

# COVID-19: un'infezione *gender-related*? Possibili interpretazioni e limiti delle conoscenze

Elisa Lodi<sup>1,2</sup>, Alberto Scavone<sup>1,2</sup>, Letizia Reggianini<sup>1</sup>, Maria Grazia Modena<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro P.A.S.C.I.A. (Programma Assistenziale Scompenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e A rischio),  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, AOU Policlinico di Modena

<sup>2</sup>Servizio di Medicina dello Sport, Azienda USL di Modena

Several important gender differences in susceptibility, clinical manifestation and response to treatments for a number of diseases are known since a long time, although they continue to be underestimated by a multiplicity of operators, especially men. The recent COVID-19 pandemic has provided a further evidence of the importance of gender medicine. The epidemiological analysis of COVID-19 data has highlighted the presence of multiple and important gender differences, with more unfavourable scenarios for the male gender. The mechanisms underlying these gender differences are varied (including socio-behavioral, immune and viral factors) and not yet fully clarified.

A gender-based approach to clinical practice also in the context of this pandemic seems to be mandatory, as it could significantly contribute to health promotion by improving the effectiveness of diagnostic and/or therapeutic approaches and, therefore, leading to important benefits primarily for the patients but also for the sustainability of the National Health System.

**Key words.** Cardiovascular disease; COVID-19; Gender; Pandemic.

G Ital Cardiol 2020;21(8):570-574

## INTRODUZIONE

A partire dall'autunno 2019, varie polmoniti ad eziologia sconosciuta sono state diagnosticate nella città cinese di Wuhan<sup>1</sup>. Il 9 gennaio 2020, il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie della Cina riferiva che era stato identificato un nuovo coronavirus, denominato "SARS-CoV-2", ritenuto l'agente causale della suddetta malattia, poi denominata COVID-19. Nelle settimane successive, l'infezione ha iniziato a diffondersi a velocità siderale ad altri paesi del mondo. L'11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato lo stato di pandemia per questa infezione da nuovo coronavirus<sup>2</sup>.

Così, nei primi mesi del 2020 il mondo è cambiato con regole, reazioni, speranze e delusioni che si sono andate modellando sul fenotipo di ciascuna nazione. Due soli denominatori comuni: i virologi sono diventati di colpo guru e scienziati di riferimento e sono state evidenziate rilevanti differenze di genere in molteplici ed importanti aspetti dell'infezione, principalmente a svantaggio del genere maschile. E nessuno, neanche i nuovi guru, hanno saputo darne una spiegazione. Ma è possibile darla?

## COVID-19 E GENERE

La pandemia COVID-19 ha inesorabilmente colpito tutti i settori della civiltà, con importanti implicazioni sociali, economi-

che e sanitarie. Tutti gli individui si sono rivelati possibili target di infezione, seppur con suscettibilità diversa, influenzata da vari fattori, tra i quali anche il genere.

Dall'analisi epidemiologica dei dati nazionali ed internazionali sull'infezione da SARS-CoV-2 sta emergendo una sempre crescente importanza della medicina di genere. La pandemia COVID-19 sembra avere effetti diversi negli uomini rispetto alle donne. Le evidenze di una prevalenza delle complicanze nel sesso maschile sono emerse fin dalle prime comunicazioni scientifiche che hanno riempito a cascata le più autorevoli riviste scientifiche.

I dati cinesi hanno evidenziato che il tasso di letalità da COVID-19 negli uomini è circa il doppio che nelle donne (4.7% vs 2.8%)<sup>3</sup>, dato in seguito confermato anche da altri paesi che hanno fornito dati completi, ivi inclusa l'Italia.

Non solo, anche i vari, ipotetici, "pazienti 0" sembrano essere sempre di sesso maschile.

Per quanto riguarda la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 non è ancora stato possibile stabilire con certezza se la malattia colpisce effettivamente più gli uomini che le donne. I dati oggi disponibili sono insufficienti e spesso discordanti tra i vari paesi e, talora, anche all'interno dello stesso paese nei diversi momenti, probabilmente anche perché non tutti i paesi hanno raccolto e riportato i propri dati disaggregati per genere.

Ora è tempo di conoscere e capire le reali differenze di genere di questa pandemia COVID-19. Un approccio di genere potrebbe, infatti, contribuire notevolmente all'efficacia di eventuali applicativi preventivi e/o terapeutici. Questa non vuole essere un'analisi epidemiologica, non ne saremmo in grado, ma l'osservazione ragionata di dati nazionali, disponibili o meno, che ci consentano alcune considerazioni, anche alla luce del recente articolo del gruppo del Prof. Maggioni e

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 16.06.2020; nuova stesura 23.06.2020; accettato 24.06.2020.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Prof.ssa Maria Grazia Modena** Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, 41124 Modena  
e-mail: mariagrazia.modena@unimore.it

del Prof. Moccetti<sup>4</sup>, in cui è stata affermata la più che giustificata necessità di approcciare la medicina in modo equo tra i due sessi. Il tema della medicina di genere, infatti, molto attuale, ma non particolarmente popolare fra i cardiologi, soprattutto di sesso maschile, crediamo possa aver fornito una manifestazione molto esplicativa della propria importanza nel contesto della recente pandemia COVID-19.

## ANALISI DEI DATI ITALIANI E "PROCESSO" ALLE REGIONI

I dati italiani, conformi alla maggioranza di quelli europei ed internazionali, confermano che i maschi muoiono di più se infettati da SARS-CoV-2, con una letalità quasi doppia rispetto alle donne (17.7% vs 10.5%)<sup>5</sup>. Meno chiara è la situazione sulle differenze di genere per quanto riguarda i tassi di infezione. I dati relativi al nostro Paese indicano che i maschi italiani, dopo un'iniziale maggior prevalenza di casi diagnosticati, sembrano oggi ammalarsi di meno rispetto alle donne, con una percentuale di casi maschili diagnosticati del 45.9%<sup>5</sup>.

Queste informazioni sono estraibili dall'infografica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che fornisce report periodicamente aggiornati, l'ultimo del 3 giugno 2020<sup>5</sup>. La fonte è autorevole, ma non ci permette di capire il rapporto che sussiste fra COVID-19 e genere, quest'ultimo con espressioni diverse legate alla tipicità di popolazione delle singole regioni. Il genere, infatti, risente delle abitudini sociali, lavorative, religiose, etniche, che in Italia non sono assolutamente omogenee. Siamo dunque andati a esplorare le infografiche COVID-19 delle singole regioni, trovando un'estrema disomogeneità. Abbiamo valutato i dati regionali relativi al periodo fine aprile -inizio maggio, come se fossimo degli osservatori esterni che visitano virtualmente il sito COVID-19 presente, tassativamente, per ogni regione. Abbiamo considerato i dati a fine aprile come l'espressione della fase più drammatica della pandemia (non avendo trovato infografiche concernenti il periodo precedente) e maggio come ipotetica espressione della risoluzione, per lo meno parziale.

Lombardia e Piemonte, le più colpite dal contagio, non forniscono nessun report legato al genere, riportando informazioni derivate dal sito nazionale<sup>5</sup>. Il Veneto<sup>6</sup> pubblica una infografica molto interattiva, quotidianamente aggiornata, da cui si possono estrapolare diversi dati, ma aggiornandosi quotidianamente rende arduo risalire ai dati globali relativi al nostro periodo di osservazione. Spostandoci più al centro, la Regione Toscana<sup>7</sup> ha allestito un sito internet con una quantità di dati regionali e nazionali molto elevata, con informazioni anche genere-correlate, tuttavia di non facile e immediata acquisizione; un approccio simile si rileva anche più al Sud, consultando il sito della Regione Puglia<sup>8</sup>. Le altre regioni non condividono informazioni utili. Per quanto riguarda l'Emilia-Romagna<sup>9</sup>, essa fornisce informazioni dettagliate e facilmente interpretabili su contagi e decessi, suddivise per genere, riportando anche l'età, ma senza accennare alle comorbilità. Risulta, tuttavia, a nostro parere, la più virtuosa, riuscendo con otto successive infografiche<sup>9</sup> a tracciare l'andamento della malattia in modo esaustivo (Tabella 1): gli uomini in Emilia-Romagna si sono ammalati in percentuale leggermente minore (47-49%) ma sono morti in percentuale decisamente maggiore (intorno al 60%).

## COVID-19 E GENERE: POSSIBILI MECCANISMI

Dalle evidenze raccolte ad oggi in merito alla distribuzione epidemiologica della pandemia COVID-19 si evince chiaramente che esistono importanti differenze di genere in termini di incidenza, severità clinica e letalità, con scenari tendenzialmente più infausti per i soggetti maschi, indipendentemente dall'età e dalla sede geografica. Alla base di suddette differenze sembra esserci una pleora di fattori ambientali, individuali e virali, che si intersecano andando a disegnare i diversi scenari clinici nei due sessi<sup>10,11</sup> (Figura 1).

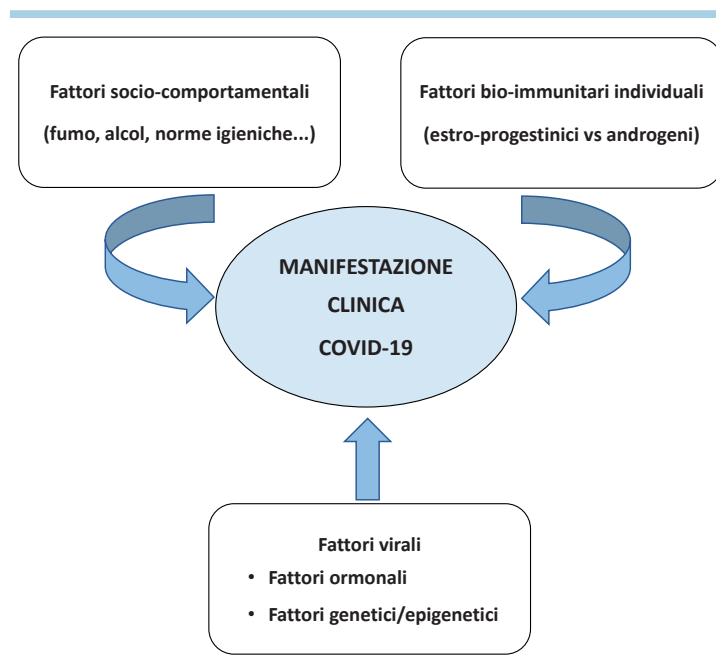
### Fattori socio-comportamentali

Le differenze tra i sessi nel contesto della pandemia COVID-19 potrebbero in parte essere legate alla presenza di differenze socio-comportamentali associate al genere. L'uomo, ad esempio, ha una maggiore tendenza all'abitudine tabagica<sup>12</sup> ed al consumo di alcolici, entrambi fattori che possono aumentare la suscettibilità e gravità dell'infezione, e che possono altresì predisporre all'insorgenza di altre comorbilità (ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, malattie cardiovascolari e polmonari croniche) notoriamente associate ad una peggior prognosi nel caso di infezione da SARS-CoV-2. Questa ipotesi calza perfettamente con il modello COVID-19 cinese, ma forse ha trascinato tutto il mondo ad abbracciare questa interpretazione per spiegare la penalizzazione del sesso maschile, con eccessiva superficialità. Infatti, se questa teoria può giustificare i dati relativi a molti paesi, tra cui appunto la Cina, non spiega il dato europeo e, per quel che più ci riguarda, italiano, in quanto le donne al Centro-Nord, dagli ultimi dati dell'ISS<sup>13</sup>, fumano di più e sono più ipertese, mentre le donne del Sud sono più in sovrappeso o francamente obese e hanno più diabete. Eppure, come riportato dal *Wall Street Journal* del 27 marzo 2020 (Figura 2), sono proprio le donne italiane quelle con minor mortalità da COVID-19.

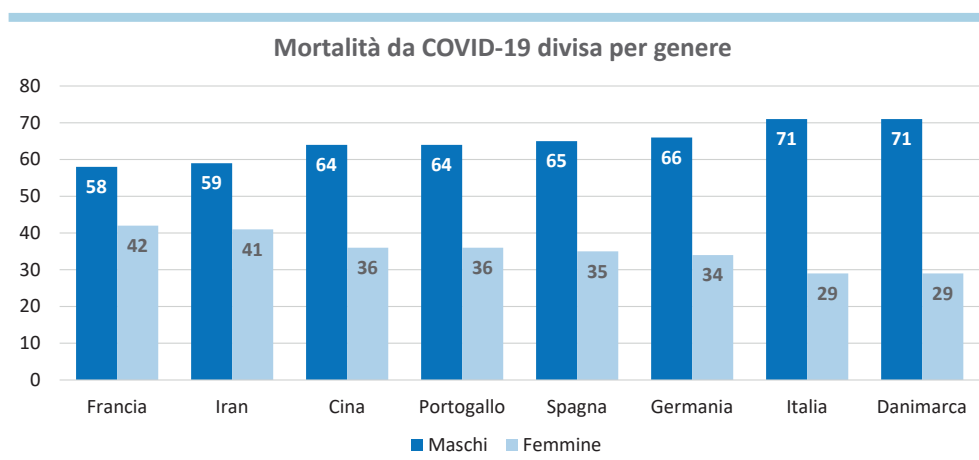
Inoltre, le donne sono più propense a tenere comportamenti virtuosi, essendo più inclini a dedicarsi alle norme igieniche personali ed a rispettare le regole, risultando meno esposte al rischio infettivo, ma è altrettanto vero che le donne sono più spesso caregiver e ricoprono la quota maggiore dei professionisti nel settore sanitario<sup>14</sup>, essendo quindi ampiamente esposte al contagio. Dunque qualcosa deve ipotizzarsi a protezione delle donne, per questa maggior potenziale esposizione virale in assenza di corrispondenza in termini di incidenza di malattia e mortalità.

Tabella 1. Infografiche COVID-19, Regione Emilia-Romagna<sup>9</sup>.

	Casi COVID-19		Decessi COVID-19	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
14 aprile	49%	49%	63%	36%
21 aprile	47%	51%	61%	38%
26 aprile	47%	51%	59%	40%
6 maggio	47%	52%	59%	40%
16 maggio	47%	53%	59%	41%
22 maggio	47%	53%	58%	42%
29 maggio	47%	53%	58%	42%
8 giugno	47%	53%	58%	42%



**Figura 1.** Determinanti socio-comportamentali, individuali e virali influenzanti la manifestazione clinica da COVID-19.



**Figura 2.** Decessi da COVID-19 divisi per genere, secondo i dati del Wall Street Journal Global Health 50/50 (27 marzo 2020).

### Fattori immunitari

In generale, le donne presentano risposte immunitarie innate e adattative più intense ed efficaci rispetto agli uomini<sup>15-17</sup>. Questo le rende più protette da possibili infezioni, come evidenziato dalle precedenti epidemie SARS (2003) e MERS (2012).

Alla base di questo vi sono fattori biologici complessi, in parte dovuti al fatto che la maggior parte delle donne ha due copie del cromosoma X, contenente il più elevato numero di geni correlati al sistema immunitario<sup>18</sup>. Ci sono almeno 60 geni deputati alla risposta immunitaria sul cromosoma X, e possederne una dose più elevata e due versioni pare offrire uno spettro più ampio di difese verso le infezioni ma anche verso la patologia tumorale. Tuttavia, questo patrimonio immunitario

supplementare sembra essere al contempo il responsabile del maggior rischio femminile di sviluppare malattie autoimmuni.

Anche gli ormoni sessuali sembrano giocare un ruolo nella regolazione del sistema immunitario, avendo un effetto immunomodulatore opposto nei due sessi<sup>16</sup>. L'effetto paradigmatico degli ormoni sessuali sul sistema immunitario è che gli estrogeni sono immunostimolanti; mentre gli androgeni hanno in genere effetti immunosoppressivi. Inoltre, analizzando i dati concernenti le donne in gravidanza, anche il progesterone sembra essere implicato nella malattia COVID-19. È noto che le donne incinte sono soggette a una riduzione delle difese immunitarie che le espone ad un maggior rischio di infezioni<sup>19,20</sup>; tuttavia, nel contesto della pandemia da SARS-CoV-2 è emerso che le donne gravide infette presentano forme cliniche ten-

denzialmente più lievi<sup>21,22</sup>. Questo sembrerebbe legato all'effetto antinfiammatorio del progesterone<sup>23,24</sup>, ormone elevato nelle donne in gravidanza, che potrebbe mitigare la cascata citochinica scatenata dall'infezione virale, e, di conseguenza, i possibili effetti dannosi dell'eccessiva risposta antinfiammatoria sull'organismo. Sulla base di questa teoria, presso il Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles è stato avviato uno studio su soggetti di sesso maschile ricoverati per COVID-19 a cui verrà somministrata quotidianamente una duplice dose di progesterone al fine di valutare la possibile riduzione della risposta immunitaria in eccesso e l'evoluzione clinica.

### Fattori virali

Il SARS-CoV-2 presenta una forte affinità per i recettori enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)<sup>25</sup>, che utilizza per penetrare all'interno delle cellule ospiti. ACE2 è una proteina multifunzionale, con importanti implicazioni sul sistema cardiovascolare ma anche con azione protettiva nei confronti dell'apparato respiratorio, trovandosi espressa sulle cellule dell'epitelio polmonare. I recettori ACE2 si trovano, infatti, espressi in vari organi e tessuti dell'organismo, inclusi cuore e polmoni, ma anche nel tratto gastroenterico, tratto urinario, testicoli, sistema nervoso centrale, rendendo suddetti tessuti potenziali target di infezione da SARS-CoV-2, di gravità correlata alla densità di ACE2 in ciascun tessuto<sup>26</sup>. Il legame di SARS-CoV-2 con il recettore ACE2 riduce la quantità di ACE2 disponibile per le normali attività enzimatiche, limitando quindi le funzioni fisiologiche protettive ad esso associate.

Fattori ormonali e genetici/epigenetici possono influenzare le diverse risposte all'infezione da SARS-CoV-2 proprio andandone a modulare la funzione recettoriale:

- Gli estrogeni stimolano la produzione di ACE2<sup>27</sup>, quindi, i livelli di questa proteina sono aumentati nella donna. La maggior presenza di ACE2 dovuta agli estrogeni è un fattore protettivo nelle donne, nonostante l'infezione rimangono quantità "sufficienti" di questo recettore per consentire il normale svolgimento dell'azione protettiva. Alla luce di queste considerazioni presso l'Ospedale dell'Università Stony Brook di Long Island è stato avviato un trial clinico su 110 soggetti infetti da COVID-19 a cui sarà applicato un cerotto a rilascio graduale di 17 beta-estradiolo, per verificare la presenza di eventuali differenze nell'evoluzione clinica e soprattutto sulle complicazioni acute, tra chi riceve gli estrogeni e chi no.
- Gli ormoni androgeni sembrano modulare in modo opposto rispetto agli estrogeni l'espressione genetica di enzimi coinvolti nelle fasi che seguono il legame del virus con il recettore ACE2. L'infezione da COVID-19 si sviluppa sostanzialmente dove è fortemente espressa la proteina ACE2, che viene riconosciuta dalla proteina S della superficie del virus<sup>25</sup>. Tuttavia, la penetrazione del virus nella cellula avviene per effetto di un altro enzima (TMPRSS2) che è regolato positivamente dal testosterone<sup>28,29</sup>. Nelle donne, la minor presenza di testosterone potrebbe limitare la disponibilità del suddetto enzima e, dunque, l'ingresso del virus nelle cellule. Al contrario, la maggior concentrazione di androgeni nell'uomo favorirebbe le fasi successive della diffusione dell'infezione nelle cellule. Dati a sostegno di un possibile contributo degli androgeni nella maggiore suscettibilità degli uomini al COVID-19 sono derivati dallo studio del gruppo padovano del Prof. Alimonti condotto su un campione di 4532 uomini nella Regione Veneto<sup>30</sup>. Da suddetto studio

è emerso che i pazienti con cancro alla prostata trattati con terapie di deprivazione androgenica (TDA) hanno meno probabilità di essere infettati dal SARS-CoV-2 e, qualora lo fossero, hanno un decorso della malattia meno grave. I ricercatori hanno rilevato che i pazienti oncologici presentano un rischio aumentato di 1.8 volte di insorgenza del COVID-19 rispetto alla popolazione maschile non oncologica e sviluppano la malattia in forma più grave. Tuttavia, esaminando i pazienti con carcinoma prostatico nella Regione Veneto, quelli in terapia con TDA hanno dimostrato un rischio ridotto di 4 volte di contrarre l'infezione rispetto ai pazienti con carcinoma prostatico che non hanno ricevuto TDA, e, addirittura, una riduzione di oltre 5 volte del rischio rispetto ai pazienti con altre forme tumorali.

### CONSIDERAZIONI E PROSPETTIVE

Le malattie croniche si dividono in trasmissibili e non trasmissibili, queste ultime prevalgono nettamente e rappresentano la maggior causa di mortalità globale<sup>31</sup>. Oggi, una nuova malattia trasmissibile, il COVID-19, ha rimesso in discussione tutto, insinuandosi in un mondo che stava lottando, per un terzo del globo, contro la cosiddetta "cronicità non trasmissibile".

L'esistenza di differenze immunitarie e biologiche tra uomo e donna è ormai nota da tempo e le conoscenze in merito sono in continua evoluzione. La pandemia da SARS-CoV-2 ha fornito un'ulteriore prova tangibile dell'importanza della medicina di genere, ancora troppo spesso (erroneamente) sottovalutata e misconosciuta nella maggioranza dei settori sanitari e non. Infatti, in tutto il mondo, nonostante le differenze sociali, comportamentali, educazionali e ambientali, la malattia COVID-19 ha avuto conseguenze clinicamente più infauste per gli uomini. Viene dunque naturale pensare che qualcosa debba esserci di protettivo nei confronti dei soggetti di sesso femminile.

A (presunta) fine pandemia, stiamo cominciando a capire che molte delle complicanze del COVID-19 sono attribuibili alla tempesta infiammatoria che segue al danno iniziale dovuto all'infezione. Come noto, e come sopra riportato, ci sono vari meccanismi che fanno sì che la risposta immunitaria, cellulare ed umorale sia più "potente" nelle donne rispetto agli uomini. Allora ci chiediamo perché la donna è più protetta davanti a una tempesta infiammatoria, che in lei ancor più che nell'uomo, fa scattare una fortissima produzione di citochine? Questo delicato equilibrio fra combattere l'infezione e modulare la risposta immunitaria per prevenirne gli effetti dannosi, si rivelerà probabilmente cruciale per lo sviluppo di trattamenti efficaci per COVID-19.

Esplorando il sito "Mapping of online articles on COVID-19 and Gender" (<https://en.unesco.org/news/mapping-online-articles-covid-19-and-gender>) non viene in concreto mai menzionato il vantaggio clinico femminile nel contesto della pandemia da SARS-CoV-2 ed il tema "genere" viene principalmente trattato nell'ottica di un aumento della violenza sulle donne in ambiente domestico, dell'omofobia, delle gravidanze indesiderate e degli aborti.

La donna sarà dunque più protetta per motivi biologico-ormonali dalle malattie cardiovascolari, da molti tumori e anche dalla minaccia COVID-19, come lo è stata in passato per SARS e MERS, ma suddetto vantaggio di "sesso" sembra non coincidere con lo svantaggio di "genere", definito dai vari scenari socio-culturali.



## RIASSUNTO

L'esistenza di differenze tra i due sessi nella suscettibilità, nella manifestazione clinica e nella risposta alle cure di molte malattie è nota da tempo, seppur continui ad essere spesso misconosciuta e sottovalutata da una molteplicità di operatori, soprattutto di sesso maschile. La recente pandemia COVID-19 ha fornito un'ulteriore prova esplicitiva dell'importanza della medicina di genere. L'analisi dei dati epidemiologici relativi alla malattia COVID-19 ha evidenziato la presenza di plurime differenze di genere, con scenari spesso più infausti

per il sesso maschile. I meccanismi alla base di queste differenze di genere sono vari e ancora non completamente chiariti.

Un approccio di genere nella pratica clinica anche nel contesto di questa pandemia risulta altresì fondamentale, in quanto può contribuire notevolmente all'efficacia degli applicativi diagnostici e/o terapeutici, con importanti benefici in primis per i malati ma anche per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

**Parole chiave.** COVID-19; Genere; Malattie cardiovascolari; Pandemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Puliatti S, Eissa A, Eissa R, et al. COVID-19 and urology: a comprehensive review of the literature. *BJU Int* 2020. <https://doi.org/10.1111/bju.15071>.
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41:145-51.
4. Grego S, Pasotti E, Moccetti T, Maggioni AP. "Sex and gender medicine": il principio della medicina di genere. *G Ital Cardiol* 2020;21:602-6.
5. Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale. 3 giugno 2020. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_3-giugno-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_3-giugno-2020.pdf) [ultimo accesso 24 giugno 2020].
6. Regione Veneto. SARS-CoV-2 in Veneto. Report settimanale. <https://infogram.com/1plr7x29w20vrhqm7g3k5gx-0zfzvn50q0?live> [ultimo accesso 24 giugno 2020].
7. Agenzia Regionale di Sanità della Toscana. I dati del Covid-19 in Toscana e in Italia. [https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintocovid-aggiornamenti-e-novita-sul-numero-dei-casi-deceduti-tamponi-per-provincia-e-per-asl-della-regione-toscana-e-confronto-con-italia-con-quantit-sono-i-decessi-per-comune?provenienza=home\\_ricerca&dettaglio=ric\\_geo\\_covid&par\\_top\\_geografia=090](https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintocovid-aggiornamenti-e-novita-sul-numero-dei-casi-deceduti-tamponi-per-provincia-e-per-asl-della-regione-toscana-e-confronto-con-italia-con-quantit-sono-i-decessi-per-comune?provenienza=home_ricerca&dettaglio=ric_geo_covid&par_top_geografia=090) [ultimo accesso 24 giugno 2020].
8. Regione Puglia. Epidemia COVID-19 – Bollettino Epidemiologico Regione Puglia. <https://www.regione.puglia.it/web/press-regione/-/bollettino-epidemiologico-23-giugno-2020?redirect=%2F> [ultimo accesso 24 giugno 2020].
9. Regione Emilia-Romagna. Coronavirus: le misure in Emilia-Romagna. Infografiche. <https://www.regione.emilia-romagna.it/coronavirus/infografiche> [ultimo accesso 24 giugno 2020].
10. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhäuser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020;11:29.
11. Gargaglioni LH, Marques DA. Let's talk about sex in the context of COVID-19. *J Appl Physiol* (1985) 2020;128:1533-8.
12. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20.
13. Istituto Superiore di Sanità. Il progetto CUORE. <http://www.cuore.iss.it/indagini/CuoreData> [ultimo accesso 24 giugno 2020].
14. World Health Organization. Gender equity in the health workforce: analysis of 104 countries. Health Workforce Working paper 1. March 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311314/WHO-HIS-HWF-Gender-WP1-2019.1-eng.pdf?ua=1> [ultimo accesso 30 giugno 2020].
15. Ghosh S, Klein RS. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *J Immunol* 2017;198:1782-90.
16. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Sex hormones and gender differences in immune responses. *Front Immunol* 2019;10:1076.
17. Wenham C, Smith J, Morgan R; Gender and COVID-19 Working Group. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet* 2020;395:846-8.
18. Schurz H, Salie M, Tromp G, et al. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 2019;13:2.
19. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015;73:199-213.
20. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014;370:2211-8.
21. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100118.
22. Fox NS, Melka S. COVID-19 in pregnant women: case series from one large New York City obstetrical practice. *Am J Perinatol* 2020 May 21. doi: 10.1055/s-0040-1712529 [Epub ahead of print].
23. Hall OJ, Klein SL. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal Immunol* 2017;10:1097-107.
24. Hall OJ, Limjunyawong N, Vermillion MS, et al. Progesterone-based therapy protects against influenza by promoting lung repair and recovery in females. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005840.
25. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
26. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14:185-92.
27. Dalpiaz PL, Lamas AZ, Caliman IF, et al. Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One* 2015;10:e0127515.
28. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2020;108:154252.
29. Lucas JM, True L, Hawley S, et al. The androgen-regulated type II serine protease TMPRSS2 is differentially expressed and mislocalized in prostate adenocarcinoma. *J Pathol* 2008;215:118-25.
30. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, 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 May 6. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479 [Epub ahead of print].
31. World Health Organization. Non-communicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> [ultimo accesso 24 giugno 2020].