگی^۲ در از سان ه ستند به گونه ای که میزان کشندگی بیماری در مردان به مراتب بالاتر از زنان می باشد (۸، ۹).

بررسی های انجام شده در طی اپیدمی در کشور چین نشان می دهد مردان اشکال جدی تری از این بیماری را در مقایسه با زنان نشان می دهند. اگرچه توزیع سنی در بین زنان و مردان در گروه های بقا یافته و متوفی تقریباً مشابه است، تناسب مردان در گروه متوفی بالاتر از گروه بقا یافته (۷۰/۳ در مقابل ۵۰) می باشد (۱۰، ۱۱). مشاهدات مبنی بر بالاتر بودن نسبت مردان در گروه های مبتلابان و متوفیان از بیماری کووید-۱۹ در مطالعات از سایر کشورها نیز گزارش شده است (۱۲-۱۴).

گزارشات factsheet منتشر شده از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی نشان می دهد که در سرتاسر اپیدمی کووید-۱۹، احتمال ابتلا و مرگ از بیماری نزد مردان به ترتیب ۱۳ در صد و ۲۹ در صد بالاتر از زنان بوده است (۷). این افزایش وابسته به جنس در شدت بیماری پس از عفونت ویروس کرونا با افزایش سن بیشتر نیز می شود (۱۵).

نتایج مطالعات بر روی بیماران ایرانی نشان داده است که در مقایسه با زنان، بالاتر بودن میزان های ابتلا نزد مردان در گروه های سنی ۳۰-۳۹ و ۴۰-۴۹ سال و میزان های میرائی نزد مردان در گروه های سنی ۵۰-۵۹ و ۶۰-۶۹ سال وجود دارد. گزارشی از یکی از بیمارستان های سطح

² Case Fatality Rate (CFR)

سوم در شهر تهران (بیمارستان شهدای تجریش) نیز نشان می دهد که طی ۴۱ روز (از ابتدای اعلام اپیدمی تا تاریخ تدوین نهایی این مقاله)، در مجموع ۱۱۰۰ فرد مبتلا به کووید-۱۹ با نسبت زن و مرد به ۱/۷ (توسط گزارش های هفتگی رسمی بیمارستان) در بیمارستان بستری شده اند.

دلایل اختلاف جنسیتی در ابتلا و میراثی از عفونت ویروس کرونا به طور کامل بررسی نشده است. چندین مطالعه آزمایشگاهی سعی در یافتن پاسخ داشته اند اما شواهد اپیدمیولوژیک در این خصوص همچنان نادر هستند. بنابراین، این مقاله در ادامه به دو دسته از توضیحات گسترده آسیب پذیری بیشتر مردان بر اساس صفات ژنتیکی و خصوصیات اجتماعی می پردازد. اگرچه، تحقیقات پایه و کاربردی بیشتری در مورد نقش جنسیت در درمان فردی و پیش بینی خطر همچنان مورد نیاز می باشد.

توضیح ژنتیکی و فیزیولوژیکی:

ویروس کرونا مشابه ویروس سارس^۳ از طریق گیرنده ACE2 به سلول ها حمله می کند. گزارش شده است که بیان بالای پروتئین گیرنده ACE2 در اندام های خاص منجر به اختلال در اندامهای خاص و پارامترهای بالینی مرتبط در بیماران SARS می شود (۱۶، ۱۷).

ژن ACE2 در کروموزوم X قرار دارد و نشان داده شده که سطح ACE2 در مردان بالاتر از زنان است (۱۸). علاوه بر بیان ACE2، بیان سیتوکین های پیش ضد التهابی (IL-6) و کموکین ها (CCL2 & CXCL1) نیز به عنوان مکانیسم محتمل برای آسیب پذیری بالاتر مردان به عفونت ویروس کرونا معرفی شده اند. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که به دنبال چالش القا شده توسط ویروس کرونا در بدن، سطح این سیتوکین ها و کموکین ها در ریه های موش های نر در مقایسه با موش های ماده بالا باقی مانده یا حتی افزایش یافته است که پیشنهاد دهنده یک پاسخ التهابی طولانی مدت در موشهای نر می باشد (۱۹).

ویروس کرونا عمدتاً در مجاری هوایی و سلولهای اپیتلیال آلوئول (۲۰) تکثیر می شود در حالی که غلظت استرادیول در موش های ماده بالاتر است (۲۱). سیگنالینگ استروژن در زنان ممکن است مستقیماً تکثیر ویروس کرونا را از طریق اثرات بر متابولیسم سلولی سرکوب کند. علاوه بر این، سطح بالای RNA ویروسی در ریه های موش های نر ممکن است TLR7 را بر روی IMM تحریک کند و در نتیجه باعث افزایش سیتوکین های التهابی و کموکین ها می شود (۲۲). حدت بالای بیماری در موش های نر همچنین به تیتراهای بالاتر ویروس و افزایش IMM و نفوذ نوتروفیل ها در ریه منسوب شده است. افزایش تعداد IMM ها و نوتروفیل ها در مردان آلوده به ویروس کرونا با سطح بالای سیتوکین های التهابی و کموکین ها در ریه های موش های نر نیز از سایر مطالعات گزارش شده است. این سلول ها همچنین در موش های نر مسوول تولید سطح بالاتری از واسطه های التهابی نسبت به موش های ماده هستند. علاوه بر این، مشاهده شده در موش های ماده ای که تخمدان های آنها خارج شده است تعداد IMM ها در مقایسه با موش های ماده سالم افزایش می یابد که نشان دهنده نقش سرکوبگر استروژن در تجمع و عملکرد IMM در ریه ها می باشد (۲۳). براین اساس، بیان بالاتر ژن ACE2 در مردان می تواند توجیهی برای مرگ و میر بالاتر در میان آنها تلقی شود، اگرچه تحقیقات بیشتری در مورد این مکانیسم مورد نیاز است. یکی دیگر از عواملی که می تواند منجر به نتایج مختلف عفونت با ویروس کرونا بین زنان و مردان شود، اثر مستقیم سیتوپاتی است که به دلیل بار بالاتر ویروس^۴ در مردان است (۲۴).

مطالعات برای یافتن ارتباط بین جنسیت مرد و استعداد ابتلا به عفونت ویروس کرونا در جمعیت های انسانی نیز انجام شده است. عوامل متعددی در ایجاد تفاوت های جنسیتی در عفونت های ویروسی شناخته شده است. استروئیدهای جنسی و فعالیت ژن های مرتبط با

³ Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

⁴ Viral Load

کروموزوم X، که هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و سازگار به عفونت ویروس را تعدیل می کنند؛ ممکن است بر پاسخ ایمنی تأثیر بگذارند (۲۵)، (۲۶).

در همین حال، برخی از مطالعات از مکانیسم شبیه سازی واکنش بدن به سایر عوامل بیماری زای عفونی مشابه با ویروس کرونا برای تبیین بهتر موقعیت استفاده کرده اند. نشان داده شده است که تعداد بالای کپی از TLR7 واقع شده بر روی کروموزوم X و بیان بالاتر IRF-7 در زنان باعث افزایش تولید IFN-b توسط سلولهای دندریتیک پلاسمایی و محافظت در برابر عفونت HIV در بیماران زن می شود (۲۷). علاوه بر این، استروژن ها با مهار بیان CCL2 در حین التهاب و مهار فعال سازی NFkb TLR4 واسطه در ماکروفاژها از طریق سرکوب ریز RNA ها، مانند let7a و miR-125b، افزایش بکارگیری مونوسیت های ماکروفاژ کننده (بیگانه خوار) شناخته شده است. علاوه بر آن، نشان داده شده که درمان با استروژن باعث کاهش سطح TNF و CCL2 و در نتیجه محافظت در برابر عفونت ویروس آنفلوانزا می شود (۲۸، ۲۹). به طور خلاصه، نتایج مطالعات ژنتیکی نشان می دهد که احتمال تطبیق شده سنی ابتلا به عفونت ویروس کرونا در مردان بالاتر از زنان است. این نتایج هم راستا با نتایج مطالعات بر روی عفونت های SARS و MERS بوده و نشان دهنده یک روند افزایشی وابسته به جنس در رخداد بیماری های عفونی تنفسی در انسان و با همبستگی مستقیم و مثبت با سن است (۸، ۱۵، ۳۰).

با این وجود، با توجه به ویژگی های منحصر به فرد بیماری های عفونی، هنوز هم فرصت های تحقیقاتی فراوانی در مورد نقش صفات ژنتیکی در بیماریزایی عفونت ویروس کرونا در انسان وجود دارد. در حالی که تاکنون مطالعات ارتباط وسیع ژنومی در انسان^۵ نقش ACE2، IMM، سیتوکین ها و نشانگرهای زیستی التهابی را تا حدی روشن نموده اند، توسعه درمان های پزشکی و اقدامات پیشگیری همچنان نیاز به توسعه گسترده تر مرزهای دانش دارند.

توضیح اپیدمیولوژیک:

اگرچه گزارشات متعددی از مشابهت میزان های ابتلا و میراثی ناشی از کووید-۱۹ در افراد بالای ۷۵ سال وجود دارد که به خطرهای رقیب مرگ در سالمندان اشاره داشته و صرف نظر از جنس رخ می دهد؛ توزیع جنسی عفونت ویروس کرونا در جمعیت های انسانی از دیدگاه اپیدمیولوژیک کمتر بررسی شده است. با وجود شواهد فراوان از اپیدمیولوژی تو صیفی مبتلایان به کووید-۱۹، به ندرت فر ضیه هایی برای تفاوت های مشاهده شده خلق شده اند. (۱۳ و ۳۰). از طرف دیگر، توزیع متوازن جنسی در مبتلایان در سنین بالاتر ممکن است به دلیل وجود سایر بیماریها و بیماریهای زمینه ای مرتبط با بقا باشد. به عنوان مثال، بیماری های قلبی عروقی، پرفشاری خون و دیابت از شایعترین بیماری های زمینه ای در میان بزرگسالان ایرانی طبقه بندی شده اند که صرفنظر از جنس، مسبب بار ابتلا و میراثی عظیمی بر سلامت کشور هستند (۷). بنابراین، این احتمال وجود دارد که بیماری ها و اختلالات بالینی در سالمندان اثرات صفات ژنتیکی (احتمالاً ژن ACE2) که باعث افزایش آسیب پذیری مردان می شود، را کمتر کرده و منجر به پیش آگهی مستقل از جنس در این گروه جمعیتی شود. این توضیحات مطابق با مطالعات انجام شده از چین است که نشان می دهد بیماری کووید-۱۹ نزد بیماران سالمند مبتلا به بیماری های دیگر به احتمال بیشتری منجر به بیماری های شدید و حتی کشنده تنفسی مانند دیسترس تنفسی می شود که مستقل از جنس می باشد (۱۰، ۱۱، ۱۸). توضیح قابل قبول دیگر رابطه بین عفونت ویروس کرونا و استعمال دخانیات است. مطالعات مربوط به مدیریت بالینی این بیماری نشان داده است که استعمال سیگار مرتبط با بیان بیشتر ژن ACE2 است که گیرنده سندرم حاد تنفسی حاد ویروس کرونا^۲ می باشد. این ارتباط می تواند بعنوان دلیل مشاهده تفاوت های جنسی در شیوع و شدت تفسیر شود (۳۱). مطابق با مطالعات در چین (۳۱)، تفاوت توزیع جنسی در ابتلا به عفونت ویروس کرونا ممکن است مرتبط با میزان های استعمال بالاتر دخانیات در مردان باشد. یک مطالعه نشان داده است که با وجود بیان مشابه ژن ACE2 در زن و مرد، اما در افراد آسیایی مصرف کننده سیگار به طور

⁵ Genome-Wide Association Studies

قابل توجهی بالاتر از افراد غیر سیگاری بود (۳۲). با وجودی که نتایج مطالعات دیگری که به طور عمده در چین اجرا شده اند، نیز نشان دهنده یک روند در ارتباط بین استعمال دخانیات و شدت بیماری کووید-۱۹ هستند (۳۳، ۳۴)، اما شواهد علمی فعلی برای معرفی دخانیات به عنوان یک عامل مستعد کننده در مردان برای عفونت با ویروس کرونا کافی نمی باشد. علاوه بر این، گزارشی مبنی بر توزیع مبتلایان به کووید-۱۹ برحسب وضعیت سیگار کشیدن در ایران هنوز تهیه نشده است. برای اینکه اثر دخانیات در افزایش آسیب پذیری مردان به بیماری کووید-۱۹ مشخص شود، شواهد اپیدمیولوژیک متقنی در خصوص ارتباط بین استعمال دخانیات و شیوع یا شدت بیماری کووید-۱۹ در مردان ایرانی مورد نیاز است. از منظری دیگر، بروز بالاتر عفونت ویروس کرونا در مردان ممکن است به دلیل تعاملات اجتماعی بالاتر در مکان های کاری باشد. برطبق گزارش مرکز ملی آمار ایران در سالهای ۹۸-۱۳۹۷، مردان بیش از ۸۱ درصد نیروی کار در ایران را تشکیل می دادند، در حالی که بیش از ۵۰ درصد از آنها در مشاغل خدماتی اشتغال دارند.

بنابراین، ابتلا بیشتر به عفونت ویروس کرونا در مردان ممکن است به دلیل تعاملات اجتماعی بالاتر در محیط های کاری بین آنها باشد. یکی دیگر از جنبه های متداول اما فراموش شده در این موضوع، تفکر مردانگی و هنجارهای اجتماعی مردان است که مانع می شود مردان در مواقع نیاز برای دریافت خدمات بهداشتی و درمانی اقدام کنند. به دلیل تفاوت های اجتماعی و فیزیولوژیکی متعدد، مردان معمولاً از وضعیت سلامتی خود غافل می شوند و رغبتی به دریافت خدمات بهداشتی و پزشکی ندارند. این واقعیت به مشکل قبلی یعنی بالاتر بودن تعاملات اجتماعی مردان اضافه می شود و منجر به تماس بیشتر افراد سالم با بیماران بدون علامت یا دارای علائم خفیف در جامعه می شود (۳۵). به طور خلاصه، صرف نظر از عوامل ژنتیکی، به نظر می رسد مجموعه ای از عوامل جمعیت شناختی (دموگرافیک) و اجتماعی مسئول بروز و مرگ و میر بالاتر از بیماری کووید-۱۹ در مردان باشند. به نظر می رسد پرداختن به نقش جنسیت در پیشرفت اپیدمی کووید-۱۹ اهمیت بسزائی در اقدامات کنترلی و مهار اپیدمی این بیماری ایفا می کند.

نتیجه گیری:

ویروس کرونا در مقایسه با سایر ویروس های موجود در همان خانواده مانند SARS یا MERS میزان کشندگی کمتری دارد. با این وجود، رفتارهای پیشرونده منحصر به فرد این اپیدمی در جوامع انسانی اقدامات کنترل آن را دشوار ساخته است. مقاله مروری ما در پشتیبانی از فرضیه بالاتر بودن آسیب پذیری مردان به عفونت ویروس کرونا تهیه شد و نشان داد بالاتر بودن میزان های ابتلا و میرائی از کووید-۱۹ در مردان عمدتاً به صفات ژنتیکی و خصوصیات اجتماعی مردان مربوط می شود. بنابراین توصیه می شود تفاوت های جنسیتی در سیاست گذاری های بهداشتی برای مهار اپیدمی کووید-۱۹ بیشتر مورد توجه قرار گرفته و توسط سیاست گذاران و متخصصین بهداشت عمومی به عنوان یک عامل مهم جمعیت شناختی در نظر گرفته شود.

منابع:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, al. e. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 N Engl J Med. 2020;382:727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Yoo JH. The fight against the 2019-nCoV outbreak: an arduous march has just begun. J Korean Med Sci. 2020;35(56). Doi: 10.3346/jkms.2020.35.e56).
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report -72: Data as reported by national authorities by 10:00CET1 April 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2 on March 2, 2020.

4. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214-17. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
5. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* Jan 31 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9 2020.
6. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travelers from Wuhan, China, 20–28 January *Euro Surveill* 2020;25:Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062 .
7. Ministry of Health & Medical Education: Center for Disease Control and Prevention (CDC): Series 15 of the Epidemiologic Calendar of COVID-19 in Iran. Published by March 31, 2020.
8. Karlberg J, Chong DS, Lai WY. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? . *Am J Epidemiol.* 2004;159:229–31.
9. Leong HN, Earnest A, Lim HH, Chin CF, Tan C, Puhaindran ME, et al. SARS in Singapore—predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singapore.* 2006;35:326–31.
10. Zhang DX, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19 doi: 10.1111/all.14238 [Epub ahead of print].
11. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207. DOI: 10.056/NEJMoa2001316.
12. Chih-Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chien K, Hung-Jen T, Po-Ren H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;55(105924).
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England).* 2020;395:07–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7 .
14. Zhang L, Yunhui L. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology.* 2020:https://doi.org/10.1002/jmv.25707Citations.
15. Alghamdi IG, Hussain II, Almalki SS, Alghamdi MS, Alghamdi MM, El-Sheemy MA. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int J Gen Med.* 2014;7:417–23.
16. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623-8.

17. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47(3):193-9.
18. Patel SK, Velkoska E, Burrell LM. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? . *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(8):551-9.
19. Channappanavar R, Fett C, MackPatrick N, Eyck T, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in Susceptibility to Sever Acute Respiratory Syndrome Corona Virus Infection. *The Journal of Immunology*. 2017;198:4046-53.
20. Roberts A, Deming D, Paddock CD, Cheng A, Yount B, Vogel L, et al. A mouseadapted SARS-coronavirus causes disease and mortality in BALB/c mice. *PLoS Pathog*. 2007;3: e5.
21. Cousins SW, Marin-Castan~o ME, Espinosa-Heidmann DG, Alexandridou A, Striker L, Elliot S. Female gender, estrogen loss, and Sub-RPE deposit formation in aged mice. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1221-9.
22. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004;303:1526-9.
23. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19: 181-93.
24. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol*. 2005;79:15511-24.
25. Klein SL, Flanagan.K.L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016;16:626-38.
26. Klein SL. Implications of X-linked gene regulation for sex differences in disease pathogenesis (comment on DOI 10.1002/bies.201100047). *BioEssays*. 2011;33:789-90.
27. Meier A, Chang JJ, Chan ES, Pollard RB, Sidhu HK, Kulkarni S, et al. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med*. 2009;15:955-9.
28. Robinson DP, Hall OJ, Nilles TL, Bream JH, Klein.S.L. 17b-estradiol protects females against influenza by recruiting neutrophils and increasing virus-specific CD8 T cell responses in the lungs. *J Virol*. 2014;88:4711-20.
29. Peretz J, Pekosz A, Lane AP, Klein SL. Estrogenic compounds reduce influenza A virus replication in primary human nasal epithelial cells derived from female, but not male, donors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310: L415-L25.
30. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:875-87.

31. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respiratory medicine* 2020;8:S2213-600.
32. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *medRxiv* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1101/2020.02.05.20020107 (preprint).
33. Zhang JJ, Dong X, Cao Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*; published online Feb 19 DOI:101111/all14238. 2020.
34. Guan W, Ni Z, Liang W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*; published online Feb 28 DOI:101056/NEJMoa2002032. 2020.
35. Hooper A, Gwendolyn L. Health Seeking in Men: A Concept Analysis. *Urologic Nursing*. 2016;36(4):163-72. .