



اثرات طولانی مدت ویروس کرونا بر سلامت استخوان و کارایی عضله در بیماران بهبود یافته COVID-19: عوامل خطر، مکانیسم‌های احتمالی و رویکردهای درمانی

حبیب غزنوی: دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

میلاذ شیرویلو: پزشک، عضو گروه علوم آینده، خانه یونیتک، ۲ آلبرت پلیس، لندن، N3 1QB، انگلستان

سکینه شیرویلو: استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، و استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات ریزفناوری در

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (✉ نویسنده مسئول) shirvaliloo.s@tak.iu.ac.ir

رقیبه شیرویلو: استادیار پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران (✉ نویسنده مسئول) sheervalilour@tbzmed.ac.ir

سارا ریگی: کارشناسی ارشد آناتومی، مرکز تحقیقات فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

ویروس کرونا،

سلامت استخوان،

کارایی عضله،

بیماران بهبود یافته

COVID-19.

عوامل خطر،

مکانیسم‌های احتمالی،

رویکردهای درمانی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۴/۱۶

زمینه و هدف: اگرچه COVID-19 در ابتدا به عنوان یک بیماری تنفسی شناخته می‌شد، یافته‌های اخیر عوارض جانبی طولانی مدتی را در بهبودیافتگان گزارش کرده‌اند که هنوز اطلاعات زیادی در مورد آن ناشناخته است. تابحال تنها مطالعات محدودی پیامدهای COVID-19 را بر روی هموستاز استخوان و عضله گزارش کرده‌اند. لذا این مقاله مطالعات مرتبط با تحلیل بافت استخوان و کارایی عضلات، مکانیسم‌های احتمالی، و نیز رویکردهای درمانی کنترل این عوارض را در بیماران بهبود یافته COVID-19 مورد بحث قرار می‌دهد.

روش کار: در این مطالعه مقالات پژوهشی اصیل و مقالات مروری معتبر در پایگاه‌های داده‌ی Google scholar و PubMed و در بازه‌ی زمانی ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۴ جستجو شد. کلید واژگان استفاده شده شامل ویروس کرونا، سلامت استخوان، کارایی عضله، بیماران بهبود یافته COVID-19، عوامل خطر، مکانیسم‌های احتمالی و رویکردهای درمانی بودند.

یافته‌ها: مطالعات نشان داد که شرایط التهابی ناشی از آلودگی با ویروس کرونا تأثیرات منفی مستقیم و غیرمستقیم بر سلامت استخوان و کارایی عضله دارد. مطالعات متعدد در بیماران بهبود یافته COVID-19 تحلیل قابل توجه بافت استخوان را گزارش کردند. در این مقالات مکانیسم‌های احتمالی از جمله درگیری مستقیم سلول‌های بافت استخوان، پاسخ پیش‌التهابی در نتیجه طوفان سیتوکینی ناشی از COVID-19 و/یا در نتیجه هیپوکسی و استرس اکسیداتیو، اثرات درمان‌های آنتی‌ویروس، بیومارکرها، خون، کمبود ویتامین D، نقش هورمون‌های استروئیدی و اختلال عملکرد فلور نرمال روده عوامل مؤثر بر تحلیل بافت استخوان-عضله مطرح شد. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها و متابولیت‌های تنظیم کننده‌ی ناشی از فلور نرمال روده بعنوان رویکردهای درمانی موجود معرفی شدند.

نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی حاضر ارتباط و پیامدهای طولانی مدت بیماری COVID-19 بر سلامت استخوان و کارایی عضلانی را در بهبودیافتگان گزارش کردی. احتمالات متعدد نشان می‌دهد که ویروس کرونا به طور مستقیم یا غیرمستقیم بر بافت استخوان و در نتیجه کارایی عضلات تأثیر می‌گذارد. اثر بر سلول‌های استخوانی، طوفان سیتوکین و اختلال در میکروبیوم روده، درمان‌های ضد ویروسی و استروئیدی، ویتامین D و پروبیوتیک‌ها عوامل مؤثر بر شدت عوارض طولانی مدت بیماری COVID-19 در بهبودیافتگان می‌باشند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Ghaznavi H, Shirvaliloo M, Shirvalilou S, Sheervalilou R, Rigi S. Long-term Effects of Coronavirus on Bone Health and Muscle Efficiency in Recovered Patients from COVID-19: Risk Factors, Possible Mechanisms and Therapeutic Approaches. Razi J Med Sci. 2025(7 Jul);32.76.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 4.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Review

Long-term Effects of Coronavirus on Bone Health and Muscle Efficiency in Recovered Patients from COVID-19: Risk Factors, Possible Mechanisms and Therapeutic Approaches

Habib Ghaznavi: Associate Professor of Pharmacology, Pharmacology Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Milad Shirvaliloo: MD, Future Science Group, Unitech House, 2 Albert Place, London, N3 1QB, UK

Sakine Shirvaliloo: Assistant Professor of Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Assistant Professor of Medical Physics, Finetech in Medicine Research Center, Department of Medical Physics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author) shirvaliloo.s@tak.iuums.ac.ir

Roghayeh Sheervalilou: Assistant Professor of Molecular Medicine, Pharmacology Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran (*Corresponding author) sheervalilou@tbzmed.ac.ir

Sara Rigi: M.Sc. of Anatomy, Pharmacology Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Abstract

Background & Aims: As of February 21, 2023, which marks the third anniversary of the coronavirus disease or COVID-19 outbreak, more than 757 million cases have been confirmed and roughly 6.8 million deaths have been reported worldwide. COVID-19 is the third widespread disease caused by a coronavirus in the last 20 years. Although severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) had high mortality rates, they did not culminate into global pandemics.

COVID-19 is highly variable in terms of the severity of the symptoms. A cross-sectional study of 31,472 cases in China in February 2020 reported that most infected individuals (81%) developed mild to moderate disease, with 14% suffering from severe respiratory disease and 5% suffering from the critical disease. Mild symptoms include fever, respiratory symptoms (cough and sore throat), loss of taste and/or smell, headache, muscle pain (myalgia), and gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, and/or diarrhea). Patients with moderate disease have involvement of the lower respiratory tract with symptoms such as shortness of breath and pseudo-pneumonia with moderate intensity, which can manifest as a respiratory rate of 20-29 per minute with 94% oxygen saturation in room air at sea level. Severe type of COVID-19 can be characterized by symptoms such as shortness of breath at rest, respiratory distress, respiratory rate more than 30 times per minute, oxygen saturation $\leq 93\%$ in room air at sea level, or arterial oxygen pressure drop to less than 300 mm Hg. It appears. Critical disease is defined by symptoms including respiratory failure, shock or multi-organ failure. People with severe and critical illness are at increased risk of death or developing complications such as arrhythmia, acute kidney injury, thromboembolic events and septic shock. Even in those who recover from a COVID-19 infection, regardless of the severity of the disease, some people have persistent symptoms, known as prolonged COVID-19.

Preliminary clinical evidence indicates an increase in vertebral fractures, blood calcium deficiency (hypocalcemia), vitamin D deficiency, and a decrease in bone mineral density in COVID-19 patients. Additionally, lower bone mineral density is associated with more severe viral infection. Preclinical models have shown bone density loss and increased osteoclastogenesis. Bone density loss associated with COVID-19 infection can be the result of many factors that directly affect bone, such as elevated inflammation, NLRP3 inflammasome activation, induction of Th17 cells, hypoxic environment, and changes in RANKL/OPG signaling.

In addition, COVID-19 can have indirect effects on the skeleton and muscles. Mechanical breakdown may occur with severe illness (such as bed rest) or with loss of body mass index and muscle wasting, which has been shown to coincide with COVID-19. Muscle wasting can also cause systemic problems that may affect bone structure. Medications used in the treatment of COVID-19 might also have a negative effect on bone. Ultimately, COVID-19 may also worsen

Keywords

Corona virus (COVID-19),
Bone health,
Muscle efficiency,
Recovered patients of COVID-19,
Risk factors,
Possible mechanisms,
Therapeutic approaches

Received: 01/03/2025

Published: 07/07/2025

conditions such as diabetes and negatively affect kidney function, all of which can contribute to bone loss and increase fracture risk. Patients with coronavirus had reduced bone mineral density, which was initially thought to be related to corticosteroid treatment. However, decreased bone mineral density was also observed in acute stage patients, suggesting that bone loss can occur independently of treatment.

Although several vaccines, including mRNA vaccines, inactivated virus vaccines, adenovirus-based vaccines, and viral protein-based vaccines are now available, patients continue to be infected with COVID-19. Significantly, those who survive COVID-19 may experience long-term side effects of the disease, known as "long haulers". Some persistent symptoms include extreme fatigue, cough, chest pain, palpitations, headache, joint pain, myalgia and weakness, insomnia, diarrhea, skin rashes, hair loss, impaired balance and gait, and neurological issues such as problems memory and concentration, and generally reduced quality of life. Recently, the long-term and systemic effects of COVID-19 infection are being investigated, as researchers and health care professionals suggest co-morbidities and treatment options for those who recover. Among the systemic effects of COVID-19 mentioned, there is evidence that bones are affected and patients may be at increased risk of fractures.

Therefore, the purpose of this review is to investigate the effects of COVID-19 on the skeletal-muscular system in people who have recovered from the disease. We describe potential risk factors, and suggest possible mechanisms by which bone loss may occur. In the following, treatment approaches are examined.

Methods: In this study, original research articles and reputable review papers were searched in the Google Scholar and PubMed databases from 2019 to 2024. The keywords used included coronavirus, bone health, muscle performance, COVID-19 recovered patients, risk factors, potential mechanisms, and therapeutic approaches.

Results: Studies have shown that the inflammatory conditions resulting from coronavirus infection have direct and indirect negative impacts on bone health and muscle performance. Numerous studies in COVID-19 survivors reported significant bone tissue loss. These articles discussed potential mechanisms, including direct involvement of bone tissue cells, pre-inflammatory responses due to the cytokine storm caused by COVID-19 and/or as a result of hypoxia and oxidative stress, effects of antiviral treatments, blood biomarkers, vitamin D deficiency, the role of steroid hormones, and disruption of normal gut flora as factors influencing bone-muscle tissue loss. Additionally, probiotics and regulatory metabolites derived from normal gut flora were introduced as available therapeutic approaches.

Conclusion: There is preliminary evidence that bone mass changes after infection with the coronavirus through multiple physiological mechanisms. Many of the identified pathways are interconnected, and inflammation acts as a common link in multiple signaling cascades, such as the RANKL/OPG pathway, NLRP3, and immune cells. In addition, the inflammatory response associated with pro-inflammatory cytokines, including interleukins and tumor necrosis factor alpha, may worsen other diseases such as renal dysfunction in addition to affecting the bone remodeling process.

The current study examines the relationship and consequences of COVID-19 on bone health and muscle strength. Several possibilities show that coronavirus affects bone health directly or indirectly. The effect on bone cells, cytokine storm and gut microbiome dysbiosis, antiviral and steroid treatments, vitamin D and probiotics are the factors affecting the severity of long-term complications of COVID-19 in those who have recovered.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Ghaznavi H, Shirvaliloo M, Shirvalilou S, Sheervalilou R, Rigi S. Long-term Effects of Coronavirus on Bone Health and Muscle Efficiency in Recovered Patients from COVID-19: Risk Factors, Possible Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Razi J Med Sci.* 2025(7 Jul);32.76.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

با گذشت بیش از سه سال از همه‌گیری بیماری کروناویروس یا (COVID-19)، تا ۲۱ فوریه ۲۰۲۳ بیش از ۷۵۷ میلیون مورد تأیید شده و بیش از ۶/۸ میلیون مرگ و میر در سراسر جهان گزارش شده است (۱). COVID-19 سومین بیماری ناشی از یک کروناویروس در ۲۰ سال گذشته است. اگرچه سندرم تنفسی حاد شدید (Severe acute respiratory syndrome (SARS)) و سندرم تنفسی خاورمیانه (Middle East respiratory syndrome (MERS)) آمار مرگ و میر بالایی داشتند، اما نتوانستند در سراسر جهان گسترش یابند (۲).

بیماری COVID-19 از نظر شدت بروز علائم بسیار متغیر است (۳). یک مطالعه مقطعی بر روی ۷۲,۳۱۴ مورد در چین در فوریه ۲۰۲۰ گزارش کرده که بیشتر افراد آلوده (۸۱٪) به بیماری خفیف تا متوسط مبتلا می‌شوند. ۱۴٪ دچار بیماری شدید تنفسی و ۵٪ دچار فاز بحرانی بیماری (Critical illness) می‌شوند (۴). علائم نوع خفیف بیماری شامل تب، علائم تنفسی (سرفه و گلودرد)، از دست دادن چشایی و/یا بویایی، سردرد، درد عضلانی (میالژی) (Myalgias) و علائم گوارشی (تهوع، استفراغ و/یا اسهال) است. افراد مبتلا به نوع متوسط بیماری دارای درگیری مجاری تحتانی دستگاه تنفسی با علائمی نظیر تنگی نفس و شبه ذات‌الریه با شدت متوسط‌اند که می‌تواند بصورت تعداد تنفس ۲۹-۲۰ در دقیقه با میزان ۹۴٪ اشباع اکسیژن در هوای اتاق در سطح دریا بروز کند. نوع شدید COVID-19 می‌تواند با علائمی نظیر تنگی نفس در حالت استراحت، دیسترس تنفسی (Respiratory distress)، تعداد تنفس بیش از ۳۰ بار در دقیقه، اشباع‌پذیری اکسیژن ≥ 93 درصد در هوای اتاق در سطح دریا، یا افت فشار اکسیژن شریانی به کمتر از ۳۰۰ میلی‌متر جیوه بروز می‌یابد. نوع بحرانی بیماری با علائمی شامل نارسایی تنفسی، شوک یا نارسایی چند ارگان تعریف می‌شود. افراد مبتلا به بیماری شدید و بحرانی در معرض افزایش خطر مرگ یا ایجاد عوارضی از جمله آریتمی (Arrhythmias)، آسیب حاد کلیه (Acute kidney injury)، حوادث ترومبوآمبولیک (Septic Thrombo-embolic) و شوک سپتیک (Septic shock) قرار دارند.

(shock) هستند. حتی در کسانی که از عفونت COVID-19 بهبود می‌یابند، صرف نظر از حدت بیماری، برخی از افراد دارای علائم بلندگام می‌باشند که به عنوان COVID-19 طولانی شناخته می‌شود (۳). (۷-۵).

شواهد بالینی اولیه حاکی از افزایش شکستگی‌های مهره‌ای، کمبود کلسیم خون (هایپوکلسمی)، کمبود ویتامین دی و کاهش تراکم معدنی استخوان در بیماران COVID-19 است. علاوه بر این، تراکم معدنی استخوان کمتر با عفونت شدیدتر ناشی از ویروس مرتبط است. مدل‌های پیش‌بالینی از دست دادن استخوان و افزایش استئوکلستازایی (Osteoclastogenesis) را نشان داده‌اند. از دست دادن استخوان مرتبط با عفونت COVID-19 می‌تواند نتیجه بسیاری از عواملی باشد که مستقیماً روی استخوان تأثیر می‌گذارند مانند التهاب بالا، فعال شدن فاکتور التهابی NLRP3، فراخوانی سلول‌های Th17، محیط کم اکسیژن و تغییرات در سیگنال‌دهی RANKL/OPG (۸).

علاوه بر این، بیماری COVID-19 می‌تواند اثرات غیرمستقیم بر روی اسکلت و عضلات داشته باشد (۸). به عبارت دیگر تحلیل مکانیکی ممکن است با ابتلا به بیماری شدید (مانند استراحت در بستر) یا با از دست دادن شاخص توده بدن و تحلیل عضلانی رخ دهد که نشان داده شده است که با COVID-19 نیز اتفاق می‌افتد. تحلیل عضلانی همچنین می‌تواند باعث مشکلات سیستمیک شود که ممکن است بر ساختار استخوان‌ها تأثیر بگذارد. داروهای مورد استفاده برای درمان COVID-19 نیز تأثیر منفی بر استخوان دارند. در نهایت، COVID-19 همچنین ممکن است شرایطی مانند دیابت را بدتر کند و بر عملکرد کلیه تأثیر منفی بگذارد، که همگی می‌توانند به از دست دادن استخوان و افزایش خطر شکستگی کمک کنند (۸). بیماران مبتلا به کرونا ویروس دارای تراکم معدنی کاهش یافته استخوان بودند، که در ابتدا تصور می‌شد به درمان با کورتیکواستروئیدها وابسته است (۹). با این حال، کاهش تراکم استخوان در بیماران مرحله حاد نیز مشاهده شد، که نشان می‌دهد از دست دادن استخوان می‌تواند مستقل از درمان اتفاق بیافتد (۱۰).

اثرات مختلف COVID-19 بر بدن

سندرم COVID-19 شامل طیف گسترده‌ای از علائم است، اما شایع‌ترین آن‌ها شامل تب، سرفه، خستگی، تنگی نفس و سایر علائم شبیه آنفولانزا می‌باشد (۱۵). در بیشتر مطالعاتی که تاکنون گزارش شده است تمرکز تحقیقات بر روی آسیب ریوی ناشی از COVID-19 بوده است (۱۶). با این حال، علاوه بر اثرات ریوی، اثرات سیستمیک مانند درد مفاصل (آرتراژی) (Arthralgia)، درد عضلانی (میالژی)، و افزایش خطر آسیب حاد کلیه مرتبط با عفونت ویروسی وجود دارد (۱۷).

شدت بیماری در بیماری COVID-19 به عوامل متعددی از جمله چاقی، سن و بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت بستگی دارد (۱۸). زیرمجموعه‌ای از بیماران فاز شدید و بحرانی بیماری سندرمی به نام طوفان سیتوکین را تجربه می‌کنند که همراه با افزایش شدید سیتوکین‌های التهابی متعدد می‌باشد (۱۹). طوفان سیتوکین با اشکال شدیدتر اختلال عملکرد چند عضوی همراه بوده و سیتوکین افزایش یافته خاص ممکن است بسته به بافت مورد بررسی متفاوت باشد (۲۰).

تخمین زده می‌شود که ۱۰ تا ۳۰ درصد از بهبودیافتگان بیماری COVID-19 عواقب پس از مرحله حاد بیماری را تجربه می‌کنند که به عنوان داشتن علائمی بیش از گذشت ۸ هفته از عفونت اولیه تعریف می‌شود. این حالت نوعی سندرم با انواع تظاهرات چند سیستمی، از جمله نارسایی کلیه، نشانگرهای التهاب بافت، ارتشاح (Infiltration) موضعی سلول‌های سیستم ایمنی و آسیب اندوتلیال (Endothelial injury) است، در حالی که علائم سیستم اسکلتی-عضلانی می‌تواند با میالژی، درد مفصل، سارکوپنی و استخوان سازی هتروتوپیک (Heterotopic ossification) ظاهر شود (۲۱).

آلودگی با ویروس کرونا و اثرات آن بر سلامت استخوان

مرحله اولیه درگیری در پاتوژنز COVID-19، مهاجم

اگرچه چندین واکسن از جمله واکسن‌های mRNA، واکسن‌های ویروس غیرفعال، واکسن‌های مبتنی بر آدنوویروس و واکسن‌های مبتنی بر پروتئین ویروسی در حال حاضر وجود دارد، بیماران همچنان به COVID-19 مبتلا می‌شوند (۱۱). به طور قابل توجهی، کسانی که از بیماری COVID-19 جان سالم به در برده‌اند ممکن است با عوارض جانبی طولانی مدت این بیماری مواجه شوند که به عنوان "long haulers" شناخته می‌شوند. برخی از علائم ماندگار عبارتند از خستگی شدید، سرفه، درد قفسه سینه، تپش قلب، سردرد، درد مفاصل، میالژی و ضعف، بی خوابی، اسهال، بثورات پوستی، ریزش مو، اختلال در تعادل و راه رفتن، مسائل عصبی شناختی مانند مشکلات حافظه و تمرکز، و به طور کلی کاهش کیفیت زندگی (۱۲). اخیراً اثرات طولانی مدت و سیستمیک عفونت COVID-19 در حال بررسی است (۱۳)، زیرا محققان و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بیماری‌های همراه و گزینه‌های درمانی را برای بهبودیافتگان پیشنهاد می‌کنند. در میان اثرات سیستمیک COVID-19 که اشاره شد، شواهدی وجود دارد که استخوان‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند و بیماران ممکن است در معرض افزایش خطر شکستگی قرار داشته باشند (۱۴).

لذا هدف از این مطالعه مروری، بررسی اثرات COVID-19 بر سیستم اسکلتی-عضلانی در افراد بهبود یافته از بیماری می‌باشد. بدین منظور در این مطالعه مقالات پژوهشی اصیل و مقالات مروری معتبر در پایگاه‌های داده‌ی Google scholar و PubMed و در بازه‌ی زمانی ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۴ جستجو شد. کلید واژگان استفاده شده شامل ویروس کرونا، سلامت استخوان، کارایی عضله، بیماران بهبود یافته‌ی COVID-19، عوامل خطر، مکانیسم‌های احتمالی و رویکردهای درمانی بودند. بر اساس یافته‌های حاصل عوامل خطر احتمالی را شرح می‌دهیم، و مکانیسم‌های احتمالی را پیشنهاد می‌کنیم که از طریق آن از دست دادن استخوان ممکن است رخ دهد. در ادامه رویکردهای درمانی بررسی می‌شوند (گرافیکال ابسترکت).

بهبود یافته COVID-19 حیاتی است. علاوه بر این، درک مکانیسم از دست دادن استخوان ناشی از COVID-19 به همین ترتیب مهم است. در بخش‌های بعدی، مکانیسم‌های احتمالی که ممکن است تحلیل استخوان را در بیماران بهبود یافته از COVID-19 در دسته‌های مجزا افزایش دهد، مورد بحث قرار می‌دهیم.

اثرات ویروس کرونا بر ساختار استخوان

شکل ۱ عوامل موثر بر شدت بیماری COVID-19 و سلامت استخوان را نشان می‌دهد.

سلول‌های استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها

چندین مطالعه نشان داده است که ویروس کرونا با آلوده کردن مستقیم سلول‌های استخوانی و تأثیر بر فرآیند بازسازی استخوان (Bone remodeling process)، از پتانسیل آلودگی سیستم اسکلتی برخوردار است. شکل ۲، مکانیسم‌های دخیل در تحلیل سیستم اسکلتی-عضلانی ناشی از ابتلا به COVID-19 را نشان می‌دهد. یک مطالعه گزارش داده که همزمان با داشتن پتانسیل التهابی، محور ACE2/Ang ۲ از طریق تحریک بیان گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین II روی استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها با پوکی استخوان مرتبط است (۲۶). علاوه بر این، نشان داده شده که ویروس کرونا به سلول‌های استخوانی حمله می‌کند و ممکن است تولد آن‌ها در تعدیل سلامت استخوان را با هدف قرار دادن گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین II تغییر دهد. همچنین، تجزیه و تحلیل ایمونوفلورسانس درجا (In situ immunofluorescence analysis) و داده‌های توالی یابی RNA در سطح تک سلول (Single-cell RNA sequencing data) نشان داد که ورود ویروس کرونا در ماکروفاژهای مغز استخوان (Bone marrow macrophages (BMMs)) به بیان نوروپیلین-۱ (NRP-1) بستگی دارد. بیان NRP-1 در ماکروفاژهای مغز استخوان باعث می‌شود این سلول‌ها هدف آلودگی با ویروس کرونا قرار گیرند (۲۷). با این حال، مشاهده می‌شود که بیان NRP-1 بمحض تمایز ماکروفاژهای مغز استخوان به استئوکلاست‌های بالغ کاهش می‌یابد،

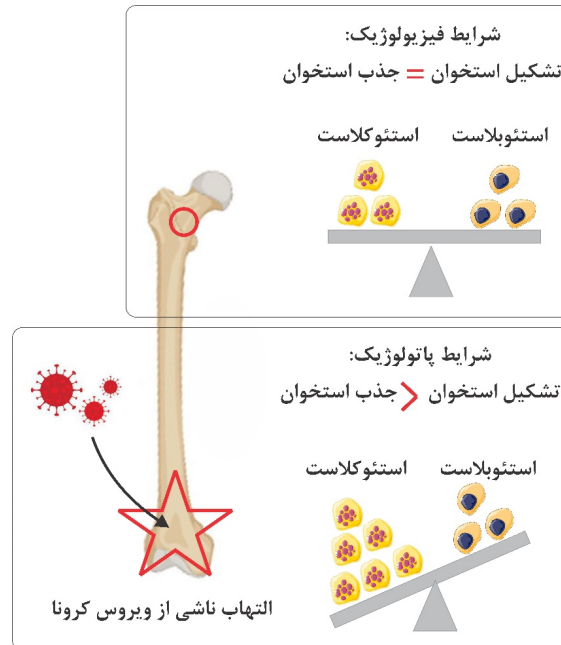
ویروس کرونا به سلول‌های هدف میزبان است. پروتئین اسپایک به ورود ویروس به سلول میزبان از طریق تعامل با گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین II بیان شده بر روی سلول‌های هدف مانند سلول‌های آلوئولی ریه، سلول‌های میوکارد عضله قلبی، بیضه و سلول‌های استخوانی کمک می‌کند. عملکرد فیزیولوژیکی آنزیم ACE2 تنظیم وضعیت التهابی با هیدرولیز آنژیوتانسین II (التهاب) سیستم رنین-آنژیوتانسین به آنژیوتانسین ۱-۷ (ضد التهابی) است. این فرآیند منجر به کنترل شرایط التهابی در سطح بالایی می‌شود. با این حال، مشاهده شده است که با آلوده کردن سلول‌های هدف، ویروس کرونا بیان آنزیم ACE2 را کاهش و سطح آنژیوتانسین II را افزایش می‌دهد (۲۲). افزایش آنژیوتانسین II بیشتر باعث ایجاد شرایط التهابی از طریق افزایش بیان سلکتین‌های E و P، اینترلوکین-۸، لیگاند‌های کموکاین ۲ و ۵ می‌شود. علاوه بر این، آنژیوتانسین II با فعال کردن گیرنده شبه تول-۴ (TLR) ایمنی ذاتی را تحریک و بنابراین، تولید گسترده پاسخ‌های التهابی را در اندام‌های مربوطه از جمله سیستم اسکلتی تسهیل می‌کند (۲۳).

Shimizu و همکارانش نشان داد که آنژیوتانسین II پتانسیل استئوکلاستوژنیک را از طریق افزایش بیان RANKL در استئوبلاست‌ها نشان می‌دهد، که تمایز استئوکلاست‌ها را بیشتر افزایش می‌دهد و در نتیجه ایجاد و پیشرفت پوکی استخوان را در مدل موش تسریع می‌کند (۲۴). مطالعه Awosanya و همکاران، افزایش تعداد استئوکلاست‌ها را همراه با کاهش قابل توجه در چندین پارامتر استخوانی در مدل موشی COVID-19 نشان داد. داده‌های حاصل از رنگ آمیزی TRAP، نشان داد که آلودگی با ویروس کرونا به طور قابل توجهی تعداد استئوکلاست‌ها را تا ۶۴٪، استئوکلاست‌های سطح را تا ۲۷٪ و استئوکلاست‌ها را نسبت به سطح استخوان تا ۳۸٪ در مدل موش بیماری COVID-19 پس از دو هفته از عفونت افزایش می‌دهد (۲۵).

بنابراین، تعیین و درک عواقب طولانی مدت آلودگی با ویروس کرونا در از دست دادن استخوان در بیماران



شکل ۱- عوامل موثر بر شدت بیماری COVID-19 و سلامت استخوان را نشان می‌دهد. (تصویر اصالت دارد)



شکل ۲- متابولیسم استخوان در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک. در شرایط فیزیولوژیک بین فرآیندهای بازسازی و جذب استخوان تعادل برقرار است. در شرایط پاتولوژیک نظیر التهاب ناشی از آلودگی با ویروس کرونا، به دلیل افزایش تعداد و عملکرد استئوکلاست‌ها میزان جذب استخوان افزایش می‌یابد. (تصویر اصالت دارد)

این مطالعات نشان دهنده اختلال قابل توجه سلامت استخوان در بیماران بهبود یافته از COVID-19 است. در کنار هدف قراردادن مستقیم سلول‌های استخوانی، ویروس کرونا می‌تواند بر سلامت استخوان به طرق مختلف مانند افزایش شرایط التهابی یا حتی ایجاد اختلال در فلور طبیعی روده تأثیر می‌گذارد. بنابراین، در بخش‌های بعدی، این عوامل را به تفصیل فهرست

بنابراین نشان‌دهنده تمایل کاهش یافته ویروس کرونا برای آلوده کردن استئوکلاست‌های بالغ می‌باشد. مطالعه اخیر مسیر جدیدی را توصیف کرد که ویروس کرونا با افزایش بیان microRNA-4485 از طریق هدف قرار دادن TLR4 (که در بهبود شکستگی اختلال ایجاد می‌کند) در بیماران مبتلا به COVID-19، پتانسیل استخوان‌زایی استئوبلاست‌ها را کاهش می‌دهد (۲۸).

۷

می‌کنیم.

مواد معدنی و مارکرهای بازسازی استخوان

مشاهدات همه‌گیری COVID-19 نشان می‌دهد که از دست دادن استخوان و متابولیسم مواد معدنی ممکن است با آلودگی ویروسی تغییر کند. مطالعات نشان داده‌اند که هیپوکلسمی که از سطح کلسیم سرم ارزیابی می‌شود، مشابه سندرم تنفسی خاورمیانه و ویروس ابولا (Ebola virus) در بین بیماران COVID-19 رایج است. یک مطالعه اولیه با مقایسه ۲۰ بیمار مبتلا به COVID-19 و ۲۰ بیمار بستری شده غیر آلوده به COVID-19 نشان داد که هیپوکلسمی در بین بیماران مبتلا به COVID-19 شایع‌تر است (۲۹). یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر متفاوت با ۵۳۱ بیمار نشان داد که ۸۲ درصد از بیماران هیپوکلسمی داشتند. در این مطالعه بیماران بر اساس شرایطی که می‌تواند سطح کلسیم سرم را تغییر دهند، از جمله بیماری مزمن کلیوی، پوکی استخوان، و مصرف گلوکوکورتیکوئید حذف شدند. این مطالعه هیپوکلسمی را با عفونت شدیدتر COVID-19 گزارش کرد. با تجزیه و تحلیل چند متغیره و تک متغیره نشان داد که سطح کلسیم یک عامل خطر مستقل و مرتبط با بستری شدن در بیمارستان است (۳۰). علاوه بر این، مارکرهای بازسازی-جذب (Turnover) استخوان ممکن است تغییر کنند. مطالعه دیگری نشان داد که سطوح سرمی تولوپتید C ترمینال کلاژن نوع ۱ (پپتید تخریب استخوان) و استئوکلسین (مارکر تشکیل استخوان) در بیماران COVID-19 در مقایسه با گروه کنترل غیر آلوده (همسان‌سازی با سن و جنس) کمتر بود. در این مطالعه، اندازه‌گیری‌های سرمی از بیماران بستری در بیمارستان در بخش‌های خارج از مراقبت‌های ویژه، گرفته شد نشان داد حتی عفونت متوسط با ویروس کرونا می‌تواند باعث تغییر بازسازی استخوان شود. میانگین سنی بیماران برای هر دو گروه (تعداد = ۲۵) بالای ۶۵ سال بود (۳۱). به طور کلی، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بیماری عفونت COVID-19 منجر به تغییراتی در متابولیسم مواد معدنی استخوان می‌شود و بنابراین ممکن است خطر شکستگی را تغییر

دهد (۸).

شکستگی‌های مهره‌ای

شکستگی‌های مهره‌ای، شاخصی از کیفیت پایین استخوان و تشدید خطر شکستگی در آینده، در بیماران COVID-19 بسیار شایع است و به نظر می‌رسد بیماران با شکستگی‌های مهره‌ای پیامدهای بدتری دارند. عبارت دیگر از دست دادن استخوان ممکن است همزمان با پیامدهای بدتر باشد. مطالعه اخیر از تصویربرداری قفسه سینه با اشعه ایکس (Chest X-rays) گرفته شده در طول بستری در بیمارستان برای تشخیص شکستگی‌های مهره‌ای استفاده کرد. شدت بیماری با عواملی مانند مرگ و میر و نیاز به تهویه مکانیکی تعیین شد. محدودیت‌های این مطالعه ماهیت گذشته‌نگر و حجم نمونه محدود بود (۳۲). مطالعه بعدی با بیماران بیشتری انجام شد و تایید کرد که شکستگی‌های مهره‌ای در بین بیماران مبتلا به COVID-19 شایع است. این مطالعه همچنین نشان داد که شکستگی‌های مهره‌ای در بین بیماران غیر آلوده به COVID-19 که در بخش اورژانس بستری شده بودند، شایع بوده و خطر مرگ و میر بطور معنی‌داری تنها در بیماران COVID-19 با شکستگی‌های متعدد به طور قابل توجهی بیشتر بود (۳۳). جالب توجه است، مطالعه بعدی نشان داده است که بیماران بستری با شکستگی‌های مهره‌ای عملکرد تنفسی کمتری در ویزیت و پیگیری ۶ ماهه خود داشتند (۳۴). این مطالعات اولیه نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به COVID-19 ممکن است در معرض خطر شکستگی در آینده باشند، اما مطالعات بیشتری لازم است (۸).

اثرات طوفان سایتوکاینی بر سلامت استخوان در بیماران COVID-19 و رویکردهای درمانی

در پاسخ به ویروس کرونا، فعال‌سازی فوری سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی، به عنوان مثال ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و غیره رخ می‌دهد که با فعال شدن مکانیسم‌های پایین دست سیستم ایمنی اکتسابی طولانی مدت برای تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و

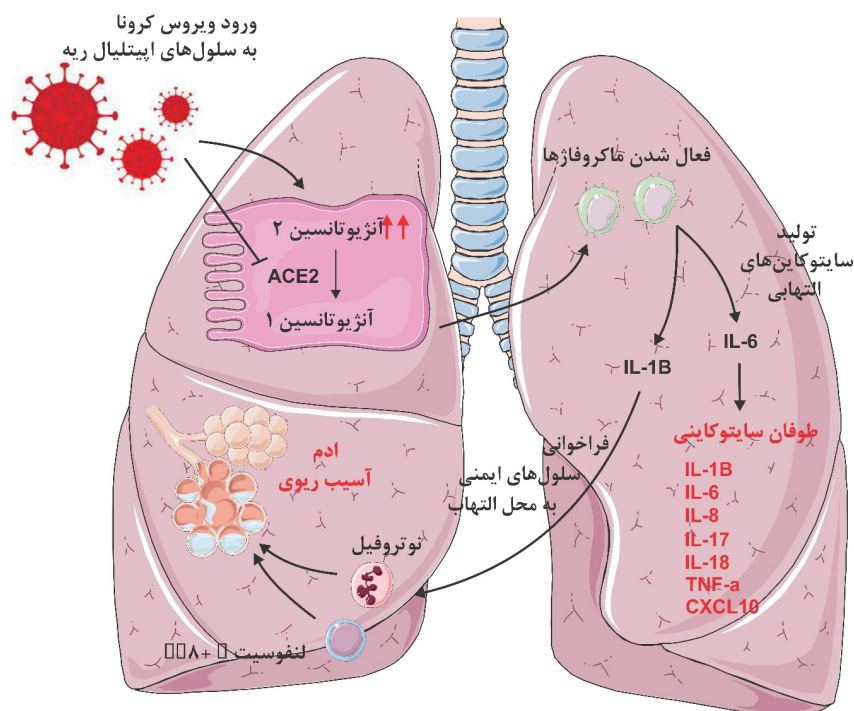
از بهبودی تشدید می‌شود. یک دیدگاه مکانیسمی فرآیند دست دادن افزایش یافته استخوان را، از طریق توانایی سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۱بتا، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز تومور-آلفا در القای از دست دادن پاتولوژیک استخوان در مدل همستر توصیف کرد (۳۸).

از آنجایی که سیستم ایمنی به شدت با تنظیم سلامت استخوان مرتبط است، هرگونه اختلال در سطح سایتوکین‌های التهابی منجر به اثرات نامطلوب بر سلامت استخوان می‌شود. برای تاکید بیشتر بر اهمیت سیستم ایمنی در شرایط از دست دادن استخوان ناشی از مکانیسم‌های التهابی مانند پوکی استخوان، Srivastava و همکارانش اخیراً اصطلاح ایمونوپوروز (Immunoporosis) یعنی ایمونولوژی پوکی استخوان را ابداع کرده‌اند (۳۹). مطالعه اخیر ثابت کرد که سطوح بالاتر سایتوکین‌های التهابی مانند مانند اینترلوکین-۱بتا، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۷ و فاکتور نکروز تومور-آلفا در زنان یائسه دارای پوکی استخوان (Postmenopausal osteoporotic women) در مقایسه با گروه کنترل، تحلیل استخوان (کاهش تراکم معدنی استخوان) را افزایش می‌دهند (۴۰).

سایتوکین‌های التهابی با ایجاد عدم تعادل در متابولیسم سیستم اسکلتی، با افزایش بیان RANKL در استئوبلاست‌ها، باعث جذب استخوان می‌شوند. فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای کاپا B (RANK)/RANKL/OPG یک مسیر سیگنالینگ تنظیمی مهم در استئوکلاستوز است. RANKL باعث تمایز استئوکلاست‌ها می‌شود. OPG به عنوان یک تله برای RANKL عمل می‌کند و استئوکلاستوز را سرکوب می‌کند. این فاکتور توسط استئوسیت‌ها و همچنین استئوبلاست‌ها آزاد می‌شود و مکانیسمی است که توسط آن استئوسیت‌ها بازسازی استخوان را هماهنگ می‌کنند. RANKL همچنین بر روی سلول‌های ایمنی بیان می‌شود و برای تکامل اندام‌های سیستم ایمنی مهم است (۴۱) و ممکن است با بیماری COVID-19 تغییر کند. سیگنال‌دهی RANK/RANKL در رشد عضلات نیز مهم است. یک

پاسخ سلول‌های T در برابر ویروس، عفونت را بیشتر محدود می‌کند. با این وجود، زمانی که التهاب پس از رسیدن به بافت هدف خود برطرف نشود، می‌تواند باعث ایجاد التهاب بیشتر و نامنظم، یعنی «طوفان سایتوکینی» شده و در نتیجه باعث مهار بیشتر سیستم ایمنی اکتسابی و در نتیجه تشدید آسیب بافتی و نارسایی اندام گردد. طوفان سایتوکین با تولید بی‌رویه چندین سایتوکین التهابی مانند اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۷، اینترلوکین-۲، اینترلوکین-۱۷، فاکتور نکروز تومور-آلفا، پروتئین شیمیایی جذب کننده مونوسیت-۱ و پروتئین بازدارنده ماکروفاژ-۱۱ آلفا آشکار می‌شود. این سایتوکین‌ها در بیماران کرونایی بخش مراقبت‌های ویژه در مقایسه با بیماران غیر بخش مراقبت‌های ویژه با بار ویروسی یکسان به‌طور قابل توجهی بالاتر هستند (۳۵). این یافته‌ها نشان می‌دهند که بار ویروسی عامل مناسبی در تعیین شدت علائم در بیماران COVID-19 نیست. اما سطوح بالای سایتوکین‌های التهابی با ترویج التهاب شدید، سندرم زجر تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome (ARDS)) و نارسایی چند ارگانی، شدت بیماری را مشخص می‌کند. علاوه بر القای شرایط التهابی، شدت بیماری با کاهش بیان سایتوکین ضد ویروسی اینترفرون گاما توسط سلول‌های CD4⁺ T نیز مشخص می‌شود (۳۶). شکل ۳، مکانیسم طوفان سایتوکینی در بافت ریه آلوده به ویروس کرونا را نشان می‌دهد.

اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز تومور-آلفا از طریق القای آپوپتوز در لنفوسیت‌های T و B باعث لنفوپنی و افزایش سطح اینترلوکین-۲ و در نتیجه باعث مرگ سلولی القایی می‌شوند (۳۷). علاوه بر این، بیان آنزیم مبدل آنژیوتانسین II روی لنفوسیت‌ها به آپوپتوز لنفوسیت‌ها نیز کمک می‌کند. در تأیید این موضوع، مطالعه دیگری (مدل همستر سوری طلایی) نشان داد که طوفان سایتوکین باعث از بین رفتن استخوان در ناحیه تراکولار استخوان‌های بلند و مهره‌های کمری مدل آلوده به ویروس کرونا می‌شود. مشاهده شده است که از دست دادن استخوان از مرحله حاد تا مرحله پس



شکل ۳- ورود ویروس کرونا به ریه و ایجاد التهاب. ویروس کرونا با ورود به سلول‌های اپیتلیالی ریه و کاهش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین باعث افزایش سطح آنژیوتانسینوژن ۲ می‌شود. در ادامه فرآیندهای التهابی آغاز و ماکروفاژها شروع به تولید اینترلوکین-۱بتا و اینترلوکین-۶ کرده و با تحریک تولید هرچه بیشتر اینترلوکین‌ها و فاکتور نکروز تومور، طوفان سایتوکاینی اتفاق می‌افتد. همزمان، فراخوانی نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها با تشدید التهاب باعث ادم و آسیب ریوی می‌شود. (تصویر اصالت دارد)

که بیماران COVID-19 از دست دادن استخوان را تجربه خواهند کرد (۸).

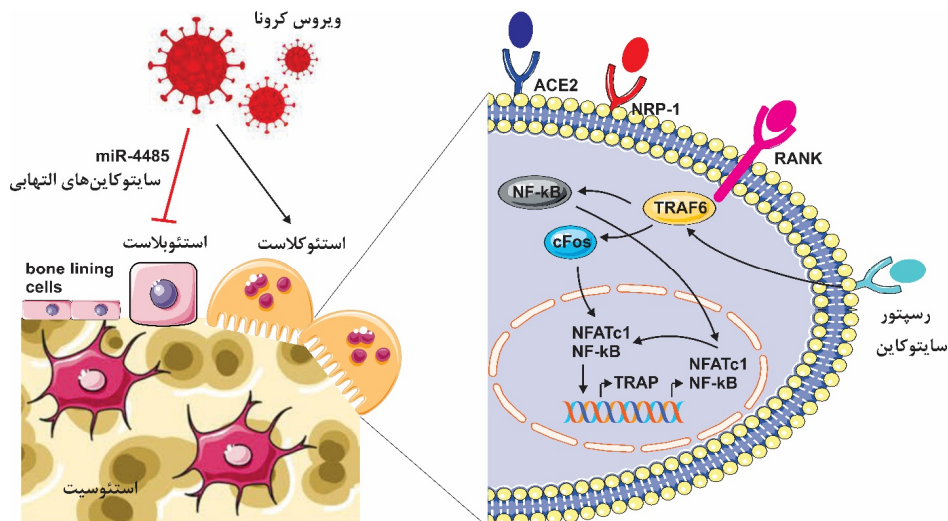
در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهد که استراتژی‌های درمانی برای درمان شرایط التهابی در COVID-19 ممکن است خطر ابتلا به پوکی استخوان ثانویه و تخریب مفاصل را در بیماران بهبود یافته افزایش دهند (۱۴).

اینفلامازوم NLRP3 به عنوان فاکتور موثر در بیماری‌های استخوان و مفصل مورد مطالعه قرار گرفته است (۴۵، ۴۶). NLRP3 از طریق تنظیم کاسپاز-۱ سطح اینترلوکین-۱ را تنظیم می‌کند. کاسپاز-۱ اینترلوکین-۱بتا را به شکل فعال آن می‌شکافد و سیگنال‌دهی کاسپاز-۱ به شدت توسط NLRP3 کنترل می‌شود. NLRP3 از طریق سیگنال‌های آغازگر مانند فاکتور نکروز تومور فعال می‌شود و سپس

مطالعه که پریودنتیت را به روش الایزا بررسی می‌کرد، افزایش RANKL در بزاق بیماران COVID-19 را گزارش کرد (۴۲). مطالعه دیگری که بر روی سرم انسانی بیماران COVID-19 انجام شد نشان داد که نسبت RANKL/OPG به دلیل کاهش OPG افزایش یافته است (۴۳). در مقابل، یک مطالعه متفاوت نشان داده است که تراکم معدنی استخوان در بیماران مبتلا به عفونت COVID-19 کمتر بوده و OPG با عفونت COVID-19 بیشتر بود. در این مطالعه سطح RANKL اندازه‌گیری نشد، بنابراین نمی‌توان نسبت را تعیین کرد (۴۴). سطوح بالاتر OPG ممکن است واکنشی به افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها به منظور حفظ هموستاز استخوان باشد. در حالی که نتایج متناقض نیاز به کاوش بیشتر دارد، تغییرات در RANK/RANKL/OPG ممکن است نشانگر این باشد

استخوان می‌شود. بیان افزایش یافته NLRP3 به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی قابل اندازه‌گیری می‌باشد. همزمان افزایش بیان اینترلوکین-۱بتا و اینترلوکین-۱۸ نیز مشاهده شد (۵۰). مطالعه دیگری نشان داد که مونوسیت‌های انسانی در پاسخ به COVID-19 کاسپاز-۱ را تولید کرده و در نتیجه سطح بیان اینترلوکین-۱بتا افزایش می‌یابد. از نظر بالینی، بیماران COVID-19 غلظت‌های بیشتری از کاسپاز-۱ و اینترلوکین-۱۸ در سرم و فعال سازی NLRP3 در سلول ای تک هسته‌ای خون محیطی خود داشتند. ایمونوهیستوشیمی سطوح بالاتری از NLRP3 را در بافت‌های بیماران COVID-19 پس از مرگ در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که بین سطوح کاسپاز-۱ و اینترلوکین-۱۸ با شدت بیماری همبستگی وجود داشت (۵۱). بنابراین، این فرآیند می‌تواند مکانیسم احتمالی باشد که از طریق آن ویروس کرونا بر استخوان تأثیر می‌گذارد (۳۴). در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهد که استراتژی‌های درمانی برای درمان شرایط التهابی در COVID-19 ممکن است خطر ابتلا به پوکی استخوان ثانویه و تخریب مفاصل را در بیماران بهبود یافته افزایش دهند (۱۴). شکل ۴، اثرات طوفان سایتوکاینی بر بافت استخوان را نشان می‌دهد.

سیگنال‌هایی مانند گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن، انتشار کلسیم و پتاسیم را تحریک می‌کند. همچنین در بدتر شدن شرایطی مانند آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت نقش دارد. مدل‌های پیش‌بالینی فعال سازی NLRP3 را با از دست دادن استخوان مرتبط گزارش کرده‌اند. به طور قابل توجهی، کاهش سطح NLRP3 از موش‌ها در برابر از دست دادن استخوان به واسطه جراحی اووارکتومی محافظت می‌کند (۴۷). همچنین موش‌هایی که به طور ژنتیکی تغییر یافته‌اند تا سیگنال‌های NLRP3 را بیش از حد بیان کنند، دارای نقص‌های ساختاری اسکلتی به شکل استخوان نازک‌تر و کاهش حجم استخوان تراکولار مواجه می‌شوند (۴۸). در انسان، اینترلوکین-۱۸، یکی از رویدادهای سیگنال دهی پایین دست NLRP3، در بیماران مبتلا به پوکی استخوان افزایش می‌یابد، و درمان‌هایی که NLRP3 را هدف قرار می‌دهند برای درمان پوکی استخوان مورد توجه هستند (۴۹). برخی مطالعات نشان داده‌اند که ویروس کرونا می‌تواند NLRP3 را فعال کند. مطالعه ابتدایی در این رابطه نشان داد که تعامل گیرنده آنزیم مبدل آنژوتانسین II با پروتئین اسپایک ویروس کرونا باعث فعال سازی NLRP3 در سلول‌های بنیادی جنینی بسیار کوچک انسان و سلول‌های بنیادی خونساز مغز



شکل ۴- تأثیر ویروس کرونا بر سلول‌های استخوان. در داخل سیستم اسکلت، ویروس کرونا به گیرنده آنزیم مبدل آنژوتانسین روی استئوکلاست‌ها متصل می‌شود و تمایز آن را القا می‌کند. علاوه بر این، سیتوکین‌های التهابی با اتصال به گیرنده‌های سیتوکین، از دست دادن استخوان را بیشتر می‌کنند. علاوه بر این، ویروس کرونا با القای تولید میکرو RNA-4485، توانایی استخوان سازی استئوبلاست‌ها را مهار می‌کند. (تصویر اصالت دارد)

جدول ۱- طوفان سایتوکایینی و اثرات آن بر بافت استخوان در بیماران مبتلا به COVID-19

منبع	اثرات روی استخوان	سطح سرمی	سلول ترشح کننده	سایتوکاین التهابی
(۵۳، ۵۲)	تحریک استئوکلاستوژنز مهار تشکیل استخوان با فعالسازی مستقیم مسیر وابسته به RANK	زیاد	مونوسیت، ماکروفاژ، نوتروفیل و سلول‌های CD4 ⁺ T	اینترلوکین-۱بتا
(۵۵، ۵۴)	تحریک جذب استخوان با افزایش میانکنش استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها/استئوسیت‌ها ^۱ از طریق محور RANK-RANKL	زیاد	مونوسیت، ماکروفاژ، نوتروفیل و سلول‌های CD4 ⁺ T	اینترلوکین-۶
(۵۶، ۳۵)	تحریک استئوکلاستوژنز تقویت استئولیز	زیاد	مونوسیت، ماکروفاژ، فیبروبلاست و سلول‌های اندوتلیال	اینترلوکین-۸
(۵۸، ۵۷)	تحریک استئوکلاستوژنز با افزایش سطوح فاکتور محرک کلنی-ماکروفاژ و RANK و با تحریک اتوفاژی در سلول‌های مغز استخوان	زیاد	سلول‌های کمکی Th17	اینترلوکین-۱۷
(۶۰، ۵۹)	افزایش تمایز استئوکلاست‌ها با تنظیم افزایشی RANK روی سلول‌های T	زیاد	مونوسیت، ماکروفاژ، نوتروفیل و سلول‌های دندریتیک	اینترلوکین-۱۸
(۶۱-۶۳)	افزایش فعالیت و عملکرد استئوکلاست‌ها تفزیض تعداد استئوکلاست‌ها افزایش تحلیل استخوان	زیاد	لکوسیت، نوتروفیل، ائوزینوفیل، مونوسیت، سلول‌های اندوتلیال/اپیتلیال، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها	IP-10 CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10)
(۶۴-۶۷)	افزایش فعالیت و عملکرد استئوکلاست‌ها تفزیض تعداد استئوکلاست‌ها افزایش تحلیل استخوان	زیاد	سلول‌های سیستم ایمنی	فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A
(۶۹، ۶۸)	افزایش تمایز استئوکلاست‌ها با تنظیم افزایشی RANK روی اس استئوبلاست‌ها از طریق مسیر فاکتور هسته‌ای کاپای ^۱ B	زیاد	مونوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های کمکی Th17	فاکتور نکروز تومور-آلفا

افزایش استئوکلاستوژنز می‌شوند کاهش بیان آنها احتمالاً باعث کاهش استئوکلاستوژنز می‌شود و بنابراین ممکن است به بهبود از دست دادن استخوان مرتبط با COVID-19 کمک کند (۱۱).

مهارکننده‌های اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۸ و ژانوس کیناز آنالکینرا

استفاده از مهارکننده‌های اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۸ و ژانوس کیناز به امید کاهش پاسخ التهابی که سیستم ایمنی در پاسخ به عفونت ویروس کرونا دارد، بسیار مورد توجه بوده است. در عفونت COVID-19، اینترلوکین-۱بتا از مونوسیت‌هایی که توسط سلول‌های التهابی جذب می‌شوند، آزاد می‌شود

جدول ۱ طوفان سایتوکایینی و اثرات آن بر ترکیب بافت استخوان را نشان می‌دهد.

رویکردهای درمانی رمدسیویر

از نوامبر سال ۲۰۱۲، سازمان غذا و دارو تنها یک دارو به نام رمدسیویر را برای درمان کرونا ویروس تأیید کرده است. این درمان برای بزرگسالان و کودکان بزرگتر از ۱۲ سال با وزن حداقل ۴۰ کیلوگرم (۸۸ پوند) که نیاز به بستری شدن دارند تأیید شده است. گزارش شده است که رمدسیویر سطوح سایتوکاین‌های التهابی نظیر اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱بتا، اینترلوکین-۱۸ و فاکتور نکروز تومور-آلفا را کاهش می‌دهد (۷۰). از آنجایی که تعدادی از این عوامل باعث

(۷۵). باریسیتینیب یک مهارکننده انتخابی ژانوس ۱/۲ می‌باشد که به عنوان مهارکننده مسیرهای سیگنالینگ سایتوکین‌های مرتبط با طوفان سایتوکینی شناخته شده است و همچنین ورود ویروس کرونا را با اختلال در پروتئین کیناز ۱ مرتبط با کمپلکس آداپتور پروتئین ۲ مهار می‌کند (۷۶). علاوه بر این، باریسیتینیب با مهار بیان RANKL در استئوبلاست، استئوکلاستوژنز را در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کند، اما تأثیر مستقیمی بر توانایی ماکروفاژهای مغز استخوان برای تمایز به استئوکلاست ندارد (۷۷). در بیانیه اتحادیه اروپا صادر شده توسط سازمان غذا و دارو، باریسیتینیب به عنوان یک درمان مستقل برای COVID-19 مجاز یا تأیید نشده بود، اما تنها برای استفاده در ترکیب با رمدسیویر برای بیماران بستری که نیاز به اکسیژن با جریان بالا و تهویه غیرتهاجمی داشتند، تأیید شد. کارآزمایی بالینی ACCT-2 گزارش داد که در بیماران که باریسیتینیب به همراه رمدسیویر دریافت کردند، در مقایسه با گروه کنترل، میانگین زمان بهبودی کمتر، عوارض جانبی کمتر و مرگ و میر ۲۸ روزه کاهش یافت (۷۶). بنابراین، ممکن است نه تنها مهارکننده‌های ژانوس کیناز به کاهش شدت بیماری و بهبود ریکاوری در بیماران COVID-19 کمک کنند، بلکه ممکن است به کاهش استئوکلاستوژنز و تحلیل استخوان مرتبط با ویروس کرونا نیز منجر شوند. بنابراین، بررسی چنین تحقیقاتی در مدل‌های حیوانی و انسان مهم است (۱۱).

توسیلیزوماب

نکته مهم، همانطور که قبلاً توضیح داده شد، اینترلوکین-۶ برای افزایش تعداد و یا فعالیت استئوکلاست‌ها، و در نتیجه از دست دادن استخوان شناخته شده است. توسیلیزوماب یک آنتی بادی مونوکلونال نوترکیب انسانی ضد گیرنده اینترلوکین-۶ است که به طور کلاسیک برای درمان اختلالات روماتیسمی استفاده می‌شود. در یک مطالعه، بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که توسیلیزوماب دریافت کردند، افزایش قابل توجهی در تراکم معدنی استخوان در ستون فقرات کمری و گردن فمور داشتند،

که باعث افزایش بیشتر فعالیت خود و فعال‌سازی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی می‌شود. همانطور که در بالا توضیح داده شد، اینترلوکین-۱ بتا همچنین برای افزایش تعداد و عملکرد استئوکلاست‌ها شناخته شده است که می‌تواند منجر به افزایش از دست دادن استخوان شود. بنابراین، مهارکننده‌های اینترلوکین-۱ می‌توانند در مقابله با حلقه خود التهابی و به طور بالقوه کاهش استئوکلاستوژنز مرتبط با ویروس کرونا مفید باشند. آناکینرا یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ نوترکیب انسانی است و به طور معمول برای درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود (۷۱). مطالعه‌ای که آناکینرا یا دارونما را بر روی ۵۹۴ بیمار مبتلا به COVID-19 بستری در بیمارستان در معرض خطر ابتلا به نارسایی تنفسی تجویز کرد، منجر به بهبودی کامل در بیش از ۵۰٪ از بیماران دریافت کننده دارو شد در حالی که فقط در ۲۶/۵٪ از بیماران دریافت کننده دارونما مشاهده شد (۷۲). علاوه بر این، آناکینرا خطر بیماری شدید، پیشرفت به نارسایی شدید تنفسی و مرگ را کاهش داد. با این حال، یک مطالعه متفاوت که اثربخشی آناکینرا را در بیماران مبتلا به نوع شدید COVID-19 بررسی کرده بود، نشان داد که در کاهش مرگ و میر در بیمارستان و روزهای مورد نیاز برای بهبود اعضای بدن بی‌اثر است (۷۳). در رابطه با ارزیابی استخوانی، استفاده از آناکینرا برای کاهش نازک شدن صفحه رشد اپی فیزیال (Epiphyseal growth plate thinning)، کاهش حجم استخوان اپی فیزیال و استئوکلاستوژنز در استخوان درشت نی موش‌های آلوده به دو نوع مختلف آلفاویروس آرتریتوژنیک (Arthritogenic alphaviruses) نشان داده شد (۷۴).

باریسیتینیب

در میان سایتوکین‌هایی که در طول طوفان سایتوکینی تنظیم می‌شوند، تعدادی از آنها در مسیر سیگنال دهی ژانوس قرار دارند. برای مثال اینترلوکین-۶ مبدل سیگنال ژانوس و مسیر فعال کننده رونویسی (JAK-STAT) را فعال می‌کند، که سپس عملکردهای بیولوژیکی متعددی مانند رشد و تمایز لنفوسیت‌ها، تنظیم ایمنی و استرس اکسیداتیو را تنظیم می‌کند

می‌شود، به عنوان پیام رسان اولیه قوی به گیرنده‌های خود (VEGFR-1 و VEGFR-2) متصل می‌شود تا تولید گونه‌های فعال اکسیژن را تحریک کند (۸۷). VEGFR-2، گیرنده اصلی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A (۸۸)، در سلول‌های اندوتلیال عروقی و همچنین سلول‌های T فعال شده به شدت بیان می‌شود، که امکان اثر مستقیم فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A بر عملکرد سلول‌های T را فراهم می‌کند (۸۹). در سرطان تخمدان پیشرفته، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A به طور مستقیم تکثیر سلول‌های T و فعالیت سیتوتوکسیک را از طریق گیرنده VEGFR-2 سرکوب می‌کند (۹۰). موش‌هایی که در معرض فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A نو ترکیب در غلظت‌های مشابه با غلظت‌های مشاهده شده در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته، دچار آتروفی تیموس با تعداد کاهش یافته تیموسیت‌های CD4/CD8 می‌شوند (۹۱)، که نشان می‌دهد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A مستقیماً با رشد تیموسی سلول‌های T از سلول‌های بنیادی/پیش ساز خون ساز تداخل دارد (۸۱). بنابراین، بررسی اثرات هیپوکسی و سطوح بالای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A بر خون‌سازی مغز استخوان و عملکرد و سرنوشت سلول‌های دودمان لنفاوی در خون محیطی بیماران مبتلا به COVID-19 بسیار مهم است (۱۱).

اثرات داروهای استروئیدی بر سلامت استخوان در بیماران COVID-19

داروهای کورتیکواستروئیدی هورمون‌های استروئیدی مصنوعی هستند که توسط قشر آدرنال تولید می‌شوند و برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌های التهابی استفاده می‌شوند. کورتیکواستروئیدها هم شامل گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها می‌باشند. در درجه اول گلوکوکورتیکوئیدها مانند دگزامتازون یک شمشیر دو لبه برای درمان بیماران فاز بحرانی COVID-19 در نظر گرفته می‌شوند. دگزامتازون ماهیت ترکیبات طبیعی را تقلید می‌نماید که بدن برای فرونشاندن التهاب تولید می‌کند و برای درمان

در حالی که بیماران با تراکم نرمال معدنی استخوان، تراکم مواد معدنی استخوان خود را با مصرف توسیلیزوماب حفظ کردند (۷۸). اگرچه مفهوم استفاده از توسیلیزوماب برای کاهش سیگنال دهی اینترلوکین-۶ برای کاهش شدت بیماری در بیماران COVID-19 و کاهش استئوکلاستوز و از دست دادن استخوان مرتبط است، اما در دو کارآزمایی بالینی جداگانه مشخص شد که توسیلیزوماب هیچ تاثیری در کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به نوع متوسط تا شدید COVID-19 بستری در بیمارستان ندارد (۷۹، ۸۰).

هیپوکسی و استرس اکسیداتیو

هیپوکسمی (Hypoxemia)، وضعیت تهدید کننده زندگی، از مشخصه‌های نوع شدید و بحرانی COVID-19 است (۸۱). هیپوکسی سیستمیک می‌تواند باعث تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن نسبت به دفاع آنتی اکسیدانی شود و در نتیجه تعادل سیستم اکسیداسیون-احیا را تغییر دهد (۸۲). در واقع، عدم تعادل بین تولید و حذف گونه‌های فعال اکسیژن در بیماران COVID-19 رخ می‌دهد که با شدت بیماری مرتبط است (۸۳). گونه‌های فعال اکسیژن در درجه اول به عنوان پیام رسان ثانویه عمل می‌کنند که سیگنال دهی آنها باعث فعال شدن التهاب، آسیب رشته DNA، توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می‌شود (۸۴).

در حالی که استرس اکسیداتیو با بسیاری از بیماری‌ها مرتبط است، مهم ترین آنها پوکی استخوان می‌باشد. مشخص شده است که گونه‌های فعال اکسیژن از طریق تنظیم بیان RANKL و استئوپرونگرین ((Osteoprotegerin (OPG)) آپوپتوز استئوسیت‌ها و استئوبلاست‌ها را القا می‌کنند، بنابراین به استئوکلاستوز کمک کرده و منجر به از دست دادن استخوان می‌شوند (۸۵). گزارش‌های اخیر نشان داده‌اند که سطوح پلاسمایی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A در بیماران COVID-19 بسیار بالا و با شدت بیماری مرتبط می‌باشد (۸۶). بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A عمدتاً توسط هیپوکسی تنظیم

شده استئونکروز را در گروهی از بیماران COVID-19 ووهان تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها گزارش کرد (۹۴). علاوه بر این، دگزامتازون از طریق مهار استخوان سازی سلول‌های بنیادی، توانایی سلول‌ها برای ترمیم استخوان را کاهش داده و در نتیجه منجر به شروع استئونکروز می‌شود. طبق یک تحقیق کوهورت، ۵۸ درصد از بیماران مبتلا به COVID-19 که تحت درمان با کورتیکواستروئید قرار گرفتند، به استئونکروز آواسکولار (Avascular osteonecrosis) مبتلا شدند (۹۵).

بحث در مورد استفاده از کورتیکواستروئیدها، منجر به اختلاف نظر در مورد اینکه آیا مزایای کوتاه مدت ممکن است بر عوارض جانبی شدیدی که در درازمدت مشاهده می‌شود، غلبه کند، منجر شد. نظریه اصلی پشت عواقب مشاهده شده این است که درمان کورتیکواستروئیدی منجر به تجمع قطرات چربی (Fat droplets) در خون و تورم سلول‌های چربی در داخل مغز استخوان می‌شود که ممکن است منجر به مسدود شدن عروق خونی کوچک شود و در نتیجه باعث کاهش رسیدن اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌های

بیماری‌های التهابی مختلف از جمله بیماری‌های مزمن انسدادی ریه، آسم، آلرژی و بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود. دگزامتازون در دوزهای مختلف از ۰/۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز تجویز می‌شود که به نوبه خود به ماهیت و شدت بیماری بستگی دارد. در کارآزمایی بالینی بهبودی، مشاهده شد که استفاده از دگزامتازون همچنین منجر به کاهش میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به COVID-19 شد که تحت درمان با اکسیژن یا تهویه مکانیکی قرار داشتند (۹۲). با این حال، تجویز طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها مضر است. به طور قابل توجهی، داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که درمان با گلوکوکورتیکوئید خطر وقوع شکستگی را افزایش می‌دهد و دلیل پوکی استخوان ایترژنیک (Iatrogenic osteoporosis) است که معمولاً به عنوان پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید شناخته می‌شود (۹۳). گلوکوکورتیکوئیدها با تغییر متابولیسم استخوان، تعادل بازسازی استخوان را به سمت استئوکلاست‌ها تغییر داده و در نتیجه از دست دادن استخوان را افزایش می‌دهند. اخیراً، یک مطالعه مقطعی یک مورد تایید

جدول ۲- درمان‌های گلوکوکورتیکوئیدی تجویز شده به بیماران COVID-19 و اثرات آن بر سلامت استخوان

منبع	اثر بر استخوان	مکانیسم عمل	نیمه عمر/دوز دارو	داروی استروئیدی
(۹۷، ۹۶)	استئونکروز استئوپروز بعلت مقاومت به غیرفعالسازی میانجیگری شده با آنزیم ۱۱-بتا- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز	کاهش قابل توجه سطح اینترلوکین-۱بتا، اینترلوکین-۶ پروتئین C واکنشگر و فریتین مهار شرایط التهابی	نیمه عمر طولانی ۳۶-۷۲ ساعت یکبار در روز	دگزامتازون
(۹۹، ۹۸)	افزایش از دست رفتن استخوان با تخریب و آسیب‌های ریز استخوان بواسطه آپوپتوز استئوبلاست‌ها	مهار فعالسازی سلول‌های T کاهش بیان ژن‌های التهابی افزایش بیان ژن‌های ضد التهاب مهار فاکتور رونویسی هسته‌ای کاپای B مهار بیان آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ مهار آبشار التهابی	نیمه عمر متوسط ۱۲-۳۶ ساعت دو بار در روز	متیل پردنیزولون
(۱۰۰، ۱۰۱)	کاهش تراکم مواد معدنی استخوان	مدیریت شوک سبتیک در بیماران کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی نظیر اینترلوکین-۱بتا، اینترلوکین-۶، پروتئین C واکنشگر، فاکتور نکروز تومور-آلفا، پروتئین شیمیایی جذب کننده مونوسیت، پروتئین بازدارنده ماکروفاژ و نیتریک اکسید	نیمه عمر متوسط ۸-۱۲ ساعت دو الی چهار بار در روز	هیدروکورتیزون

تغییرات سطوح ویتامین D و سلامت استخوان در بیماران مبتلا به COVID-19 و رویکردهای درمانی

شکل فعال ویتامین D (۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D) مسئول تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفات است. چندین مطالعه گزارش کردند که سطوح پایین ویتامین D باعث افزایش بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی مانند آرتریت روماتوئید، مولتیپل اسکلروزیس، دیابت نوع یک و COVID-19 می‌شود. مشاهده شده است که بیماران مسن‌تر با کمبود ویتامین D (کمتر از ۳۰ نانومول بر لیتر) سطوح D-دایمر بالاتری را نشان دادند که با پیامدهای بدتر COVID-19 مرتبط می‌باشد (۱۰۵). مطالعه اخیرا دیگر نشان داد که بیماران مبتلا به COVID-19 مثبت با سطوح ویتامین D بیشتر از ۳۰ نانومول بر لیتر در مقایسه با بیماران COVID-19 با کمبود شدید ویتامین D کمتر از ۱۰ نانومول بر لیتر سطوح کمتری از D-دایمر، پروتئین C واکنشگر و اقامت کوتاه‌تری در بیمارستان را نشان دادند (۱۰۶). بنابراین، این مطالعات نشان می‌دهد که سطح ویتامین D ممکن است به عنوان یک شاخص پیش‌آگهی استفاده شود. یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده مربوط به بیماران COVID-19 (NCT04344041) جمعیت مسن پرخطر با مصرف ویتامین D را مورد بررسی قرار داد و نتیجه کارآزمایی نشان داد که دوز بالای ویتامین D یک درمان مؤثر و فوری برای COVID-19 است (۱۰۷).

اثر ثانویه کمبود ویتامین D اختلال در فرآیند معدنی شدن استخوان است که منجر به از دست دادن استخوان، ضعف عضلانی و شروع پوکی استخوان می‌شود که در نهایت ممکن است به استئومالاسی (Osteomalacia) یا نرمی استخوان تبدیل شود. قابل توجه است که اکثر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و در حال مرگ همزمان از کمبود شدید ویتامین D رنج می‌بردند. در راستای این مطالعه، مطالعه دیگری نشان داد که کاهش سطح ویتامین D سرم با افزایش مرگ و میر در بیماران بدحال COVID-19 مرتبط است (۱۰۸).

استخوانی شود. علاوه بر این، یک مطالعه نشان داد که درمان خرگوش‌ها با متیل پردنیزولون، سیستم رنین-آنژیوتانسین را در استخوان فعال کرده و با افزایش بیان گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین در استئوکلاست‌ها، استئونکروز را القا می‌کند (۹۵). بنابراین، این پیشرفت‌ها در تحقیقات نشان‌دهنده افزایش قابل توجه در اختلالات اسکلتی در بیماران بهبودیافته از COVID-19 است و نیاز به مطالعات کوهورت طولانی‌مدت را برجسته می‌کند. جدول ۲، درمان‌های گلوکوکورتیکوئیدی تجویز شده به بیماران COVID-19 و اثرات آنرا بر سلامت استخوان بطور خلاصه نشان می‌دهد.

رویکردهای درمانی

مانند درمان با رمدسیویر، سرکوب سیتوکین‌های التهابی باید استئوکلاستوژنز را کاهش دهد. با این حال، قابل درک است که به طور کلی، گلوکوکورتیکوئیدها متابولیسم استخوان را با تحریک شدید تحلیل استخوان با واسطه فعالیت استئوکلاست و کاهش تعداد و فعالیت استئوبلاست‌ها که منجر به افزایش خالص در تحلیل استخوان می‌شود، تغییر می‌دهند (۱۰۲، ۱۰۳). گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند استئوبلاست‌ها را از طریق چندین مسیر تحت تاثیر قرار دهند. یکی از آنها از طریق تنظیم مثبت گیرنده ۷ فعال شده با تکثیر پراکسی زوم (Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ))، کاهش تعداد استئوبلاست‌ها با سوق دادن پیش‌سازها به سمت تمایز به سلول‌های چربی است (۱۰۳). چندین مطالعه نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها اثر وابسته به دوز بر اتوفاژی استئوبلاست دارند، زنده ماندن و عملکرد سلول را در سطوح کم دوز یا فیزیولوژیکی حفظ می‌کنند، اما سپس آپوپتوز را در دوزهای بالا تسریع می‌کنند (۱۰۴).

رویکردهای درمانی

علاوه بر این، ویتامین D سیستم ایمنی را از طریق تضعیف پاسخ ایمنی پیش التهابی همراه با افزایش پاسخ ایمنی ضد التهابی، پپتیدهای ضد میکروبی، همراه با فعال کردن ماکروفاژها کنترل می‌کند و در نتیجه پتانسیل تخریب ویروس کرونا را نشان می‌دهد. طبق یک مطالعه، یک حلقه بازخورد بین کمبود ویتامین D و انعقاد مرتبط با COVID-19 باعث افزایش فعال شدن پلاکت‌ها و در ادامه افزایش بیشتر ترومبوز (Thrombosis) می‌شود. شایان ذکر است، کمبود ویتامین D و تعداد کم پلاکت‌ها با بیماری‌هایی که باعث از دست دادن پاتولوژیک استخوان می‌شوند، مانند پوکی استخوان، مرتبط بوده و نقش مهمی در متابولیسم مواد معدنی و حفظ سلامت استخوان ایفا می‌کند. بنابراین، برای جلوگیری از دست دادن استخوان پاتولوژیک ناشی از عفونت ویروس کرونا، نظارت بر تعداد پلاکت و سطح ویتامین D بسیار مهم است (۱۰۹). ویتامین D همچنین یک تعدیل‌کننده کلیدی سیستم رنین-آنژیوتانسین است که توسط ویروس کرونا برای ورود به سلول‌های میزبان مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد (۱۱۰).

استروئیدهای جنسی بیان آنزیم مبدل آنژیوتانسین II را تنظیم می‌کنند، بنابراین ورود ویروس کرونا را به داخل سلول‌های میزبان کنترل می‌کنند. اخیراً مطالعه کوهورت نشان داد که غلظت تستوسترون با غلظت سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶، پروتئین القایی اینترفرون گاما-۱۰، آنتاگونیست گیرنده (Receptor antagonist) اینترلوکین-۱ و پروتئین C واکنشگر در مردان آلوده به COVID-19 رابطه معکوس دارد. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل غنی‌سازی ژن، تنظیم مثبت مسیرهای سیگنال دهی هورمونی را در مونوسیت‌های کلاسیک (CD14⁺CD16⁻) و غیرکلاسیک (CD14⁻CD16⁺) گزارش کرد که نشان می‌دهد سطوح پایین تستوسترون آبشار سیگنال دهی التهابی را فعال می‌کند و با شدت بیماری مرتبط است (۱۱۳). این مطالعه به وضوح بیان می‌کند که سطوح پایین هورمون تستوسترون مردان را مستعد ابتلا به ویروس کرونا می‌کند. اخیراً یک مطالعه گزارش کرد که زنان بستری در بیمارستان کمتر به دلیل ابتلا به COVID-19 جان خود را از دست می‌دهند، اما پس از بروز علائم شدید خطر مرگ و میر در زنان و مردان مشابه است (۱۱۴).

رویکردهای درمانی

این شواهد نشان می‌دهند که هورمون‌های گناد (Gonadal hormones) در زنان عمدتاً استروژن ۲ و پروژسترون ۴ توضیحی محتمل برای دوشکلی جنسی در COVID-19 و شدت بیماری می‌دهند. مشاهده شده است که استروژن ۲ و پروژسترون ۴ از طریق کاهش ایمنی ذاتی و افزایش تحمل ایمنی و تولید آنتی‌بادی، حالت ضد التهابی را در زنان تقویت می‌کنند. یک مطالعه روی موش نشان داد که درمان با استرادیول بیان آنزیم مبدل آنژیوتانسین II را در سلول‌های اپیتلیال کلیه و مجاری هوایی از طریق فعال کردن گیرنده استروژن آلفا کاهش می‌دهد و بنابراین ورود ویروس را مهار می‌کند، در حالی که اوارکتومی (Ovariectomy) (شرایط کمبود استروژن) در موش باعث افزایش بیان آنزیم مبدل آنژیوتانسین II بافت‌های متمایز شده و در نتیجه ممکن است ورود ویروس را در

تغییرات هورمون‌های استروئیدی و سلامت استخوان، نقش جنسیت در بیماران مبتلای به COVID-19 و رویکردهای درمانی

مطالعات مختلفی در دنیا، یافته‌های قابل توجهی درباره ارتباط بین جنسیت و خطر ابتلایه پیامدهای بدتر ناشی از ویروس کرونا گزارش کرده‌اند. اگرچه شیوع COVID-19 در مردان و زنان یکسان است، اما داده‌های بالینی نشان می‌دهد که تعداد مرگ و میر بالاتر در مردان در مقایسه با زنان در بیشتر کشورها وجود دارد (۱۱۱). با این حال، در برخی کشورها مانند هند، نپال، ویتنام و اسلوانی، میزان مرگ و میر ناشی از COVID-19 در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است (۱۱۲). مطالعات بیشتری برای بررسی این که آیا تفاوت‌های مشاهده شده با تغییرات در سطوح هورمونی مرتبط است انجام شده است. طبق یافته‌ها

در بیماران بهبودیافته COVID-19 تفاوت قابل توجهی را در فلور نرمال روده در بین بیماران مبتلا به سندرم پسا حاد COVID-19 و بیماران بدون سندرم پسا حاد COVID-19 نشان داد (۱۱۸). علاوه بر این، بیماران مبتلا به سندرم پسا حاد COVID-19 کاهش تنوع و غنای باکتریایی در مقایسه با افراد سالم نشان دادند. این نتایج نشان می‌دهد که چگونه دیس بیوز فلور نرمال روده به توسعه سندرم پسا حاد COVID-19 و تشدید بیماری کمک می‌کند. یک مطالعه نشان داد که زیرگونه‌های باکتریوئید رابطه معکوس با بار ویروس مدفوع در بیماران COVID-19 بستری در بیمارستان دارد (۱۱۹). زیرگونه‌های باکتریوئید همچنین با بیان و عملکرد تغییر یافته گیرنده آنزیم مبدل آنزوتانسین II در روده مرتبط است. به طور قابل توجهی مشاهده شد که باکتریوئید هیپران سولفات ریه را که یک گلیکوزآمینوگلیکان است تعدیل می‌کند. علاوه بر این، ارزیابی آندوسکوپي نشان داد که در افراد دارای آسیب کولون چسبندگی ویرونی به سلول‌های میزبان را تغییر می‌دهد (۱۲۰). علاوه بر این، مطالعه اخیر ارتباط مستقیمی با افزایش سطوح سایتوکین‌های التهابی و نشانگرهایی مانند پروتئین C واکنش گر، آسپارات آمینوترانسفراز، لاکتات دهیدروژناز و گاما گلوتامیل ترانسفراز نشان داد. این مطالعات نقش فلور نرمال روده را در افزایش التهاب و شدت بیماری در بیماران COVID-19 برجسته می‌کند. بنابراین، استراتژی‌هایی که می‌توانند فلور نرمال روده را تغییر دهند باید برای مدیریت اثرات بلندمدت COVID-19 در بیماران به کار گرفته شوند (۱۱۹).

رویکردهای درمانی پروبیوتیک‌ها

شواهد جدید حاکی از آن است که تنوع فلور میکروبی روده حتی پس از ماه‌ها بهبودی از بیماری COVID-19 به سطح طبیعی باز نمی‌گردد. پروبیوتیک‌ها به‌عنوان میکروارگانیسم‌های زنده مشخص می‌شوند که در صورت مصرف در مقادیر رضایت‌بخش، فواید زیادی را به همراه دارند. مهمتر از همه، مطالعات مختلف قبلاً نقش پروبیوتیک‌ها را در

زنان مسن افزایش دهد (۱۱۵). با این حال، اثر استروژن در زنان یائسه کاهش می‌یابد که منجر به بروز بیشتر COVID-19 در افراد یائسه (شرایط کمبود استروژن) می‌شود (۴۲). این مطالعات با هم نشان دهنده اثرات هورمون‌های جنسی استروژن و تستوسترون در تنظیم بیان گیرنده‌های دخیل در ورود ویروس COVID-19، تعدیل سیستم ایمنی و غیره است (۱۴).

تغییرات فلور نرمال روده و سلامت استخوان در بیماران مبتلا به COVID-19 و رویکردهای درمانی

تغییرات زیاد در میان بیماران مبتلا به COVID-19 بسیار ناشناخته است و به عنوان "بخش تاریک ایمنونولوژی (Immunological Dark Matter (IDM))" توصیف می‌شود. شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد که فلور نرمال روده احتمالاً یک عامل مرتبط با این پدیده می‌باشد. اگرچه COVID-19 یک بیماری تنفسی است، شواهد رو به افزایش نشان می‌دهد که فلور نرمال روده نیز در شدت بیماری دخیل است. فلور نرمال روده صدها گونه باکتریایی را در خود جای داده است که یا در لومن روده قرار دارند یا به مخاط آن می‌چسبند. مشاهده شده است که آلودگی با ویروس کرونا باکتریوم و ویروم را تغییر می‌دهد که می‌تواند منعکس کننده سهم تغییر یافته فلور نرمال روده در شدت بیماری و بهبودی باشد (۱۱۶). از آنجایی که روش اصلی انتقال ویروس کرونا شامل قطرات تنفسی و فومیت باشد، اما مسیر مدفوع-دهانی نیز ممکن است برای انتشار ویروس مورد توجه قرار گیرد. ویروس کرونا روده را نیز هدف قرار می‌دهد زیرا این اندام آنزیم مبدل آنزوتانسین و TMPRSS2 را بیان می‌کند. علاوه بر این، RNA ویروسی نیز در نمونه مدفوع بیماران شناسایی شده است (۱۱۷).

ارزیابی آندوسکوپي نشان داده است که افراد در هنگام آلوده شدن به ویروس کرونا نیز از آسیب کولون رنج می‌برند. علاوه بر این مشخص شده است که علت اساسی سندرم پسا حاد COVID-19 دیس‌بیوز میکروبیوتای روده است. مطالعه اخیر با بررسی ۶ ماهه

بهبود شرایط مختلف التهابی مشخص کرده‌اند. بنابراین، تجویز پروبیوتیک‌ها به عنوان یک درمان کمکی، گونه‌های میکروبی سالم روده را در افراد مبتلا به COVID-19 بازیابی می‌کند (۱۴).

پروبیوتیک‌ها با چسبیدن به سلول‌های اپیتلیال روده به طور رقابتی از کلونیزاسیون ارگانیزم‌های بیماری‌زا در ناحیه روده جلوگیری می‌کنند. پس از چسبندگی، پروبیوتیک‌ها چندین متابولیت ترشح کرده و در نتیجه تعدیل نفوذپذیری روده باعث تقویت سد اپیتلیال و کاهش التهاب می‌شود. پروبیوتیک‌ها با آزاد کردن موسین در حفره روده برای تشکیل لایه مخاطی، باعث افزایش عملکرد سد روده می‌شوند (۱۲۱). لایه مخاطی اولین خط دفاعی را تشکیل می‌دهد که یکپارچگی روده را تضمین و بنابراین از تهاجم ارگانیزم‌های بیماری‌زا برای رسیدن به سلول‌های اپیتلیال روده جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، ترشح عوامل ضد میکروبی مانند پپتیدهای ضد باکتری، اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاه، دفنسین‌ها و باکتریوسین‌ها از رشد ارگانیزم‌های بیماری‌زا جلوگیری می‌کند (۱۲۲). علاوه بر این، یکپارچگی سطح اپیتلیال روده را از طریق افزایش بیان پروتئین‌های اتصال محکم حفظ می‌کند. بنابراین، با استفاده از پروبیوتیک‌ها به عنوان درمان کمکی، ترکیب میکروبی روده ممکن است مشابه افراد سالم ترمیم شود و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری‌های ثانویه مرتبط با استخوان را کاهش دهد (۱۲۱).

چندین مطالعه نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها پتانسیل تعدیل کننده ایمنی را دارند که با تنظیم تولید سایتوکین‌های التهابی و ضد التهابی، ایمنی میزبان را افزایش می‌دهد. در شرایط پاتولوژیک، تجویز پروبیوتیک باعث تمایز سلول‌های کمکی و سلول‌های تنظیم کننده سیستم ایمنی (Th1، Th2، Treg، Th17، Bregs) و تعدیل گونه‌های میکروبی روده می‌شود. به طور کلی، لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتری‌ها بخش عمده فلور میکروبی روده را تشکیل می‌دهند که با تولید متابولیت‌های متعددی مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، پاسخ ایمنی ضد التهابی را تنظیم می‌کنند. یک مطالعه نشان داد که لاکتوباسیل‌ها و

بیفیدوباکتری‌ها با افزایش ترشح اینترلوکین-۱۰ و فاکتور رشد تومور-بتا، پاسخ ایمنی التهابی در برابر آلرژن‌ها را کاهش دادند. اخیراً، یک کارآزمایی آینده نگر دوسوکور نشان داد که لاکتوباسیلوس پلانتاروم به طور قابل توجهی شاخص سیتوکین را مطابق با پاسخ ایمنی اولیه به ویروس کرونا افزایش داد. این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف روزانه لاکتوباسیلوس پلانتاروم ممکن است به عنوان یک درمان ضد COVID-19 به عنوان راهی ممکن برای جلوگیری از وقوع بیماری در طول همه‌گیری استفاده شود (۱۲۳).

علاوه بر این، مطالعات دیگری نشان داد که پروبیوتیک‌هایی مانند لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، بیفیدوباکتریوم لانگوم و باسیلوس کلوسی با تنظیم تعادل بهم‌ریخته سلول‌های کمکی و سلول‌های تنظیمی سیستم ایمنی (Tregs و Th17)، تأثیرات مفید خود را بر میزبان اعمال می‌کنند (۱۴، ۱۲۴). این مطالعات با هم نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها پتانسیل تعدیل کنندگی ایمنی قوی را نشان می‌دهند و بنابراین بازیابی ترکیب فلور نرمال روده از طریق درمان پروبیوتیک‌ها، سلول‌های ایمنی التهابی و ضد التهابی را متعادل می‌کند و در نتیجه اثرات مفید آن را میانجی‌گری می‌کند (۱۴).

متابولیت‌ها

عوارض مشاهده شده در دراز مدت و شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که دیس بیوز فلور نرمال روده همچنین عامل اصلی در افزایش تحلیل استخوان است که به نوبه خود باعث ایجاد چندین بیماری مرتبط با استخوان مانند آرتریت روماتوئید و پوکی استخوان می‌شود. مجموعه‌ای از گزارش‌ها نشان داده است که فلور نرمال روده با تغییر کیفیت بافت استخوان بر استحکام استخوان تأثیر می‌گذارد. مکانیسمی که فلور نرمال روده از طریق آن سلامت استخوان را تعدیل می‌کند، شامل تحریک تولید متابولیت‌های تنظیم کننده مانند مشتقات ایندول، تری متیل آمین-N-اکسید، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، و انتقال دهنده‌های گازی مانند سولفید هیدروژن می‌باشد. مشاهده شد که GYY4137 (ترکیب اهداکننده

روده با فراوانی کمتر استرپتوکوک، بیفیدوباکتریوم و کولینسلا و کاهش گونه‌های ضد التهابی را نشان داد. دیس بیوز فلور نرمال روده حتی پس از پاکسازی ویروس در بیماران بهبود یافته COVID-19، برای مدت طولانی باقی می‌ماند. علاوه بر این، شواهد در حال افزایش نشان می‌دهد که دیس بیوز فلور نرمال روده یکی از عوامل اصلی شروع و پیشرفت پوکی استخوان است. بنابراین، هدف قرار دادن دیس بیوز در بیماران مبتلا به COVID-19 می‌تواند از خطر ابتلا به شکستگی‌های مرتبط با پوکی استخوان جلوگیری کند (۱۲۷).

آلودگی با ویروس کرونا و اثرات آن بر سلامت عضلات

ضعف عضلانی و تخلیه مکانیکی

حجم عضلانی روی استخوان تأثیر می‌گذارد زیرا استخوان به نیروهای وارد شده بر روی آن پاسخ می‌دهد و میانکنش عضله استخوان رخ می‌دهد (۱۲۸). میالژی یا دردهای عضلانی یکی از عوارض شایع COVID-19 است. علاوه بر این، میوزیت یا التهاب عضلانی که با افزایش کراتینین کیناز سرم تعریف می‌شود، می‌تواند در بیماران رخ دهد که با پیامدهای وضعیفی مانند بستری در بخش مراقبت‌های ویژه روبرو می‌باشند (۱۲۹). نتایج حاصل از تصویربرداری هسته‌ای از بیماران با افزایش شدید کراتینین کیناز نشان می‌دهد که میوزیت مرتبط با عفونت منتشر است و در یک ناحیه از بدن موضعی نیست (۱۳۰). تاکنون شواهدی مبنی بر عفونت مستقیم بافت عضلانی با COVID-19 وجود نداشته است و هیچ مسیر سابتوکین منفردی با التهاب مرتبط نبوده است (۱۳۱). تنها یک مطالعه کالبد شکافی (Autopsy) روی بیمارانی که در طول عفونت حاد جان باختند، RNA ویروس کرونا را در برخی بافت‌های عضلانی شناسایی کرد، اما وجود ویروس را که توسط ایمونوهیستوشیمی یا میکروسکوپ الکترونی (Electron microscopy) گزارش نکرد (۱۳۲). میوزیت منتشر مشاهده شده با COVID-19 و عدم شناسایی ذرات ویروسی در

سولفید هیدروژن) سلامت استخوان را با فعال کردن تولید Wnt10b افزایش می‌دهد و در نتیجه تشکیل استخوان را با کاهش از دست دادن استخوان تراکولار در مدل موش‌های استئوپروتیک یائسه دارای اووارکتومی کاهش می‌دهد (۱۲۵). اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه مانند استات، پروپیونات و بوتیرات باعث القای برنامه ریزی مجدد متابولیک در سلول‌های جذب کننده استخوان یا استئوکلاست‌ها و افزایش گلیکولیز می‌شوند و در نتیجه ژن‌های اختصاصی استئوکلاست‌ها مانند NFATc1 و TRAF6، تنظیم‌کننده‌های قوی هموستاز اسکلتی را کاهش می‌دهند (۱۲۶).

تولید کنندگان اصلی بوتیرات در روده انسان باکتری‌های متعلق به شاخه Firmicutes، عمدتاً نشان داد که درمان با محصولات تخمیری لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus plantarum*) و *Lactobacillus fermentum* با افزایش فراوانی جنس *Faecalibacterium prausnitzii* و *Lactobacillus* به طور قابل توجهی توده استخوانی را در مدل موش‌های اووارکتومی بهبود می‌بخشد (۱۴). داده‌های توالی‌یابی شات گان متاژنوم نمونه‌های مدفوع جمع‌آوری شده از ۱۵ بیمار COVID-19، فراوانی پایه‌ای *Clostridium hathewayi* و *Clostridium ramosum* و *Coprobaecillus prausnitzii* و کاهش سطوح *Faecalibacterium prausnitzii* را نشان داد که با شدت بیماری مرتبط بود. بنابراین، این گزارش‌ها قویاً نشان می‌دهند که تعدیل فلور نرمال روده می‌تواند برای کاهش شدت بیماری نیز مورد بررسی قرار گیرد (۱۱۹). مطالعه دیگر گزارش داد که کومنسال‌های روده که پتانسیل تعدیل کننده ایمنی را نشان می‌دهند مانند *Faecalibacterium Eubacterium rectal prausnitzii* و bifidobacteria در بیماران مبتلا به COVID-19 در مقایسه با افراد غیر مبتلا صرف نظر از شرایطی که دارو دریافت کرده‌اند یا نه، کاهش یافته است. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل فلور نرمال روده ۲۱۲ بیمار مبتلا به COVID-19 از طریق توالی‌یابی 16S rRNA غنا و تنوع کمتری در ترکیب فلور نرمال

COVID-19 و اختلال عملکرد چند عضوی، تغییرات میتوکندری را از طریق مسیرهای متابولیکی متعدد مشاهده کردند. همین مطالعات نشان دادند که زنده ماندن از شوک سپتیک با بهبود عملکرد میتوکندری مرتبط است (۱۴۰، ۱۴۱). بهبودی بعد از سپسیس منجر به بازیابی کامل عملکرد میتوکندری نمی‌شود. ضعف عضلانی باقیمانده با نارسایی در بازیابی عملکردی میتوکندری همراه است (۱۴۲). از طریق این مکانیسم‌های متعدد، ضعف عضلانی هم به صورت حاد و هم به صورت مزمن ممکن است به از دست دادن استخوان پس از بهبودی از COVID-19 کمک کند (۸).

نتیجه‌گیری و رویکردهای آینده

شواهد اولیه‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد توده استخوانی پس از آلودگی با ویروس کرونا از طریق مکانیسم‌های فیزیولوژیکی متعدد تغییر می‌کند. بسیاری از مسیرهای شناسایی شده به هم مرتبط هستند و التهاب به عنوان یک پیوند مشترک در آبشارهای سیگنالینگ متعدد مانند مسیر RANKL/OPG، NLRP3 و سلول‌های سیستم ایمنی عمل می‌کند. علاوه بر این، پاسخ التهابی مرتبط با سایتوکاین‌های پیش‌التهابی من جمله اینترلوکین‌ها و فاکتور نکروز تومور آلفا ممکن است علاوه بر تأثیر بر روند بازسازی استخوان، سایر بیماری‌ها مانند اختلال در عملکرد کلیه را نیز بدتر کند.

مطالعه حاضر ارتباط و پیامدهای بیماری COVID-19 بر سلامت استخوان و قدرت عضلانی را بررسی می‌کند. احتمالات متعدد نشان می‌دهد که ویروس کرونا به طور مستقیم یا غیرمستقیم بر سلامت استخوان تأثیر می‌گذارد. اثر بر سلول‌های استخوانی، طوفان سیتوکین و دیس بیوز میکروبیوم روده، درمان‌های ضد ویروسی و استروئیدی، ویتامین D و پروبیوتیک‌ها عوامل مؤثر بر شدت عوارض طولانی مدت بیماری COVID-19 در بهبودیافتگان هستند.

میوسیت‌ها نشان می‌دهد که میوزیت نتیجه "طوفان سیتوکین" ناشی از عفونت است. هنگامی که میوزیت شدید است، میوگلوبین آزاد شده از تجزیه عضلانی می‌تولند باعث نوعی نارسایی کلیه شود که به آن رابدومیولیز (Rhabdomyolysis) می‌گویند (۱۳۳).

نکته قابل توجه، تحلیل رفتن عضله و کاهش قدرت عضلانی در بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در اوایل روز پس از بستری مشاهده شد (۱۳۴). متأسفانه، آتروفی عضلانی مرتبط با COVID-19 را نمی‌توان با فیزیوتراپی تهاجمی (Aggressive physical therapy) بهبود بخشید. در یک مطالعه که ۲۳ بیمار COVID-19 بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را مورد بررسی قرار داد، گزارش کرد که ۶۹٪ از این بیماران یک ماه پس از بهبودی، ضعف لندامی داشتند (۱۳۵). ارزیابی اولتراسوند گاستروکنمیوس داخلی پای غالب در ۲۵۹ بیمار بهبود یافته از COVID-19 ضخامت عضلانی کمتر و سفتی عضلانی زیاد را مشاهده کردند. این مطالعه همچنین کاهش قدرت عضلانی را یک ماه پس از ترخیص از بیمارستان ثبت کرد (۱۳۶). علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داد که بیمارانی که از COVID-19 بهبود می‌یابند تا ۶ ماه پس از ترخیص از بیمارستان عملکرد بدنی و قدرت دست (Handgrip strength) خود را کاهش یافته دیده‌اند (۱۳۷). برخی مطالعات دیگر گزارش کرده‌اند که دردهای عضلانی یک علامت رایج پس از بهبودی از COVID-19 است و میلزوی غیرمعمول پیش بینی کننده کسانی است که عواقب پس از مرحله حاد بیماری رنج می‌برند. تحلیل عضلانی ناشی از COVID-19 می‌تواند بطور غیر مستقیم بر روی استخوان اثر بگذارد. نکته قابل توجه اینکه، ضعف عضلانی و درد عضلانی غیر معمول از شکایات شایع بیماران مبتلا به که عواقب پس از مرحله حاد بیماری است (۱۳۸، ۱۳۹).

اثرات سیستمیک آسیب عضلانی

اختلال عملکرد چند عضوی مرتبط با ویروس کرونا ممکن است بر میتوکندری عضلات اسکلتی تأثیر منفی بگذارد. مطالعات روی بیماران مبتلا به سپسیس غیر

8. Creecy A, Awosanya OD, Harris A, Qiao X, Ozanne M, Toepp AJ, et al. COVID-19 and bone loss: a review of risk factors, mechanisms, and future directions. *Current Osteoporosis Reports*. 2024;1-13.

9. Griffith JF, editor *Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome*. *Seminars in musculoskeletal radiology*; 2011: © Thieme Medical Publishers.

10. Orford NR, Pasco JA, Kotowicz MA. Osteoporosis and the critically ill patient. *Critical care clinics*. 2019;35(2):301-13.

11. Awosanya OD, Dadwal UC, Imel EA, Yu Q, Kacena MA. The impacts of COVID-19 on musculoskeletal health. *Current Osteoporosis Reports*. 2022;20(4):213-25.

12. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS medicine*. 2021;18(9):e1003773.

13. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term gastrointestinal outcomes of COVID-19. *Nature communications*. 2023;14(1):983.

14. Sapra L, Saini C, Garg B, Gupta R, Verma B, Mishra PK, et al. Long-term implications of COVID-19 on bone health: pathophysiology and therapeutics. *Inflammation Research*. 2022;71(9):1025-40.

15. Chams N, Araji A, Mukhopadhyay S, Stroberg E, Hajj Hussein I. COVID-19: a multidisciplinary review. *Frontiers in public health*. 2020;8:557296.

16. von Stillfried S, Bülow RD, Röhrig R, Boor P, Böcker J, Schmidt J, et al. First report from the German COVID-19 autopsy registry. *The Lancet Regional Health–Europe*. 2022;15.

17. Brogan M, Ross MJ. COVID-19 and kidney disease. *Annual Review of Medicine*. 2023;74:1-13.

18. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of medical virology*. 2021;93(3):1449-58.

19. Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *International Immunopharmacology*. 2021;90:107225.

20. Amiri-Dashatan N, Koushki M, Ghorbani F, Naderi N. Increased inflammatory markers correlate with liver damage and predict severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2020;13(4):282.

21. Parotto M, Gyöngyösi M, Howe K, Myatra SN, Ranzani O, Shankar-Hari M, et al. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations.

تقدیر و تشکر

دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مروری است و نیاز به کد اخلاق ندارد.

مشارکت نویسندگان

حبیب غزنوی و رقیه شیرولیلو تعیین عنوان کلی و نگارش متن اولیه و ادیت متن نهایی را انجام دادند. میلاد شیرولیلو و سکینه شیرولیلو جستجوی منابع، گردآوری داده‌ها و نگارش متن اولیه و تنظیم تصاویر و جداول را انجام دادند. سارا ریگی ادیت متن نهایی بر اساس کامنت داوران را انجام داد. تمام نویسندگان فایل نهایی را بررسی و تایید کردند.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (WHO a, <https://covid19.who.int/> F.
2. Ghaznavi H, Mohammadghasemipour Z, Shirvaliloo M, Momeni MK, Metanat M, Gorgani F, et al. Short-term celecoxib (celebrex) adjuvant therapy: a clinical trial study on COVID-19 patients. *Inflammopharmacology*. 2022;30(5):1645-57.
3. Andrews HS, Herman JD, Gandhi RT. Treatments for COVID-19. *Annual Review of Medicine*. 2024;75:145-57.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *jama*. 2020;323(13):1239-42.
5. Toussi SS, Hammond JL, Gerstenberger BS, Anderson AS. Therapeutics for COVID-19. *Nature Microbiology*. 2023;8(5):771-86.
6. Hashemi B, Akram F-A, Amirzad H, Dadashpour M, Sheervalilou M, Nasrabadi D, et al. Emerging importance of nanotechnology-based approaches to control the COVID-19 pandemic; focus on nanomedicine iterance in diagnosis and treatment of COVID-19 patients. *Journal of drug delivery science and technology*. 2022;67:102967.
7. Li G, Hilgenfeld R, Whitley R, De Clercq E. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023;22(6):449-75.

- The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(8):739-54.
22. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Current opinion in pharmacology*. 2006;6(3):271-6.
23. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, Al-Gassimi S, Nunes KP. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacological research*. 2017;120:88-96.
24. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, Hanayama R, Kunugiza Y, Kizawa T, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *The FASEB Journal*. 2008;22(7):2465-75.
25. Awosanya OD, Dalloul CE, Blosser RJ, Dadwal UC, Carozza M, Boschen K, et al. Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model. *Bone*. 2022;154:116227.
26. Queiroz-Junior CM, Santos ACPM, Galvão I, Souto GR, Mesquita RA, Sá MA, et al. The angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas Receptor axis as a key player in alveolar bone remodeling. *Bone*. 2019;128:115041.
27. Gao J, Mei H, Sun J, Li H, Huang Y, Tang Y, et al. Neuropilin-1 mediates SARS-CoV-2 infection in bone marrow-derived macrophages. *bioRxiv*. 2021:2021.04.14.439793.
28. Mi B, Xiong Y, Zhang C, Zhou W, Chen L, Cao F, et al. SARS-CoV-2-induced overexpression of miR-4485 suppresses osteogenic differentiation and impairs fracture healing. *International journal of biological sciences*. 2021;17(5):1277.
29. di Filippo L, Formenti AM, Doga M, Frara S, Rovere-Querini P, Bosi E, et al. Hypocalcemia is a distinctive biochemical feature of hospitalized COVID-19 patients. *Endocrine*. 2021;71:9-13.
30. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine*. 2020;68:475-8.
31. Kersch-Schindl K, Dovjak P, Butylina M, Rainer A, Mayr B, Röggl V, et al. Moderate COVID-19 Disease Is Associated With Reduced Bone Turnover. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2023;38(7):943-50.
32. di Filippo L, Formenti AM, Doga M, Pedone E, Rovere-Querini P, Giustina A. Radiological thoracic vertebral fractures are highly prevalent in COVID-19 and predict disease outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(2):e602-e14.
33. Battisti S, Napoli N, Pedone C, Lombardi M, Leanza G, Tramontana F, et al. Vertebral fractures and mortality risk in hospitalised patients during the COVID-19 pandemic emergency. *Endocrine*. 2021;74:461-9.
34. Di Filippo L, Compagnone N, Frara S, Allora A, Doga M, Rovere Querini P, et al. Vertebral fractures at hospitalization predict impaired respiratory function during follow-up of COVID-19 survivors. *Endocrine*. 2022;77(2):392-400.
35. Bhardwaj A, Sapra L, Saini C, Azam Z, Mishra PK, Verma B, et al. COVID-19: immunology, immunopathogenesis and potential therapies. *International reviews of immunology*. 2022;41(2):171-206.
36. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(5):2202-5.
37. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *The journal of immunology*. 2020;205(1):12-9.
38. Qiao W, Lau HE, Xie H, Poon VK-M, Chan CC-S, Chu H, et al. SARS-CoV-2 infection induces inflammatory bone loss in golden Syrian hamsters. *Nature communications*. 2022;13(1):2539.
39. Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: immunology of osteoporosis—role of T cells. *Frontiers in immunology*. 2018;9:333748.
40. Ilesanmi-Oyelere BL, Schollum L, Kuhn-Sherlock B, McConnell, M MS, Coad J, et al. *Inflamm Mark Bone Health Postmenopausal Women Cross-Sec Overv 2019*. 2019;16.
41. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflammation and regeneration*. 2020;40:1-16.
42. Bemquerer LM, Oliveira SR, de Arruda JAA, Costa FPD, Miguita L, Bemquerer ALM, et al. Clinical, immunological, and microbiological analysis of the association between periodontitis and COVID-19: a case-control study. *Odontology*. 2024;112(1):208-20.
43. Queiroz-Junior CM, Santos AC, Gonçalves MR, Brito CB, Barrioni B, Almeida PJ, et al. Acute coronavirus infection triggers a TNF-dependent osteoporotic phenotype in mice. *Life Sciences*. 2023;324:121750.
44. Al-Azzawi IS, Mohammed NS, Saad I. The impact of angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) on bone remodeling marker osteoprotegerin (OPG) in post-COVID-19 Iraqi patients. *Cureus*. 2022;14(10).
45. Murakami T, Nakaminami Y, Takahata Y, Hata K, Nishimura R. Activation and function of NLRP3 inflammasome in bone and joint-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5365.
46. Lu L, Wang Z, Zhang H, Liu T, Fang H. *Drynaria fortunei* improves lipid profiles of elderly patients with postmenopausal osteoporosis via regulation of Notch1-NLRP3 inflammasome-mediated inflammation. *Gynecological Endocrinology*. 2022;38(2):176-80.
47. Alippe Y, Wang C, Ricci B, Xiao J, Qu C, Zou W, et al. Bone matrix components activate the NLRP3 inflammasome and promote osteoclast

- differentiation. *Scientific reports*. 2017;7(1):6630.
48. Bonar SL, Brydges SD, Mueller JL, McGeough MD, Pena C, Chen D, et al. Constitutively activated NLRP3 inflammasome causes inflammation and abnormal skeletal development in mice. *PloS one*. 2012;7(4):e35979.
49. Mansoori MN, Shukla P, Kakaji M, Tyagi AM, Srivastava K, Shukla M, et al. IL-18BP is decreased in osteoporotic women: Prevents Inflammasome mediated IL-18 activation and reduces Th17 differentiation. *Scientific reports*. 2016;6(1):33680.
50. Ratajczak MZ, Bujko K, Ciecchanowicz A, Sielatycka K, Cymer M, Marlicz W, et al. SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 is expressed on very small CD45⁻ precursors of hematopoietic and endothelial cells and in response to virus spike protein activates the Nlrp3 inflammasome. *Stem cell reviews and reports*. 2021;17:266-77.
51. Rodrigues TS, de Sá KS, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *Journal of Experimental Medicine*. 2021;218(3).
52. Lee Y-M, Fujikado N, Manaka H, Yasuda H, Iwakura Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *International immunology*. 2010;22(10):805-16.
53. Van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1):445.
54. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*. 2020;30(6):1-9.
55. Wu Q, Zhou X, Huang D, Ji Y, Kang F. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity in vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(4):1360-9.
56. Bendre MS, Montague DC, Peery T, Akel NS, Gaddy D, Suva LJ. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. *Bone*. 2003;33(1):28-37.
57. Hasan MZ, Islam S, Matsumoto K, Kawai T. SARS-CoV-2 infection initiates interleukin-17-enriched transcriptional response in different cells from multiple organs. *Scientific reports*. 2021;11(1):16814.
58. Song L, Tan J, Wang Z, Ding P, Tang Q, Xia M, et al. Interleukin-17A facilitates osteoclast differentiation and bone resorption via activation of autophagy in mouse bone marrow macrophages. *Molecular medicine reports*. 2019;19(6):4743-52.
59. Chen P-K, Lan J-L, Huang P-H, Hsu J-L, Chang C-K, Tien N, et al. Interleukin-18 is a potential biomarker to discriminate active adult-onset still's disease from COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:719544.
60. Dai S, Nishioka K, Yudoh K. Interleukin (IL) 18 stimulates osteoclast formation through synovial T cells in rheumatoid arthritis: comparison with IL1 β and tumour necrosis factor α . *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(11):1379-86.
61. Liu P, Lee S, Knoll J, Rauch A, Ostermay S, Luther J, et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death & Differentiation*. 2017;24(4):672-82.
62. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):250-6.
63. Lee J-H, Kim H-N, Kim K-O, Jin WJ, Lee S, Kim H-H, et al. CXCL10 promotes osteolytic bone metastasis by enhancing cancer outgrowth and osteoclastogenesis. *Cancer research*. 2012;72(13):3175-86.
64. Aldridge S, Lennard T, Williams J, Birch M. Vascular endothelial growth factor acts as an osteolytic factor in breast cancer metastases to bone. *British journal of cancer*. 2005;92(8):1531-7.
65. Sipola A, Nelo K, Hautala T, Ilvesaro J, Tuukkanen J. Endostatin inhibits VEGF-A induced osteoclastic bone resorption in vitro. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7:1-7.
66. Niida S, Kaku M, Amano H, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S, et al. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *The Journal of experimental medicine*. 1999;190(2):293-8.
67. Niida S, Kondo T, Hiratsuka S, Hayashi S-I, Amizuka N, Noda T, et al. VEGF receptor 1 signaling is essential for osteoclast development and bone marrow formation in colony-stimulating factor 1-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(39):14016-21.
68. Luo G, Li F, Li X, Wang ZG, Zhang B. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Molecular medicine reports*. 2018;17(5):6605-11.
69. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*. 2020;26(10):1636-43.
70. Tan YL, Tan KS, Chu JJH, Chow VT. Combination treatment with remdesivir and ivermectin exerts highly synergistic and potent antiviral activity against murine coronavirus infection. *Frontiers in Cellular and Infection*

Microbiology. 2021;11:700502.

71. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(6):1118-25.

72. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature medicine*. 2021;27(10):1752-60.

73. Investigators R-C, Derde LP, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, et al. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19 the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2021:2021.06.18.21259133.

74. Wolf S, Taylor A, Zaid A, Freitas J, Herrero LJ, Rao S, et al. Inhibition of Interleukin-1 β Signaling by Anakinra Demonstrates a Critical Role of Bone Loss in Experimental Arthritogenic Alphavirus Infections. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(7):1185-90.

75. Luo W, Li Y-X, Jiang L-J, Chen Q, Wang T, Ye D-W. Targeting JAK-STAT signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19. *Trends in pharmacological sciences*. 2020;41(8):531-43.

76. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):795-807.

77. Murakami K, Kobayashi Y, Uehara S, Suzuki T, Koide M, Yamashita T, et al. A Jak1/2 inhibitor, baricitinib, inhibits osteoclastogenesis by suppressing RANKL expression in osteoblasts in vitro. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181126.

78. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, Hatta K, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53(5):900-3.

79. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(1):32-40.

80. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(24):2333-44.

81. Galván-Peña S, Leon J, Chowdhary K, Michelson DA, Vijaykumar B, Yang L, et al. Profound Treg perturbations correlate with COVID-

19 severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(37):e2111315118.

82. Nakane M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):95.

83. Doğan S, Bal T, Çabalak M, Dikmen N, Yaqoobi H, Ozcan O. Oxidative stress index can be a new marker related to disease severity in COVID-19. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2021;46(4):349-57.

84. Rizwan S, ReddySekhar P, MalikAsrar B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*. 2014.

85. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzini MT. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2017;14(2):209.

86. Syed F, Li W, Relich RF, Russell PM, Zhang S, Zimmerman MK, et al. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. *The Journal of infectious diseases*. 2021;224(1):60-9.

87. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*. 2019;176(6):1248-64.

88. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Receptor2: its biological functions, major signaling pathway, and specific ligand VEGF-E. *Endothelium*. 2006;13(2):63-9.

89. Bourhis M, Palle J, Galy-Fauroux I, Terme M. Direct and indirect modulation of T cells by VEGF-A counteracted by anti-angiogenic treatment. *Frontiers in immunology*. 2021;12:616837.

90. Ziogas AC, Gavalas NG, Tsiatas M, Tsitsilonis O, Politi E, Terpos E, et al. VEGF directly suppresses activation of T cells from ovarian cancer patients and healthy individuals via VEGF receptor Type 2. *International journal of cancer*. 2012;130(4):857-64.

91. Ohm JE, Gabrilovich DI, Sempowski GD, Kisseleva E, Parman KS, Nadaf S, et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Blood*. 2003;101(12):4878-86.

92. 10. hwnodf, 436 na.

93. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7-16.

94. Li G. Glucocorticoid, Covid-19, bone and nerve repair. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2021;31:A1.

95. Zhang Y, Wang K, Song Q, Liu R, Ji W, Ji L, et al. Role Local Bone Renin-Angiot Sys Steroid-Induc Osteonecros Rabbit. 2014;9:1128-34.

96. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): a review. *SN comprehensive clinical medicine*.

2020;2(12):2637-46.

97. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*. 2012;41:183-90.

98. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, Santus P, Harari S, Scala R, et al., editors. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.

99. Zhang Y, Dai R, Xiao J, Chen D, Liao E. Effect of methylprednisolone on bone mass, microarchitecture and microdamage in cortical bone of ulna in rats. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Central South University Medical Sciences*. 2015;40(1):25-30.

100. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(13):1298-306.

101. Li Y, Cui X, Shiloach J, Wang J, Suffredini DA, Xu W, et al. Hydrocortisone decreases lethality and inflammatory cytokine and nitric oxide production in rats challenged with *B. anthracis* cell wall peptidoglycan. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2020;8:1-15.

102. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, Wittig-Blaich S, Ahmad M, Baschant U, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiological reviews*. 2016;96(2):409-47.

103. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(8):437-47.

104. Wang L, Heckmann BL, Yang X, Long H. Osteoblast autophagy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(4):3207-15.

105. Baktash V, Hosack T, Zahari N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgraduate medical journal*. 2021;97(1149):442-7.

106. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *Journal of medical virology*. 2021;93(5):2992-9.

107. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, et al. COVID-19 and high-dose Vitamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1-10.

108. Parra-Ortega I, Alcará-Ramírez DG, Ronzon-Ronzon AA, Elías-García F, Mata-Chapol JA,

Cervantes-Cote AD, et al. 25-Hydroxyvitamin D level is associated with mortality in patients with critical COVID-19: a prospective observational study in Mexico City. *Nutrition Research and Practice*. 2021;15(Suppl 1):S32.

109. Salamanna F, Maglio M, Sartori M, Landini MP, Fini M. Vitamin D and platelets: a menacing duo in COVID-19 and potential relation to bone remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):10010.

110. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus research*. 2021;292:198235.

111. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health*. 2020;8:545030.

112. Dehingia N, Raj A. Sex differences in COVID-19 case fatality: do we know enough? *The Lancet Global Health*. 2021;9(1):e14-e5.

113. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. *JAMA network open*. 2021;4(5):e2111398-e.

114. Raimondi F, Novelli L, Ghirardi A, Russo FM, Pellegrini D, Biza R, et al. COVID-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women—an observational study. *BMC pulmonary medicine*. 2021;21:1-11.

115. Wang Y, Shoemaker R, Thatcher SE, Batifoulier-Yiannikouris F, English VL, Cassis LA. Administration of 17 β -estradiol to ovariectomized obese female mice reverses obesity-hypertension through an ACE2-dependent mechanism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(12):E1066-E75.

116. Cao J, Wang C, Zhang Y, Lei G, Xu K, Zhao N, et al. Integrated gut virome and bacteriome dynamics in COVID-19 patients. *Gut microbes*. 2021;13(1):1887722.

117. Wang B, Zhang L, Wang Y, Dai T, Qin Z, Zhou F, et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):143.

118. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC-Y, Ng SSS, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544-52.

119. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-

706.

120. Martino C, Kellman BP, Sandoval DR, Clausen TM, Marotz CA, Song SJ, et al. Bacterial modification of the host glycosaminoglycan heparan sulfate modulates SARS-CoV-2 infectivity. *BioRxiv*. 2020:2020.08.17.238444.

121. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, et al. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients*. 2018;10(8):988.

122. Yu LC-H, Wang J-T, Wei S-C, Ni Y-H. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2012;3(1):27.

123. Kageyama Y, Nishizaki Y, Aida K, Yayama K, Ebisui T, Akiyama T, et al. *Lactobacillus plantarum* induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an in vitro cytokine response assay. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(1):1-13.

124. Sapra L, Dar HY, Bhardwaj A, Pandey A, Kumari S, Azam Z, et al. *Lactobacillus rhamnosus* attenuates bone loss and maintains bone health by skewing Treg-Th17 cell balance in Ovx mice. *Scientific reports*. 2021;11(1):1807.

125. Grassi F, Tyagi AM, Calvert JW, Gambari L, Walker LD, Yu M, et al. Hydrog Sul Nov Reg Bone Form Implicat Bone Loss

Induc Estrog Def. 2016; 31:949–63.

126. Lucas S, Omata Y, Hofmann J, Böttcher M, Iljazovic A, Sarter K, et al. Short-Chain Fatty Acid Reg Sys Bone Mass. *Prot Pathol Bone Loss*. 2018;9:55.

127. Bhardwaj A, Sapra L, Tiwari A, Mishra PK, Sharma S, Srivastava RK. "Osteomicrobiology": the nexus between bone and bugs. *Frontiers in Microbiology*. 2022;12:812466.

128. Brotto M, Johnson ML. Endocrine crosstalk between muscle and bone. *Current osteoporosis reports*. 2014;12:135-41.

129. Garcia-Dominguez MA, Srichawla BS, Pacut P, Quast J, Sivakumar S, Belgrad J, et al. A single-center retrospective study of hospitalized COVID-19 patients: demographics, laboratory markers, neurological complications, ICU admission, and mortality. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023;85(7):3323-33.

130. Hookey G, Ahmad Q, McCune T, Kowalewska J, Amaker B, Inayat N. Diagnostic role of technitium-99m bone scan in severe COVID-19-associated myositis. *Radiology Case Reports*.

2021;16(8):2123-8.

131. Hannah JR, Ali SS, Galloway J, Gordon P. P049 Skeletal muscle involvement in COVID-19 infection: a case report and systematic review. *Rheumatology*. 2021;60(Supplement_1):keab247.046.

132. Aschman T, Schneider J, Greuel S, Meinhardt J, Streit S, Goebel H-H, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. *JAMA neurology*. 2021;78(8):948-60.

133. Nashwan AJ, Alassaf A, Abujaber AA, Al Wraidat M, Ananthe Gowda DC, Al-Kaabi SK, et al. Rhabdomyolysis in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Cureus*. 2023;15(4).

134. Andrade-Junior MCd, Salles ICDd, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal muscle wasting and function impairment in intensive care patients with severe COVID-19. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:640973.

135. Medrinal C, Prieur G, Bonnevie T, Gravier F-E, Mayard D, Desmalles E, et al. Muscle weakness, functional capacities and recovery for COVID-19 ICU survivors. *BMC anesthesiology*. 2021;21:1-5.

136. Damanti S, Cilla M, De Lorenzo R, Tresoldi M, Rovere Querini P. Evaluation of muscle mass and stiffness with limb ultrasound in COVID-19 survivors. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:801133.

137. De Lorenzo R, Di Filippo L, Scelfo S, Merolla A, Giustina A, Conte C, et al. Longitudinal changes in physical function and their impact on health outcomes in COVID-19 patients. *Nutrients*. 2023;15(20):4474.

138. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021;27(4):626-31.

139. Herrera JE, Niehaus WN, Whiteson J, Azola A, Baratta JM, Fleming TK, et al. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. *Pm & R*. 2021;13(9):1027.

140. McKenna HT, Murray AJ. Reconsidering critical illness as an uncharacterised acquired mitochondrial disorder. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2020. p. 102-4.

141. Carré JE, Orban J-C, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(6):745-51.

142. Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, Picard

M, Herridge M, Correa J, et al. Mechanisms of chronic muscle wasting and dysfunction after an intensive care unit stay. A pilot study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;194(7):821-30.