



משרד הבריאות

**דו"ח צוות המומחים הבין-תחומי  
לבחינת הקשר הסיבתי בין  
הפרעת דחק בתר-חבלתית (PTSD)  
למחלות שונות**

ח' בניסן ה'תשפ"ה, 6 באפריל 2025

**דו"ח צוות המומחים הבין-תחומי  
לבחינת הקשר הסיבתי בין הפרעת דחק בתר-חבלתית  
(PTSD) למחלות שונות**

**בראשות כב' השופטת (בדימוס) אל"ם (מיל") מאיה הלר**

**ח' בניסן ה'תשפ"ה, 6 באפריל 2025**



**משרד הביטחון**

דו"ח צוות המומחים

לבחינת הקשר בין הפרעת דחק בתר-חבלתית (PTSD) למחלות שונות

בכתב המינוי הטיל מנכ"ל משרד הביטחון על צוות מומחים בין-תחומי לבחון את הקשר הסיבתי הרפואי בין הפרעת דחק בתר חבלתית (PTSD) לבין מחלות שונות, תוך התבססות על מחקר ספרות שיטתי (Systematic Literature Review) ולגבש המלצות באשר להכרה בקשר סיבתי רפואי בין פוסט טראומה למחלות שונות, שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה. זאת, על מנת ליישם את החלטת הממשלה אשר אימצה את רפורמת "נפש אחת" לטיפול בנכי צה"ל וכוחות הביטחון, בדגש על נפגעי פוסט-טראומה ולטייבה.

בשנים האחרונות ניכרת עלייה חדה במספר הנפגעים הפונים להכרה על ידי משרד הביטחון. מגמה זו הועצמה מאז פרוץ מלחמת "חרבות ברזל". מאז תחילת המלחמה, באוקטובר 2023, הוגשו לאגף השיקום 7,698 בקשות חדשות להכרה בנכות בתחום הנפש. אלו אשר יוכרו כלוקים ב-PTSD יצטרפו אל 7,800 נכים אשר הוכרו כסובלים מ-PTSD עוד טרם המלחמה. לצד הנתונים המלמדים על עלייה במספר הנפגעים, מתרחבת ההבנה המדעית כי PTSD אינו רק מצב נפשי, אלא שהוא עלול להוביל להשלכות רפואיות נרחבות ולהגביר את הסיכון למחלות כרוניות. משכך, חברי הוועדה ניגשו למשימתם תוך הבנת כובד האחריות המוטלת על כתפיהם וההשלכות הברורות שיהיו למסקנותיה והמלצותיה של הוועדה על ציבור הנכים הסובלים מ-PTSD ובני משפחותיהם ועל אגף השיקום במשרד הביטחון, במספר רבדים, לרבות היבטי משאבים ותקציב.

חוק הנכים (תגמולים ושיקום), ה'תשי"ט-1959 [נוסח משולב] מבטא את חובתה הערכית והמוסרית של מדינת ישראל כלפי נכי צה"ל וכוחות הביטחון. החוק מסדיר את הזכאות להכרה בנכות, כמו גם את מכלול הזכויות הנלוות לכך, לרבות טיפול רפואי, שיקום ותגמולים. מנגנון ההכרה בנכות קובע קשר ישיר בין שיעור הנכות שנקבע לבין היקף הזכויות הניתנות לנכה, דבר שיוצר מתח מתמיד בין הצורך להבטיח את מלוא זכויות הנכים לבין מגבלות תקציביות וחשש מהרחבת ההכרה באופן שיפגע בכלל הזכאים.

במציאות הישראלית, בדומה למצבים אחרים שבהם הדין מנסה להתמודד עם שאלת הקשר הסיבתי בין חשיפה לתחלואה, אף שהחלטה לגבי מנגנוני הטיפול, הפיצוי והשיקום ואופן יישומם חייבת להישען על הידע המדעי הקיים, היא בבסיסה החלטה חברתית – ערכית. לצד אמירה זו, ראתה הוועדה להבהיר כי בראי צורכי השעה: מספרם העולה של נפגעי הפוסט-טראומה וההכרח להסדיר את הסוגייה שנתבקשה, הוחלט לצמצם את מספר המחלות שייבחנו, אף שאין בכך פתרון אופטימאלי-שלם, שיספק מענה לכל המחלות הנלוות שמהן סובלים הלוקים ב-PTSD.

הוועדה התמקדה במחלות שמהוות את הרוב המכריע של המחלות שבגינן הוגשו פניות לוועדה רפואית להכרה כנכות מוסבת, לפי תקנה 9 בחמש השנים טרם פרוץ המלחמה. שבע המחלות שנבחרו הן: סוכרת סוג 2, יתר לחץ דם, מחלת לב איסכמית, שבץ מוחי, פיברומיאליגיה, פסוריאזיס, מחלת ריאות חסימתית (COPD).

תקנה 9 לתקנות הנכים (מבחנים לקביעת דרגת נכות), ה'תש"ל-1969 עוסקת בפגימה הנובעת באופן בלתי אמצעי מפגימה מוכרת. לפי תקנה זו, אם נכות חדשה נובעת באופן ישיר מנכות שכבר הוכרה, ניתן להכיר בה כנכות מוסבת, גם אם אינה קשורה ישירות לשירות הצבאי. הפרשנות שניתנה לתקנה 9 בפסיקה קובעת כי הקשר הסיבתי הנדרש במסגרתה הוא קשר רפואי גרידא, זאת, בשונה מהקשר הסיבתי הנדרש להכרה הראשונית בנכות לפי חוק הנכים. משמעות הדבר היא כי ההכרעה בשאלת הקשר בין הנכות המוכרת לנכות החדשה מבוססת על נתונים רפואיים בלבד, ולוועדה הרפואית נתון שיקול דעת מלא בקביעת קיומו של קשר זה.

עבודת הוועדה כללה חמישה שלבים עיקריים: שמיעת מומחים ומוזמנים רלוונטיים נוספים; שיתוף ציבור נכי PTSD, קבלת סקירת ספרות שיטתית ומטא-אנליזה מהגוף המבצע; עיבוד המידע וגיבוש מסקנות, וכתירת חוות דעת זו הכוללת את המלצות הוועדה, לרבות המודל היישומי שנבחר.

1. **שמיעת מומחים ומוזמנים:** הוועדה פנתה לגורמים מקצועיים לצורך שמיעת עמדתם המקצועיות בסוגיות הנדונות. הוועדה שמעה 43 מוזמנים, ביניהם: יושבי ראש הוועדות הרפואיות של אגף השיקום, יושב ראש ארגון נכי צה"ל, נציגי איגודים רפואיים רלוונטיים, מומחים בבריאות הנפש ובאפידמיולוגיה, נשיא מכון ויצמן למדע, נציגי לשכת עורכי הדין ונכים שביקשו להופיע בפניה ולהציג את עמדתם.
2. **שיתוף ציבור נכי פוסט-טראומה:** משלוח "קול קורא" לנכי PTSD שהגישו בקשות להכרה בנכות מוסבת, במטרה ללמוד מהתנסויותיהם האישיות. התקבלו תגובות מ-450 נכים, וחלקם אף התייצבו בפני הוועדה.
3. **מחקר ספרותי שיטתי ומטא-אנליזה:** סקירה שיטתית של 227 מחקרים בינלאומיים (-2025) (1980) באמצעות חברת KSR המתמחה בניתוחי מטא-אנליזה;
4. **ניתוח הנתונים וגיבוש מסקנות:** לאחר בחינת כלל המידע הרפואי והעדויות שנאספו, גיבשה הוועדה את מסקנותיה והמלצותיה בנוגע לקשרים הסיבתיים בין PTSD למחלות הנלוות שנבדקו.
5. **כתיבת חוות הדעת המסכמת.**

דיוני הוועדה הוקלטו ותומללו, הן לטובת שימור הידע והן לטובת שקיפות ההליך.

**בעת גיבוש מסקנות הוועדה וניסוח המלצותיה הקפידה הוועדה על העקרונות הבאים:**

- א. **ההסדרים החוקיים מקורם במדיניות שתכליתה ערכית** אשר נועדה לשיקום, לטיפול רפואי, לתגמולים ולמתן זכויות נוספות ללוקים ב-PTSD ולבני משפחתם.

ב. הסדרים אלו חייבים להתבטא בפישוט הליכים בירוקרטיים ובקיצור זמן ההכרה בנכות המוסבת.

ג. קיימת מגבלה ביחס למידע הרפואי הקיים בכל רגע נתון, המתבסס על ספרות שנשענת ביסודה על מחקרי תצפית רטרוספקטיביים ברובם ולפיכך יש צורך להתעדכן באופן תדיר בידע המדעי הקיים.

ד. בדומה להחלטות אחרות המתקבלות במדיניות ציבורית יש למערכת מגבלות מובנות, כולל בתחום התקציב והמשאבים, שאינם בלתי מוגבלים.

ה. רשימת המחלות שנבחרה אינה נותנת מענה שלם, אלא רק לחלק הארי של הפניות.

ו. חברי הוועדה ראו חשיבות מהמעלה העליונה להישאר נאמנים לאמות המידה המדעיות, והקפידו על כך הן בניתוח המידע והנתונים והן בניסוח המסקנות וההמלצות.

מהמידע שעמד לפני הוועדה עולה כי קיימים מנגנונים ביולוגיים (דלקתיים והורמונליים), התנהגותיים וסטטיסטיים המצביעים על קשר סיבתי ברור בין PTSD לבין המחלות שנבדקו, למעט COPD, וכי חולים הסובלים מ-PTSD נמצאים בסיכון מוגבר להתפתחותן או להחמרתן של מחלות כרוניות. הקשר מבוסס על מנגנונים פיזיולוגיים הכוללים בין השאר הפעלה כרונית של מערכת הדחק, שינויים במערכת החיסון, דלקתיות מוגברת והשפעות על המערכת הקרדיווסקולרית והמטבולית, לצד מנגנונים נוספים ובהם השפעות התנהגותיות כגון: עישון, תזונה לקויה, ירידה בפעילות גופנית, שיבושים בשינה והיענות נמוכה לטיפול תרופתי ומעקב רפואי. אשר ל-COPD, על אף מיעוט נתונים, ידוע כי שיעור העישון בקרב הסובלים מ-PTSD, כמו בקרב הסובלים ממחלות פסיכיאטריות אחרות, הוא גבוה משמעותית לעומת שכיחות העישון באוכלוסייה הכללית. לאור שכיחות גבוהה של עישון ולאור הקשר הידוע שבין עישון ל- COPD נראה כי מדובר בגורם מתווך הגורם לשכיחות יתר של COPD בקרב אוכלוסייה זו. הפעילות הדלקתית המועצמת בחולים הלוקים ב-PTSD בהחלט יכולה להוות חוליה מקשרת לפעילות הדלקתית במחלה ולהחמרת דרגתה.

**בהתאם ממליצה הוועדה שלוש המלצות עיקריות:**

1. **ייסוד מסלול ירוק:** הוועדה ממליצה על ייסוד "מסלול ירוק" לנכי צה"ל וכוחות הביטחון המוכרים כלוקים ב-PTSD ומבקשים הכרה בנכות מוסבת בגין אחת משבע המחלות שנבחנו. במסלול זה, על הנכים יהיה להגיש לוועדה הרפואית אסמכתאות רפואיות בנוגע לנכות המבוקשת והוועדה הרפואית תקבע את שיעור הנכות של המחלה המבוקשת, בהתאם לכללים הקיימים כיום. הנכות תוכר באופן אוטומטי בשיעור של 33.3% לצורך קצבה ובאופן מלא לצורך טיפול רפואי, ללא צורך בהוכחת קשר סיבתי בין PTSD לנכות הנוספת. בצד זאת, הנכה יהיה רשאי לבחור לפנות לוועדה רפואית פרטנית לבחינת הכרה מלאה או לצורך קבלת אחוזי נכות גבוהים יותר. במקרה כזה, תהיה הוועדה הרפואית סוברנית הן בקביעת הקשר הסיבתי והן ביחס לשיעור הנכות, לרבות האפשרות להפחית מהנכות שנקבעה במסלול הירוק, תוך מתן אזהרה מתאימה לנכה.

2. **הקמת גוף לאומי לניהול נתונים על PTSD בישראל:** להווה ידוע כי התמודדות עם PTSD היא סוגיה מרכזית בישראל ובעולם, במיוחד לאור מצב החירום המתמשך במדינה. הקמת גוף לאומי לניהול נתונים על PTSD בישראל היא צעד חיוני להתמודדות עם העלייה בשכיחות ההפרעה, במיוחד לאחר אירועי השבעה באוקטובר 2023 והמלחמה בעזה. **כיום קיימים גופים ומסדי נתונים נפרדים, אך היעדר תיאום ביניהם מקשה על מתן מענה הוליסטי לנפגעים.** הגוף הלאומי ירכז נתונים, יסייע למחקר ומעקב שיטתי אחר התפתחות PTSD ויקדם שיתופי פעולה בינלאומיים לשיפור דרכי ההתמודדות והטיפול. **יתרונותיו כוללים שיפור איכות הטיפול, פיתוח שיטות חדשות להתמודדות ושיתוף ידע עם גורמים מחוץ לישראל.** עם זאת, הקמתו מציבה אתגרים כגון שמירה על פרטיות ואבטחת מידע, תיאום בין-משרדי והבטחת תקצוב יציב לאורך זמן. **הצלחתו תלויה במנהיגות ממשלתית, הקצאת תקנים וכוח אדם מקצועי, ופיתוח מערכות מתקדמות לניתוח מידע.** הקמת הגוף הלאומי תתרום משמעותית לשיפור מדיניות הטיפול והמחקר בתחום ה-PTSD ולחיזוק המחויבות הלאומית לשיקום הנפגעים ולסיוע לבני משפחותיהם.

3. **הכנסת בדיקות סקר למעקב אצל רופא המשפחה:** הרפואה המונעת עוסקת במניעת מחלות לפני הופעתן באמצעות חיסונים, אורח חיים בריא, ובדיקות סקר לגילוי מוקדם. **משהוועדה מצאה כי PTSD מגביר את הסיכון לחלות בסוכרת ובמחלות קרדיווסקולריות, ראתה הוועדה להתייחס אל PTSD כגורם סיכון ולהמליץ על ביצוע בדיקות סקר תקופתיות, כמומלץ במעקב גורמי סיכון "קונבנציונליים" במסגרת הרפואה הראשונית, כגון:** מעקב אחר לחץ דם, פרופיל שומנים, גלוקוז, תפקודי כליה, ומעקב אחר משקל, לצד עידוד אורח חיים בריא יותר, ובכלל זאת, פעילות גופנית והפסקת עישון. **הוועדה משוכנעת כי שילוב בדיקות סקר עם רפואה מונעת יפחית את הנטל הרפואי והכלכלי של מחלות כרוניות, ישפר את איכות החיים, ויאפשר איזון טוב יותר של גורמי סיכון בקרב נפגעי PTSD.**

**לסיכום,** צוות מומחים בין-תחומי שמונה על ידי מנכ"ל משרד הביטחון בחן את הקשר הסיבתי בין הפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD) לשבע מחלות כרוניות. מסקנות הוועדה מדגישות כי PTSD אינו רק הפרעה נפשית, אלא מצב רפואי עם השלכות רחבות על הבריאות הפיזית, בכללותה. הוועדה קוראת למנכ"ל משרד הביטחון ליישם את המלצותיה במלואן, כחלק מיישום רפורמת "נפש אחת". מדובר בהכרה מהותית בקשר בין PTSD לבריאות הפיזית, אשר תוביל לשיפור משמעותי בטיפול בנכי צה"ל ומערכת הביטחון ובהבטחת זכויותיהם. הוועדה משוכנעת כי אימוץ מסקנות הוועדה צפוי לשפר באופן משמעותי את איכות חייהם של נכי PTSD ולמנוע החמרה במצבם הבריאותי.

חברי הוועדה לא יכלו לבצע את מלאכתם ללא הסיוע והתמיכה של מזכירת הוועדה, עו"ד שרון צימרון. הוועדה מודה לשרון על תרומתה לקידום דיוני הוועדה ולהצלחתם.

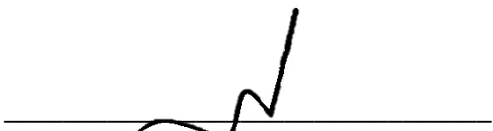
חברי הוועדה מודים לכל הגורמים שהופיעו לפנייה במקצועיות רבה, ששיתפו מהידע הרב שהם אוצרים על מנת שהוועדה תוכל להגיע להמלצות מושכלות. הוועדה מודה גם לציבור הנכים שנענה ל"קול קורא" ושלה תגובות והצעות בסוגיות שבמחלוקת. כל אלה סייעו לוועדה להיחשף לזוויות הסתכלות נוספות וחשובות.

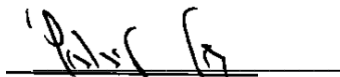
חברי הוועדה מודים לפרופ' מיכל אלברשטין, דיקנית הפקולטה למשפטים באוניברסיטת בר אילן ולצוות משרדה המסור, עו"ד מרב גבעון, ראש מנהל הפקולטה, הגב' לימור בר-שדה, מדור מזכירות מרצים והגב' שרי כהן, מרכזת לשכת דיקנית הפקולטה למשפטים, וכן לקרן סמואלי על האכסנייה הנעימה והנוחה והסיוע הלוגיסטי והתפעולי הנרחב שניתן הן לחברי הוועדה והן לעשרות המוזמנים.

חברי הוועדה מודים למנכ"ל משרד הביטחון על האמון שנתן בהם ומקווים כי המלצות הוועדה יאומצו במלואן. חברי הוועדה יעמדו לרשות מקבלי ההחלטות לכל צורך של הבהרה או העמקה, וכן על מנת שההמלצות ייושמו ויסייעו בכך לנכי הפוסט-טראומה ובני משפחותיהם. חברי הוועדה ראו להעיר עוד כי במהלך עבודת הוועדה הם נחשפו לנושאים המשיקים לעבודתה, ברבדים מגוונים. ככל שמנכ"ל משרד הביטחון יסבור כי קיימת חשיבות לשמוע את חברי הוועדה גם בעניינים אלו, יהיו חברי הוועדה נכונים לעשות כן.

**בכבוד רב,**

**על החתום:**

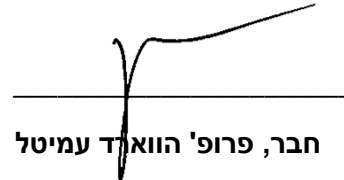
  
יושבת ראש - השופטת אל"ם (מיל.) מאיה הלר


  
חבר, פרופ' גיל ליבוביץ

  
חבר, פרופ' מרק וייזר

  
חבר, פרופ' נדב דוידוביץ

  
חברה, ד"ר אורית קרני-רחקוביץ

  
חבר, פרופ' הווארד עמיטל

  
מזכירת הוועדה, עו"ד שרון צימרין



## תוכן עניינים

11	פתיח.....
13	פרק א' - הרקע להקמת צוות המומחים.....
15	פרק ב' - הרכב צוות המומחים והגדרת נושא המחקר.....
19	פרק ג' - על עבודת הוועדה.....
23	פרק ד' - דין פגימה הנובעת באופן בלתי אמצעי מפגימה מוכרת.....
31	פרק ה' - הפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD).....
35	פרק ו' - איך בוחנים קשר סיבתי - רפואי?.....
45	פרק ז' - סקירת ספרות שיטתית ומטא-אנליזה - חשיבותן במחקרים אפידמיולוגיים.....
49	פרק ח' - הצגת הממצאים וניתוחם לפי המחלות הנבחרות.....
49	סוכרת.....
51	יתר לחץ דם ומחלות קרדיווסקולריות.....
53	יתר לחץ דם.....
55	מחלת לב כלילית (מחלת לב איסכמית).....
57	שבץ מוחי.....
58	פיברומיאלגיה.....
61	פסוריאזיס.....
62	מחלת ריאות חסימתית כרונית.....
63	סיכום.....
65	פרק ט' - המלצות.....
66	המלצה א' - מודל "מסלול ירוק" בבקשות להכרה בנכות מסוימת לפי תקנה 9.....
68	המלצה ב' - הקמת גוף לאומי לניהול נתונים על PTSD בישראל.....
69	המלצה ג' - בדיקות סקר.....
71	ביבליוגרפיה.....
83	נספחים.....
85	נספח א' - כתב מינוי.....
86	נספח ב' - כתב מינוי מעודכן.....
88	נספח ג' - הסכם עם חברת KSR.....
92	נספח ד' - נוסח קול קורא.....
93	נספח ה' - רשימת מוזמנים.....
96	נספח ו' - דו"ח KSR.....



## פתיח\*

מטרתו של חוק הנכים (תגמולים ושיקום), ה'תשי"ט-1959 [נוסח משולב]<sup>א</sup> (להלן: החוק או חוק הנכים) לבטא את חובתה הערכית והמוסרית המיוחדת של מדינת ישראל כלפי נכי צבא ההגנה לישראל וגופי הביטחון הנוספים שעליהם חל החוק. חוק הנכים קובע את התנאים אשר בהתקיימם יוכר המבקש כנכה ואת זכויותיו לשיקום, לטיפול רפואי, לתגמולים ולזכויות נוספות המפורטות בחוק.

כבר בשנת 1949 הציג ראש הממשלה דוד בן-גוריון את הצעת חוק הנכים לפני הכנסת, באלו המילים:

"מלחמת החירות של צבא הגנה לישראל לא הייתה כולה זרועה נחת, ניצחונות וכיבושים. היה גם צד שני למטבע. שולם מחיר יקר... נפלו מאות ואלפים מתפארת הנוער שלנו... אך החללים הם רק חלק מהאבידות. רבים נשארו לשמחתנו בחיים, אך הם שילמו מחיר יקר – איבר מן החי. הערב אני מגיש לכם בשם הממשלה חוק על החוב, נכון יותר – על חלק מהחוב, שאנו חייבים לאלה שבגופם עזרו לשחרור האומה והמולדת."<sup>ב</sup>

עם חקיקתו של חוק הנכים (תגמולים ושיקום), תש"ט-1949<sup>ג</sup> לצד ההכרה בפגיעה בגוף, הכירה המדינה גם בפגועי הנפש, אשר אף הם שילמו (ועדיין משלמים) מחיר יקר.

המנגנון שנקבע בחוק זה, ואשר מבחינה רעיונית לא השתנה עד לימינו אנו, קשר בין אופי הנכות ועוצמתה (בהתאם לאחוזי הנכות שנקבעו) לבין התגמול אשר ישולם לנכה, הטיפול שיוענק לו וזכויותיו הנוספות לשיקום. קביעת מנגנון זה יצרה מתח מובנה תמידי בין הרצון ליתן לנכה את מלוא צרכיו וזכויותיו לבין חשש שלא יעלה בידי מערכת הביטחון לעמוד במסגרת התקציב שיועדה לשם כך בשל הרחבת יריעת הזכאים מעבר להכרח הקבוע בחוק, באופן שיפגע בסופו של יום בנכים עצמם.

אגף השיקום במשרד הביטחון הוא הגוף האחראי על שיקומם של נכי צה"ל וכוחות הביטחון מכוח החוק. ייעודו של אגף השיקום הוא לפעול למימוש תהליכים מקצועיים ועדכניים בתחום הרפואה, השיקום, הרווחה והתעסוקה, תוך חתירה למיציא היכולות של נכי צה"ל וכוחות הביטחון, למען תפקודם המיטבי ושילובם בחברה.<sup>ד</sup>

מאז שצוות המונחים מונה ידעו מדינת ישראל, אזרחיה ותושביה, טלטלות ואתגרים, בחזית ובעורף. מנתוני משרד הביטחון עולה כי נכון לחודש מאי 2023, דהיינו טרם פרוץ מלחמת "חרבות ברזל", טיפל אגף השיקום ב-7,800 נכים אשר הוכרו כסובלים מ-PTSD.

\* הערות השוליים המסומנות באותיות עבריות מופיעות בתחתית העמוד; הערות הסיום הממוספרות בספרות מפנות למראי מקום של מאמרים ומופיעות ברצף בפרק הבביליוגרפיה.

<sup>א</sup> ס"ח התשי"ט, עמ' 276.

<sup>ב</sup> ד"כ 2, 3-1572, התש"ט.

<sup>ג</sup> פורסם ס"ח תש"ט מס' 25 מיום 15.9.1949 עמ' 278.

<sup>ד</sup> <https://shikum.mod.gov.il/about/shikum>

נכון לסוף חודש מרץ 2025, מועד כתיבת חוות דעת הוועדה, טרם הסתיימה המלחמה. לפיכך, טרם התברר המספר הסופי של הנפגעים בה. עם זאת, כבר עתה הוצגו לנו על ידי אגף השיקום, נתונים שלפיהם **בעקבות מלחמת "חרבות ברזל" הוגשו 7,698 בקשות** לקצין התגמולים להכרה בנכות בתחום הנפשי<sup>ה</sup>. מתוכן 440 בקשות טופלו באופן מלא ו-309 מבקשים הוכרו כלוקים ב-PTSD ונקבעו להם אחוזי נכות; 2,640 בקשות הוכרו על ידי קצין התגמולים וממתינות לקביעת דיון בוועדה רפואית (בהם 1,646 בגין PTSD); רק 41 בקשות נדחו (3 בקשות מצויות בהליך ערעור)<sup>א</sup>. מספר הפניות שטרם טופלו עומד על 4,522.

נתונים אלו ממחישים, באופן בולט, את חשיבות עבודת הוועדה וההשלכות המשמעותיות של מסקנותיה על אוכלוסיית נכי צה"ל ומערכת הביטחון אשר יוכרו כלוקים ב-PTSD, אשר לדאבון לב רק הולכת וגדלה.

---

<sup>ה</sup> הנתונים מעודכנים לחודש פברואר 2025.  
<sup>א</sup> בנוסף, ב-52 בקשות הופסק הטיפול מסיבות מגוונות.

## פרק א' - הרקע להקמת צוות המומחים

בחודש מאי 2023 מינה מנכ"ל משרד הביטחון צוות מומחים לבחינת הקשר הסיבתי הרפואי בין PTSD למחלות שונות<sup>א</sup> (להלן: הצוות, צוות המומחים, או הוועדה). מטרת הצוות, אשר פורטו בכתב המינוי, הן:

- א. לבחון את הקשר הסיבתי הרפואי בין הפרעת דחק בתר חבלתית (PTSD) לבין מחלות שונות, תוך התבססות על מחקר ספרות שיטתי (Systematic Literature Review) בנושא זה;
- ב. גיבוש המלצות באשר להכרה בקשר סיבתי רפואי בין הפוסט טראומה למחלות שונות שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה.

הרקע להקמת הוועדה נעוץ ברפורמת "נפש אחת" לטיפול בנכי צה"ל ומערכת הביטחון. מטרת הרפורמה הייתה להביא לשיפור משמעותי בטיפול ובשירות לנכי צה"ל ומערכת הביטחון, בדגש על נפגעי פוסט טראומה, ולטייבה.

ביום 9.5.2021 אישרה ממשלת ישראל את רפורמת "נפש אחת" והחליטה לפעול ליישום תוכנית לאומית שמטרתה להביא לשיפור משמעותי של הטיפול והשיקום הניתנים לנכי צה"ל ומערכות הביטחון על בסיס עקרונות רפורמת "נפש אחת"<sup>א</sup>. בסעיף 4 להחלטת הממשלה הוטל על שר הביטחון להביא לאישור הממשלה, בתוך שלושה חודשים, תוכנית אופרטיבית למימוש יתר רכיבי הרפורמה, תוך פירוט המשאבים הנדרשים למימושם. במסגרת זאת נדרש שר הביטחון לבחון מספר סוגיות ולהגיש המלצות בעניינן, ובכלל זאת:

"ג4. הכרה במחלות שונות שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה בהתאם להמלצות פאנל מומחים בלתי תלוי שיבחן את הקשר הסיבתי הרפואי בין הפוסט טראומה לבין אותן מחלות".

על פי המפורט בדו"ח מיוחד של מבקר המדינה בנושא: **מערכת הביטחון רפורמת "נפש אחת" - טיפול משרד הביטחון בנכי צה"ל וכוחות הביטחון** מחודש ינואר 2024, צוין בתוכנית העבודה של אגף השיקום כי מטרת ההכרה במחלות אלה נועדה לאפשר הכרה מיידית ואוטומטית בנפגעי פוסט טראומה שלקו בהן ומתן טיפול יעיל. ממסמכי צוות היישום עלה כי החל מחודש יולי 2021 ועד לחודש יוני 2022 לא עלה בידי אגף השיקום למנות מומחה שיעמוד בראש פאנל מומחים בלתי תלוי בהקשר זה. בדיון עם מנכ"ל משרד הביטחון, מיולי 2022, המליצה ראש אגף השיקום לדחות את הקמת צוות המומחים בשל סוגיות מקצועיות, הנוגעות לביסוס המדעי של הקשר הסיבתי בין פוסט טראומה לבין המחלות הנלוות ונוכח "חשש משמעותי להשלכות רחב ביחס למגוון נכויות". מנכ"ל משרד הביטחון דאז ציין כי אין מידע מספק בנושא PTSD והשלכותיו, ובשל השלכות הרחב האפשריות, נושא הקמת הוועדה ייבחן "במעלה הדרך"<sup>א</sup>.

הוועדה ניסתה לברר מול משרד הביטחון מהו אותו חשש שבגיניו התעכב המינוי, זאת על מנת לנסות וללמוד האם קיים בידי משרד הביטחון מידע בהקשר זה שיכול להשליך על עבודת הוועדה ומימוש המלצותיה, לכשאלו יוגשו, אך הניסיון עלה בתווה.

<sup>א</sup> כתב המינוי של חברי הוועדה רצ"ב ומסומן נספח א;.

<sup>ב</sup> החלטת ממשלה 981 "רפורמה בתחום הטיפול בנכי צה"ל ומערכת הביטחון (נפש אחת)", מיום 9.5.2021.

<sup>ג</sup> דו"ח מיוחד של מבקר המדינה בנושא: **מערכת הביטחון רפורמת "נפש אחת" - טיפול משרד הביטחון בנכי צה"ל וכוחות הביטחון** (ינואר 2024), עמ' 1519 (להלן: דוח מבקר המדינה).

בכל מקרה, בדיון שהתקיים בוועדת העבודה והרווחה בחודש יוני 2023, אשר דנה בתיקון מספר 33 לחוק הנכים (תגמולים ושיקום), הודיע נציג משרד הביטחון כי הוקמה ועדה לבחינת הקשר הסיבתי בין פוסט טראומה למחלות נלוות, באופן שנתן גושפנקה לתחילת עבודת הוועדה.

כתב המינוי של צוות המומחים נחתם, כאמור, בחודש מאי 2023 והוועדה החלה בפועל את עבודתה בחודש יולי 2023.<sup>א</sup>

אנו קוראים למנכ"ל משרד הביטחון לקבל את המלצות הוועדה במלואן. זאת, כחלק ממימוש החזון שעמד בבסיס רפורמת "נפש אחת", אשר שם את הנכים במרכז ועמד על הצורך בביצוע שינוי של התרבות הארגונית באגף השיקום, לרבות הגדרת ערכים, מדיניות ודפוסי פעולה עדכניים; קרא לשיפור משמעותי בטיפול בנכים; הגדרת תקנים, איושם ותקצובם; טיוב המערכות הממוחשבות (תקשוב ודיגיטל); וביצוע תיקוני חקיקה נדרשים.<sup>ב</sup>

---

<sup>א</sup> <https://www.knesset.tv/committees/the-labor-welfare-and-health-committee/video/56120>  
<sup>ב</sup> ראו הרחבה באשר לעבודת הצוות בפרק ב' להלן.  
<sup>ג</sup> מתוך דוח מבקר המדינה, עמ' 1492.

## פרק ב' - הרכב צוות המומחים והגדרת נושא המחקר

כפי שפורט לעיל, המנדט שניתן לחברי הוועדה היה לבחון את שאלת הקשר הסיבתי הרפואי בין PTSD לבין מחלות שונות תוך התבססות על מחקר ספרות שיטתי בנושא זה.

מייד עם תחילת עבודתה של הוועדה הובן כי לא ניתן יהיה לבצע מחקר מקיף של כלל המחלות שעמן מתמודדים נכי מערכת הביטחון שהוכרו כלוקים ב-PTSD וכי יהא על הוועדה לצמצם את רשימת המחלות שיעמדו לבחינתה. זאת בשל טעמים הנעוצים בהגדרת המנדט שניתן לוועדה וכללו דרישה לביצוע מחקר ספרות שיטתי.

לאחר שנבחנו מספר חלופות לביצוע מחקר הספרות השיטתי הגיעה הוועדה להחלטה שלפיה לשם ביצוע מחקר שכזה קיים הכרח לבצע התקשרות עם גוף המתמחה בביצוע מחקרים מסוג זה (systematic review). תמחור ביצוע המחקר ומשך ביצוע המחקר הותנו במספר המחלות אשר תעמודנה בבסיסו. מאחר שמשאב התקציב ומשאב הזמן היו מוגבלים, לא היה מנוס מלתחום את היקף המחלות שיבדקו על ידי צוות המומחים ולהתכנס לרשימת מחלות מוגדרת וסגורה אשר תכלול את רשימת המחלות השכיחות והנפוצות ביותר שבגינן פונים הנכים להכרה בהתאם לתקנה 9 לתקנות הנכים (מבחנים לקביעת דרגת נכות), ה'תש"ל-1969.

לשם בחירת המחלות ננקטו הפעולות הבאות:

1. מנהלת הוועדות הרפואיות התבקשה להעביר דוח עם רשימת המחלות השכיחות ביותר, אך בשל אילוצי המערכת הממוחשבת הדבר לא הסתייע.
2. לפיכך, בהיעדר נתונים מהמערכת הממוחשבת, נעשתה פנייה אל יושבי ראש הוועדות הרפואיות במחוזות השונים על מנת שימפו את רשימת המחלות השכיחות ביותר בגינן פונים מבקשי הכרה בבקשה לנכות מוסבת.
3. בנוסף, חברי הוועדה עברו באופן ידני על כ-600 בקשות להכרה בנכות מוסבת לפי תקנה 9, שהוגשו ע"י נכי PTSD זכאי אגף השיקום בין השנים 2021-2023.

לאחר איסוף כל הנתונים וניתוחם<sup>2</sup> הוחלט להתמקד במסה הקריטית, דהיינו, בשבע המחלות השכיחות והנפוצות ביותר<sup>3</sup> על פי הפירוט להלן:

1. סוכרת מסוג 2 (להלן: סוכרת) - Diabetes
2. יתר לחץ דם - Hypertension

<sup>2</sup> במסגרת עבודתה, הוועדה אף ניתחה נתונים על PTSD סיכון להופעה מאוחרת יותר של מחלות גופניות, ממאגר המידע של קופ"ח כללית. ככלל, התוצאות תאמו את הממצאים שהתקבלו מהמטא-אנליזה ואשר יובאו להלן. נמצא, שחולים שאובחנו ב PTSD מצויים בסיכון מוגבר לסבול מסוכרת, התקפי לב, אירועים מוחיים, פיברומיאליגיה פסוריאזיס ו-COPD, בהמשך חייהם. בניתוח אחר, נמצאה גם מגמה הפוכה: שחולים הסובלים מחלק ממחלות אילו מצויים בסיכון מוגבר לסבול בהמשך מ PTSD. מכיוון שהנתונים עדיין לא עברו ביקורת עמיתים, הם לא יוצגו בחוות דעת זו.

<sup>3</sup> יצוין כי גם מצב רפואי של אין אונות ומחלות פה ולסת (למשל, שחיקת שיניים) התבררו כמחלות שכיחות שבגינן פונים מבקשי הכרה בבקשה לנכות מוסבת. אולם עיון בפרוטוקולים של הוועדות הרפואיות העלה כי בחלק הארי של המקרים בקשות אלו ממילא הוכרו ע"י הוועדות הרפואיות. לכן במכלול השיקולים והמשאבים - הוחלט למקד את המחקר ואת מסקנות הוועדה במחלות שפורטו בפרק זה.

3. מחלת לב איסכמית - Ischemic heart disease
4. שבץ מוחי - Cerebrovascular accident
5. פיברומיאלגיה - Fibromyalgia
6. פסוריאזיס - Psoriasis
7. מחלה ריאתית חסימתית כרונית - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

מלכתחילה, כלל כתב המינוי שלושה חברים בצוות המומחים. לאחר שהוועדה כבר החלה בעבודתה ולאחר שהתגבשה רשימת המחלות אשר תעמודנה בבסיס המחקר, כאמור, עלה צורך להרחיב את שורות חברי הוועדה במומחים נוספים, מתחומי הרפואה הרלוונטיים נשוא המחקר, אשר יוכלו לתרום מניסיונם ומומחיותם. אי לכך, ולאחר היועצות שקיימה הוועדה עם יושבי ראש האיגודים הרפואיים הרלוונטיים, הצטרפו לשורות הוועדה שלושה מומחים נוספים<sup>10</sup>.

להלן פרטי חברי הוועדה:

**כב' השופטת (בדימוס) אל"ם (מיל') מאיה הלר - יושבת ראש**

אל"ם (מיל') מאיה הלר פרשה משירות צבאי בצבא ההגנה לישראל בשנת 2020. במהלך שירותה הצבאי כיהנה כנשיאת בית דין צבאי מחוזי וכשופטת בית הדין הצבאי לערעורים. מאז פרישתה, מכהנת כשופטת עמיתה בשירות מילואים, בבית הדין הצבאי לערעורים. עובר למינויה לשיפוט, שירתה במגוון תפקידים בפרקליטות הצבאית ובהם - יועצת משפטית בלשכת הרמטכ"ל ועוזרת בכירה לתובע הצבאי הראשי. בין השנים 2022-2024 כיהנה כיושבת ראש הוועד המנהל של עמותת "פורום דבורה: נשים במדיניות חוץ וביטחון לאומי (ע"ר)" ולימדה כמרצה שלא מן המניין באוניברסיטת רייכמן.

**פרופ' מרק וייזר - פסיכיאטריה**

פרופ' מרק וייזר הוא פרופסור מן המניין בפסיכיאטריה באוניברסיטת תל אביב ובעבר היה ראש החוג לפסיכיאטריה של בי"ס לרפואה באוניברסיטת תל אביב. פרופ' וייזר מנהל את האגף הפסיכיאטרי במרכז הרפואי שיבא תל השומר. פרופ' וייזר הוא גם מנהל שותף במכון המחקר סטנלי, ארגון ללא מטרת רווח התומך במחקר בסכיזופרניה והפרעה דו קוטבית<sup>11</sup>. פרופ' וייזר ביצע שורה של מחקרים אפידמיולוגיים ואחרים שלהם השלכות רחב יישומיות, לצד עריכת ניסויים קליניים אקראיים רבים והוציא פרסומים רבים בתחום הסכיזופרניה וההפרעה הדו קוטבית ו-PTSD.

**פרופ' הווארד עמיטל - רפואה פנימית וראומטולוגיה**

בוגר בית הספר לרפואה באוניברסיטת בן-גוריון בנגב בבאר שבע, בעל תואר מומחה ברפואה פנימית וראומטולוגיה, בעל תואר שני במנהל מערכות בריאות באוניברסיטת בן-גוריון בנגב בבאר שבע. מנהל המחלקה לרפואה פנימית ב' והמרכז למחלות אוטואימוניות בבית החולים שיבא וקודם לכן מנהל המחלקה לרפואה פנימית ד' בבית החולים מאיר בכפר סבא. פרופ' מן המניין במסלול הרגיל בפקולטה לרפואה סאקלר וראש החוג היוצא לרפואה פנימית בפקולטה לרפואה שבאוניברסיטת תל אביב. סא"ל (מיל') בחיל הרפואה. גזבר האיגוד לרפואה פנימית.

<sup>10</sup> כתב המינוי המעודכן רצ"ב ומסומן נספח ב.

<sup>11</sup> <http://www.stanleyresearch.org>

### פרופ' נדב דוידוביץ' - אפידמיולוגיה ובריאות הציבור

פרופ' נדב דוידוביץ' הוא רופא מומחה באפידמיולוגיה ובריאות הציבור, פרופסור מן המניין ומנהל בית הספר לבריאות הציבור באוניברסיטת בן-גוריון בנגב. בעבר היה ראש המחלקה לניהול מערכות בריאות באוניברסיטה ויו"ר המרכז לחקר מדיניות הבריאות בנגב.

פרופ' דוידוביץ' כיהן כיו"ר איגוד רופאי בריאות הציבור, הנציג הישראלי הרשמי בוועד המנהל של האיגוד האירופי לבריאות הציבור.

פרופ' דוידוביץ' הוא חבר בוועדות שונות של משרד הבריאות, לרבות יו"ר ועדת העשור להתמודדות עם פערים בבריאות ומועצת הבריאות, היה חבר בקבינט המומחים של תוכנית "מגן ישראל" וחבר בוועדות בין לאומיות שונות, בהן כוח המשימה לנגיף הקורונה של האיגוד האירופי של בתי הספר לבריאות הציבור.

פרופ' דוידוביץ' כתב מאמרים וספרים רבים בנושאי בריאות הציבור, מדיניות בריאות, כלכלת בריאות, ניהול מערכות בריאות, אתיקה וסוציולוגיה של הבריאות.

### פרופ' גיל ליבוביץ' - רפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה

פרופ' גיל ליבוביץ' מנהל את יחידת הסוכרת בבית"ח הדסה עין כרם ושימש בעבר כחבר ועד ונשיא האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה. הוא חבר במועצה הלאומית לסוכרת ומשמש כחבר בוועדת הייעוץ של האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה ושל המועצה הלאומית לסוכרת לסל התרופות. פרופ' ליבוביץ' הינו בעל מינוי אקדמי של פרופסור מן המניין מטעם האוניברסיטה העברית. הוא עוסק במחקר בסיסי וקליני שקשור למנגנונים שמעורבים בהתפתחות מחלת הסוכרת, לטיפול במחלה ומניעת סיבוכים. פרופ' ליבוביץ' פרסם מעל 100 מאמרי מחקר מקוריים, סקירות ומכתבים למערכת בעיתונות הרפואית הבינלאומית.

### ד"ר אורית קרני-רחקוביץ' - רפואה פנימית וקרדיולוגיה

ד"ר אורית קרני-רחקוביץ' היא רופאה מומחית בפנימית וקרדיולוגיה, ובוגרת השתלמות עמיתים בשיקום הלב ומניעה קרדיוסקולרית שניונית בטורונטו, קנדה. היא מנהלת את מכון שיקום הלב ומניעה קרדיוסקולרית במרכז הרפואי רבין, קמפוס השרון. ד"ר קרני-רחקוביץ' מכהנת כמזכירת החוג לשיקום הלב של האיגוד הקרדיולוגי הישראלי.

### עו"ד שרון צימרין - מזכירת הוועדה

עו"ד שרון צימרין עובדת בלשכה המשפטית של משרד הביטחון מזה כ-23 שנים. בתפקידה הנוכחי היא משמשת יועצת משפטית ליחידת ההכרה של קצין התגמולים באגף שיקום נכים.

---

---

## פרק ג' - על עבודת הוועדה

חברי הוועדה החלו במלאכתם תוך הבנת כובד האחריות המוטלת על כתפיהם וההשלכות הברורות שתהיינה להמלצותיהם על אוכלוסיית נכי מערכת הביטחון הלוקים ב-PTSD שכבר עתה נאלצים, הם ובני משפחותיהם, להתמודד עם אתגרים בלתי מבוטלים – נפשיים, גופניים ואחרים.

עבודת הוועדה כללה חמישה שלבים עיקריים: שמיעת מומחים ומוזמנים רלוונטיים נוספים; שיתוף ציבור נכי PTSD, קבלת סקירת ספרות שיטתית ומטא-אנליזה מהגוף המבצע; עיבוד המידע וגיבוש מסקנות, וכתירת חוות דעת זו הכוללת את המלצות הוועדה, לרבות המודל היישומי שנבחר.

נסקור להלן מקצת מהפעולות שבוצעו:

1. מחקר ספרות שיטתי - הוועדה בחנה כיצד לבצע מחקר ספרות שיטתי, כפי ההנחיה בכתב המינוי ולשם כך פנתה לשלושה גופים לשם קבלת הצעות מחיר. כל החברות התבקשו לספק סקירה שיטתית אודות הקשר הסיבתי בין פוסט טראומה ושורת המחלות שהוגדרו על ידי הוועדה, כאמור בפרק ב' לעיל. לאחר שהתקבלו הצעות המחיר (מבית החולים רמב"ם, חיפה; מחברת Cochrane ומחברת KSR (Kleijnen Systematic Reviews), החליטה הוועדה להתקשר עם חברת KSR חברה מוכרת בתחום, אשר עמדה הן ביעדי התקציב והן בלוחות הזמנים שהוגדרו למשימה<sup>ז</sup>.

וכך בואר בהסכם ההתקשרות עם חברת KSR:

"The purpose of this Agreement is to provide Systematic review and meta-analysis of post-traumatic stress disorder (PTSD) on developing comorbid/consequent illnesses in military veterans".

2. תהליך שיתוף ציבור נכי PTSD - הוועדה פנתה אל ציבור הנכים הרלוונטיים באמצעות משלוח הודעה אישית של "קול קורא" לכל מי שהוכר כנכה פוסט טראומה על ידי אגף השיקום במשרד הביטחון, במטרה לקבל הצעות ו/או רעיונות הקשורים למנדט הוועדה. במסגרת "הקול קורא" התבקשו נכים, שהגישו בקשה להכרה באחת מהמחלות נשוא המחקר בחמש השנים שקדמו למשלוח ה"קול קורא" לשתף את הוועדה מניסיונם ומהיכרותם<sup>ח</sup>.

הוועדה סברה כי נכון יהיה לשמוע את הנכים באופן בלתי אמצעי, להתרשם וללמוד מניסיונם ומהידע שצברו ולשתפם בתהליך.

מתוך הבנה כי כל אדם הוא עולם ומלואו ולכל אחד חוויה אישית שונה, בחרה הוועדה לנסח את הפנייה אל ציבור הנכים הרלוונטיים בצורה רחבה ללא הגבלה באשר למידע שיבחרו לשתף ואשר יימסר על ידם. למעשה, ניתנה להם יד חופשית להציע כל עניין שיכול לסייע לוועדה בעבודתה.

הפנייה זכתה להיענות מרשימה והתקבלו תגובות מ-450 נכים.

הוועדה התרשמה כי הנושא בוער בקרבם של ציבור נכי הפוסט טראומה וכי היה להם חשוב לשתף מניסיונם האישי ומחוויותיהם. הוועדה התרשמה כי ניתן לחלק את סוגי הפניות לקבוצות הבאות, אשר יובאו להלן בסדר אקראי:

<sup>ז</sup> הסכם עם חברת KSR מצורף כנספח ג.  
<sup>ח</sup> נוסח הקול קורא מצורף כנספח ד.

א. פניות המלינות על התמשכות ההליכים ו/או ההחלטות בעניינם. נכים אלו הוטרדו מאוד מחוסר הבהירות והוודאות בעניינם בעת תקופת הביניים שבין הפנייה לוועדה הרפואית ועד לקיום הדיון וההחלטה. לדבריהם, לעיתים חולפת תקופה העולה על שנה עד שהם מוזמנים לוועדה רפואית.

ב. פניות העוסקות במהות ההחלטות של הוועדות הרפואיות, תוך ציון תחושתם כי הם נותרים ללא מענה ראוי לאחר שתביעתם לנכות מוסבת נדחתה בהנמקה של היעדר אסכולה רפואית מתאימה. לדוגמה: צוין בכמה מקרים, כי גם כאשר הוועדה הרפואית דוחה את הבקשה מכוחה של תקנה 9 נאמר לפונה כי הוא ראוי לפנות, להכרה ישירה, אל קצין התגמולים. במקרים אלו נשאלנו מדוע לא קיים הליך פנימי (אוטומטי) המעביר החלטות אלו בתוככי אגף השיקום, בין הגורמים הרלוונטיים ואשר אינו מחייב את הנכה, שגם כך המהלך מורכב עבורו, לבצע את מלוא הפעולות מראשיתן.

ג. רבים מהפונים ציינו את התחושה כי לא נתנו להם להשמיע את טענותיהם בוועדה הרפואית. לגישתם, גם העובדה שבסופו של יום ההנמקה חסרה עד מאוד ואין בה התייחסות למרבית טענותיהם (לעיתים מתעלמת לחלוטין מחוות דעת מומחים שעמלו להשיג ולהציג) מלמדת על כך שההחלטה, דהיינו דחיית התביעה, הייתה ידועה מראש וכי הוועדה הרפואית לא הקשיבה לטיעוניהם.

ד. חלק מהפניות כללו פסקי דין או מאמרים רלוונטיים לעניין שהנכים סברו כי חשוב שנכיר.

ה. בחלק מהפניות נתבקשנו להרחיב את רשימת המחלות שאנו בודקים ולהתייחס לפגימות נוספות.

ו. חלק מהפונים ביקשו להתייב בפני הוועדה ולהציג את עניינם.

בהתאם, ראתה הוועדה לזמן מספר נכים לאחת מישיבות הוועדה. הוועדה זימנה שישה נכים ונכות אך לבסוף התייצבו לפנינו שניים בלבד (פרטיהם שמורים במזכירות הוועדה).

בניסיון להתחקות אחר הטעמים שבגינם ארבעה נכים ונכות לא התייצבו, הגיעה הוועדה למסקנה כי היה פער מאוד גדול בין רצונם לשתף ולמצוא אוזן קשבת, לבין נכונותם לגייס את כוחותיהם ולהגיע פיזית בפני הוועדה (אשר התכנסה במהלך מלחמת "חרבות ברזל"). גם מכך יכלה הוועדה ללמוד על הקושי הגדול שאיתו מתמודדת אוכלוסייה זו.

3. שמיעת מומחים ומוזמנים נוספים - הוועדה ביקשה לקבל תמונה רחבה ככל הניתן בשאלת הקשר הסיבתי נשוא המחקר, ולכן נפגשה עם מומחים מדיסציפלינות מגוונות, מהאקדמיה ומחיי הפרקטיקה הקלינית אשר אצרו, בשל ניסיונם המקצועי, מידע חיוני לוועדה. בנוסף, זימנה הוועדה גורמים נוספים שהיא ראתה ערך רב בשמיעתם<sup>ט</sup>.

בין היתר, נפגשה הוועדה עם הגורמים הבאים:

- ✓ יושבי ראש הוועדות הרפואיות המחוזיות והעליונות של אגף השיקום ונציגות הוועדות הרפואיות במטה אגף השיקום;
- ✓ יושב ראש ארגון נכי צה"ל;
- ✓ יושבי ראש האיגודים הרפואיים הרלוונטיים או מי מטעמם לרבות:

<sup>ט</sup> רשימת המוזמנים מצורפת כנספח ה.

- א. האיגוד הישראלי לרפואת ריאות;
  - ב. האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם;
  - ג. האיגוד הישראלי לראומטולוגיה;
  - ד. האיגוד הישראלי לרפואת עור ומין;
  - ה. חבר הוועדה פרופ' גיל ליבוביץ' מטעם האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה;
  - ו. חברת הוועדה ד"ר אורית קרני-רחקוביץ' מטעם האיגוד הישראלי לקרדיולוגיה;
- ✓ מומחים וחוקרים בתחום בריאות הנפש;
  - ✓ מומחים מתחום מדע האפידמיולוגיה;
  - ✓ נשיא מכון ויצמן למדע;
  - ✓ נציגי ממשרדי עורכי דין המייצגים נכים בוועדות הרפואיות של משרד הביטחון. הפנייה של הוועדה נעשתה אל לשכת עורכי הדין וזו בחרה את עורכי הדין שיציגו את עמדתם בפני הוועדה.
  - ✓ נכים שביקשו להופיע בפני הוועדה והוזמנו על ידה.

במסגרת ישיבות הוועדה עם המוזמנים השונים נשמעו סקירות מקצועיות והתייחסות לסוגיות שעל הפרק, הוצגו רעיונות ותפיסות מגוונות בשאלות שבמחלוקת. ניכר כי הסקירות היו יסודיות ומעמיקות וכי טרם הצגתן נעשתה עבודת הכנה משמעותית. חברי הוועדה התרשמו כי כל המוזמנים הבינו את חשיבות העשייה ורצו לתרום לה. הוועדה מצאה את מפגשי העומק הללו חיוניים ומועילים. המידע הרב שאליו נחשפה הוועדה, בעל פה ובכתובים, השפיע על מסקנות הוועדה והמלצותיה הסופיות.

חברי הוועדה מודים לכל המוזמנים שהקדישו מזמנם ומהידע שברשותם ותרמו לבסיס הידע הרחב, אשר לסייע לוועדה במלאכתה.

לאחר שהוועדה סיימה לשמוע את כלל הגורמים הרלוונטיים ולאחר שקיבלה את תוצרי סקירת הספרות השיטתית, היא התכנסה לדיוני העמקה, שכללו בחינה של כלל החומרים והנתונים שהתקבלו, קבלת החלטות באשר למשמעותם ולהשלכות הנגזרות מהם על הסוגיות שלפתחה. כפי שניתן להיווכח מסקנות הוועדה והמלצותיה בחוות דעת זו, הן תוצר של מחקר מעמיק ושיטתי.

דיוני הוועדה הוקלטו ותומללו. הפרוטוקולים שמורים במזכירות הוועדה.

---

---

---

## פרק ד' - דין פגימה הנובעת באופן בלתי אמצעי מפגימה מוכרת

### שער הכניסה - בקשה להכרה במחלה כנכות מזכה

חוק הנכים (תגמולים ושיקום), ה'תשי"ט – 1959 [נוסח משולב], כאמור, קובע את התנאים אשר בהתקיימם יוכר המבקש כנכה ואת זכויותיו לטיפול רפואי, לשיקום, לתגמולים ולזכויות נוספות המפורטות בחוק. זאת, על מנת להביע את ההוקרה הראויה של מדינת ישראל כלפי נכי צה"ל וגופי הביטחון הנוספים המנויים בחקיקה<sup>2</sup>, אשר חלו או נחבלו במהלך שירותם ובעטיו.

בהתאם לחוק, על מנת לקבל הכרה כנכות – לצורך קבלת טיפול, תגמולים או זכות אחרת יש להגיש בקשה לקצין התגמולים<sup>3</sup>. זהו ההליך הפותח את שלב ההכרה בנכה ובנכות ומהווה את שער הכניסה לגדרו של החוק. קצין התגמולים הוא הגורם שמוסמך להחליט אם יש להכיר בפגימה כנכות מוכרת. נדרשים שלושה תנאים מצטברים לצורך הכרה זו: קיומה של נכות; הנכות נגרמה (או הוחמרה) בתקופת השירות; הנכות נגרמה עקב השירות. הנטל להוכחת התקיימות התנאים מוטל על המבקש. התנאי האחרון מהווה את הדרישה לקיומו של קשר סיבתי בין הנכות לשירות. לעניין זה נקבע בפסיקה כי רמת ההוכחה הנדרשת לשם כך היא של "מתקבל מאוד על הדעת" שהנכות נגרמה עקב אירוע הקשור בשירות<sup>4</sup>, ולעניין טיבו של אותו קשר שיש להוכיח, נפסק<sup>5</sup>:

"מכבר ידענו כי שאלת קיומו של קשר סיבתי במשפט תיחתך בשני שלבים עוקבים. בראש ובראשונה נבחן אם נתקיים קשר סיבתי-עובדתי בין אירוע פלוני לבין תוצאה פלונית. אם האירוע היה גורם או מן הגורמים לתוצאה (causa sine qua non). משנמצא לנו כי יש קשר סיבתי-עובדתי בין אירוע פלוני לבין תוצאה פלונית, באים אנו אל השלב השני, והוא לבחינת הקשר הסיבתי-המשפטי. פירוש: מחילים אנו על הקשר הסיבתי-העובדתי מבחני-משפט הנועדים לסנן ולברור מבין הגורמים העובדתיים השונים אותם גורמים הנושאים עמהם – שמא נאמר: גורמים שנמצאו ראויים כי יישאו עמהם – אחריות משפטית ... ומה ההבדל בין קשר סיבתי-עובדתי לבין קשר סיבתי-משפטי? אף אתה אמור: בעוד אשר קשר סיבתי-עובדתי מבקש ליתן ביטוי לקשר סיבתי פיזי-אובייקטיבי ברצף של אירועים, **קשר סיבתי-משפטי אמור ליתן ביטוי להכרעה משפטית ערכית** בהטלתה של אחריות משפטית. ומתוך שְׁבִעְרָכִים מדברים אנו, לא יפלא מאתנו כי שאלת הקשר הסיבתי-המשפטי תוכרע בדרך שונה בענפי משפט שונים. ... **אשר לחוקי הנכים – ובהם חוק התגמולים – גישת בית-המשפט היא, מאז-ומקדם, כי יש לפרשם ברוחב-לב ולא ביד קמוצה, מתוך רצון להיטיב עם הנכה ושלא להקפיד עמו.** חוקים אלה ייעודם הוא להיטיב עם הנכה – בענייננו: עם נכי צה"ל – להיטיב ולגמול טוב למי ששירתו את המדינה ונפגעו בעת שירותם ובקשר עם שירותם, ועל דרך זה יפורשו ויוֹחֵלו" (ההדגשות כאן ובהמשך - נוספו).

בשים לב לגישה זו, ראו בתי המשפט בפרשם את כוונת המחוקק לגלות יחס של רוחב לב לתביעות

<sup>2</sup> ראו גם חוק תגמולים לחיילים ולבני משפחותיהם (חבלה שלא בעת מילוי תפקיד), תשמ"ח – 1988; חוק המשטרה (נכים ונספים), תשמ"א – 1981; חוק שירות בתי הסוהר (נכים ונספים), תשמ"א – 1981; חוק שירות המדינה (גימלאות) [נוסח משולב], תשל"ל – 1970 וחוק משכן הכנסת, רחבתו ומשמר הכנסת, תשכ"ח – 1968.

<sup>3</sup> ראו סעיפים 30 ו-31 לחוק הנכים.

<sup>4</sup> ע"א 472/89 קצין התגמולים נ' רוט, פ"ד מה(5) 203; רע"א 187/83 רדושיצקי נגד קצין-התגמולים, פ"ד ל"ז(4) 361.

<sup>5</sup> דנ"א 5343/00 קצין התגמולים נ' אביאן, פ"ד נ(5) 732.

לפי חוק הנכים וליתן פרשנות המקילה עם הנכים בסוגיות מסוימות<sup>73</sup>. כפי שנראה להלן, דומה שלא בכדי בואר באשר לקשר הסיבתי הדרוש להכרה בנכות על פי חוק הנכים כי "בבחינת בקשה להכרה בפגימה, על קצין התגמולים לבחון קיומו של קשר סיבתי בין הפגימה לבין השירות הצבאי, וזוהי 'שאלה מעורבת שבמשפט ובעובדה, ולא דווקא המבחנים הנקוטים בידי רופאים הם הקובעים לעניין הקשר הסיבתי' י"ה.

להשלמת התמונה באשר לתהליך המוביל להכרה נציין כי לקצין התגמולים נתונה האפשרות להיוועץ במומחים רפואיים ו/או בוועדה רפואית אשר יחוו את דעתם באשר לקיומו של קשר סיבתי עובדתי בין השירות לנכות, אך סמכות ההכרעה בעניין זה נותרת בידי קצין התגמולים. לאחר שהנכה עובר את משוכת ההכרה, הוא יופנה לוועדה רפואית אשר תקבע את דרגת הנכות (אחוזי הנכות), בהתאם לקבוע בהוראות החוק והתקנות שהותקנו מכוחו<sup>74</sup>.

סקירה תמציתית זו, באשר לשלב ההכרה בנכה ובנכותו, מוליכה אותנו אל עבר ההליך שבו עוסקת חוות דעת הוועדה, דהיינו, השלב שבו מבקש נכה שפגימתו כבר הוכרה על ידי משרד הביטחון, הכרה נוספת במחלה חדשה אשר התפתחה כתוצאה מהנכות המקורית. כפי שנראה להלן, בעניין זה נתונה סמכות ההכרעה בידי הוועדה הרפואית ולא בידי קצין התגמולים והמבחנים להכרה בה שונים הם.

## **תקנה 9 - דין פגימה הנובעת באופן בלתי אמצעי מפגימה מוכרת**

### **לשון התקנה**

תקנה 9 לתקנות הנכים (מבחנים לקביעת דרגת נכות), ה'תש"ל – 1969 (להלן: התקנות או תקנות הנכים), שכותרתה "דין פגימה הנובעת באופן בלתי אמצעי מפגימה מוכרת", קובעת כדלקמן:

- "(א) הייתה פגימה מסוימת שהנכה נפגם בה, נובעת באופן בלתי אמצעי מפגימה מוכרת שנפגם בה אותו נכה, רואים אותה פגימה כפגימה מוכרת, אף אם איננה נובעת באופן בלתי אמצעי מחבלה, מחלה או החמרת מחלה שאירעו בזמן השירות עקב השירות.
- (ב) לצורך דיון בבקשתו של נכה לפי תקנת משנה (א), רשאי יושב ראש ועדה רפואית לדרוש מנכה אישור רפואי מתאים.
- (ג) הועדה הרפואית רשאית לקבוע שהקשר הסיבתי בין הפגימה החדשה לפגימה המקורית, שונה מן הקשר הסיבתי בין הפגימה הראשונית לשירות הצבאי".

מחוקק המשנה הגדיר בתקנה 1 לתקנות את המונחים הבאים, הרלוונטיים לענייננו:

- פגימה** - מחלה או ליקוי גופני או שכלי שנפגע בו אדם;
- פגימה מוסבת** - פגימה הנובעת מחבלה או מחלה שאירעו בזמן השירות עקב

<sup>73</sup> ראו סקירת הפסיקה העניפה בעניין **אביאן** ביחס לאופן בחינת הקשר הסיבתי בין השירות לבין התפרצותה של מחלה קונסטיטוציונלית וכן ביחס לקביעה כי הכרה בקשר הסיבתי מביאה לכך שרואים את המחלה כאילו נגרמה במלואה עקב השירות, וראו גם עניין **רוט** ורע"א 7796/20 פלוני נ' **משרד הביטחון** (פורסם בנבו, 25.4.2022). יודגש, כי ברוח זו נפסק אף כי בהתקיים שתי אסכולות רפואיות יש לבכר את זו התומכת בעמדת המבקש-הנכה - רע"א 2027/94 קליג' נ' **קצין התגמולים**, פ"ד נ(1) 529.

<sup>74</sup> רע"א 4857/20 **מדינת ישראל קצין התגמולים באגף השיקום, משרד הביטחון נ' פלוני** (פורסם בנבו, 22.11.2020).

<sup>75</sup> סעיף 10 לחוק הנכים.

השירותים<sup>17</sup>;

**פגימה מוחמרת** - פגימה הנובעת מהחמרת מחלה כשאותה החמרה אירעה בזמן

השירות עקב השירות;

**פגימה מוכרת** - פגימה מוסבת או פגיעה מוחמרת;

לשון התקנה מעלה שתי שאלות שאליהן יש להידרש. האחת, מהי אותה פגימה מסוימת המזכה בהכרה. השנייה, מה טיבו של הקשר הסיבתי הנדרש בין הפגימה המסוימת לפגימה המוכרת, המזכה בהכרה.

אשר לשאלה הראשונה, אנו למדים כי בהתאם לתקנה 9, פגימה היא מחלה או ליקוי גופני או שכלי הנובעת מחבלה או מחלה שאירעו בזמן השירות או בעטיו או החמרה של אחת מאלו, אך אין צורך כי היא עצמה תיגרם בזמן השירות או עקב השירות ודי להראות כי היא נובעת מפגימה שמקורה בזמן השירות ובעטיו. כפי שנפסק לעניין זה "המדובר איפוא כאילו על שני רבדים של מחלות: הראשונה הקשורה לשירות, והשנייה הצומחת מתוך המחלה הראשונה, אם כי אינה קשורה לשירות אלא למחלה הראשונה. כאן המקום להדגיש, שאין המדובר על החמרה של המחלה הראשונה, אלא, כאמור, על מחלה חדשה ונפרדת, אשר קשורה באופן בלתי אמצעי למחלה הראשונה"<sup>18</sup>.

כפי שנוכחנו להבין, השאלה השנייה בדבר טיב הקשר הסיבתי שבין הפגמות, היינו מה טיבו של הביטוי "באופן בלתי אמצעי", מורכבת יותר.

הוועדה מונתה, כאמור, על מנת לבחון את **הקשר הסיבתי הרפואי** שבין הפרעת דחק בטר חבלתית (PTSD) לבין מחלות שונות, תוך התבססות על מחקר ספרות שיטתי (Systematic Literature Review) בנושא זה ולגבש המלצות באשר להכרה **בקשר סיבתי רפואי** בין פוסט טראומה למחלות שונות שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה.

בהתאם לכך, התחקינו אחר פרשנות הביטוי "באופן בלתי אמצעי" הקבוע בתקנה 9, על מנת לברר האם קיימת חפיפה בינו לבין הביטוי "קשר סיבתי רפואי", שאותו נתבקשנו לבדוק. ככל שימצא כי קיימת זהות בין מושגים אלו נפנה לבחון מהם התנאים הנדרשים לשם קביעת קיומו של אותו קשר סיבתי רפואי בין PTSD לבין שבע המחלות אשר נבחרו על ידי הוועדה<sup>19</sup>, דהיינו, האם ניתן לקבוע ביחס למחלות אלו, **מבחינה עקרונית-כללית**, כי הן נובעות **באופן בלתי אמצעי** מהפרעת דחק בטר חבלתית<sup>20</sup>.

## תכלית החקיקה

טרם שנפנה לפרשנות התקנה, שומה עלינו לשוב ולהזכיר כי מטרתו של חוק הנכים (תגמולים ושיקום), התשי"ט – 1959, שמכוחו הותקנה תקנה 9 לתקנות "לבטא את חובתה הערכית והמוסרית המיוחדת של מדינת ישראל כלפי נכי צבא ההגנה לישראל (להלן – צה"ל) וכוחות הביטחון שעליהם חל החוק. במסגרת זו, קובע חוק הנכים את התנאים שבהתקיימם יוכר חייל משוחרר או חייל בשירות קבע כנכה

<sup>17</sup> נעיר, כי בעוד שהפגימה המוסבת, על פי הגדרתה, היא הפגימה המקורית שיש להכיר בה על ידי קצין התגמולים בשלב ההכרה הראשוני, נתקלנו, לא אחת, בשגגה שהשתרשה שלפיה הפגימה המסוימת, היא הפגימה הנוספת, מכונה בפסיקה ובפי העוסקים במלאכה במינוח פגימה מוסבת.

<sup>18</sup> ע"א 459/89 קצין התגמולים נ' צבי חריטון, פ"ד מה(5)374, 390.

<sup>19</sup> ראו לעניין אופן בחירת המחלות פרק ב' לחוות דעת זו.

<sup>20</sup> לדוקו, נקודת המוצא לבחינת הסוגייה היא שאין מחלוקת כי הנכה הוכר כלוקה בהפרעת דחק בטר חבלתית.

ואת זכותו של הנכה לשיקום, ובכלל זה טיפול רפואי ושיקום ואת זכותו לתגמולים ולזכויות נוספות המפורטות בחוק<sup>לא</sup>.

חרף הגישה הפרשנית המרחיבה, שעליה עמדנו לעיל, דומה כי כאשר עסקינן בשאלת ההכרה במחלה מסוימת (היא המחלה החדשה) ראה בית המשפט העליון, בפרשו את כוונת המחוקק להזהיר מפני ההשלכות העלולות לנבוע מהרחבת היריעה מעבר לנדרש ועמד על ההכרח בפירוש דווקני של חוק הנכים, וכך נפסק:

"טיעון מסוג זה אינו יכול לעמוד כנגד המגמה הברורה של המחוקק, לזכות בתגמול בגין נכות או חלק מנכות שהם כתוצאה מהשירות הצבאי דווקא. פירוש אשר יהיה בו כדי להיטיב עם נכים, אשר פגיעתם אינה נובעת מהשירות, יפגע בסופו של דבר, באלה שפגיעתם אכן נובעת מנשיאת הסיכון למען המדינה"<sup>לב</sup>.

ברוח זו פירטו אף בתי המשפט המחוזיים, בדונם בערעורים על החלטות הוועדות הרפואיות מכו תקנה 9<sup>לד</sup>, את החשש שלפיו פרשנות מרחיבה שתינתן להוראות החוק והתקנות עלולה, כאמור, דווקא לסכל את תכלית החקיקה ולפגוע בסופו של יום דווקא באלו הזכאים ליהנות הימנה:

"הקופה המיועדת לשיקום נכים הינה קופה מתוקצבת, שסכומה מוגבל. היא אמורה לתת מענה לנפגעי השירות הצבאי וזרועות הביטחון אשר לפגיעתם יש קשר מוכר לשירות הביטחוני, ואשר מסכנים את ביטחונם האישי בעבור המדינה. מסיבה זו, ועל מנת לאפשר למכלול הנכים הנפגעים עזרה במסגרת הקופה המתוקצבת מוגבלת העזרה אך ורק על פי הקבוע בחוק ובתקנות. ... המשמעות היא כי ברמה של מדיניות, החוק והתקנות מגבילים את מעגל המשתמשים בקופה המתוקצבת לשיקום הנכים."<sup>לד</sup>.

בהתאם, גם אותו "קשר בלתי אמצעי" פורש באופן דווקני, תוך ניסיון להסביר כי היעדר קשר גרימה ישיר בין הפגימה הנוספת לשירות הצבאי מחייב הצבת דרישה גבוהה יותר מבחינת הסיבתיות:

"אותה דרישה לקשר 'בלתי אמצעי' באה לסייג את ההרחבה שבבסיס ההכרה בנכות מוסבת. זו אינה נכות שנגרמה בשירות ועקב השירות אלא כפועל יוצא מאותה נכות וללא כל קשר לשירות. האפשרות להכרה בנכויות מוסבות באה להיטיב עם הנכים מקום שמעבר לפגיעה שנגרמה בשירות ועקב השירות, צעה בעיה נוספת. אלא שבמצבים אלו בחר מחוקק המשנה לסייג ולהעמיד דרישה שהיא גבוהה מן הדרישה לקשר סיבתי הרפואי המקובל לצורך הכרה בפגימה עקב השירות"<sup>לה</sup>.

## טיבו של הקשר הבלתי אמצעי

<sup>לא</sup> ראו הצ"ח הממשלה, חוברת 1114, עמ' 816 (1.2.2017).  
<sup>לב</sup> הלכת חריטון, עמ' 389. אשר לגישה המצדדת בפרשנות "ברוח לב ולא ביד קמוצה" בנוגע לפרשנות התוספת לתקנות הנכים (מבחנים לקביעת דרגת נכות), התש"ל – 1970 ראו: רע"א 5418-18 פלוני נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 31.12.2018).  
<sup>לג</sup> סעיף 12 לחוק הנכים.  
<sup>לד</sup> ע"ו (חי') 46023-04-15 מדינת ישראל משרד הבטחון קצין התגמולים נ' פלוני (פורסם בנבו, 14.7.2015); וראו גם ע"ו 41944-03-13 כהן נ' קצין התגמולים-משרד הבטחון-אגף השיקום (פורסם בנבו, 13.5.2013) עמ' 4 – 5.  
<sup>לה</sup> לה"ה ע"ו 23333-04-22 מ.ה.א. נ' קצין התגמולים, (טרם פורסם, ניתן ביום 3.1.2023).

בית המשפט העליון נדרש לשאלת טיבו של הקשר הבלתי אמצעי הקבוע בתקנה 9 תוך שהוא מתייחס לתכליתה של התקנה וללשונו, ופסק כדלקמן:

"תקנה 9 היא הוראה מהוראותיהן של תקנות הדנות במבחנים לקביעת דרגת נכות ... מבחנים לקביעת דרגת נכות הם נושא אשר יש להכריע בו לפי התקנות על-פי אמות מידה רפואיות. הוא הדין לגבי תקנה 9 כמבואר לעיל, אין לגבי תקנה 9 צורך לדון בקשר אל השירות אלא בקשר הרפואי בין הפגימה המוכרת לבין הפגימה החדשה המיתוספת עליה.

**קיומו של הקשר הבלתי אמצעי בין שתי הפגימות הוא שאלה רפואית מובהקת,** כי אין צורך לקבוע, אם הפגימה החדשה יכולה הייתה לנבוע מאירוע בזמן השירות ועקב השירות, אלא, למשל, אם המחלה החדשה היא תולדה של המחלה המוכרת הראשונית אשר נבעה מן השירות. שאלות שברפואה מקומן בוועדה רפואית. מעמדה של הפגימה הנוספת המתוארת, אחרי שהגורם הרפואי קובע את זיקתה הבלתי אמצעית לפגימה המוכרת, איננו נובע מקשר לשירות אלא מקשר לפגימה הקודמת, ורק האמור בתקנה 9 הנ"ל יוצר את הפיקציה, לפיה רואים את הפגימה הנוספת כפגימה מוכרת. לא למותר להוסיף, כי גם ההבחנה בין מחלה חדשה, קרי מחלה נוספת, לבין החמרתה של פגימה מוכרת מקורית, קרי המחלה הראשונה, היא שאלה שברפואה. ...

סוף דבר, על הקשר בין הפגימה המסוימת החדשה לבין הפגימה המוכרת מן הבחינה הרפואית תחליט הוועדה הרפואית.<sup>ל"ו</sup>

מאז פסק הדין בעניין **חריטן** אין עוד עוררין על כך שלעניין תקנה 9 יש לבדוק את הקשר הבלתי אמצעי בין המחלה המוסבת למחלה המוכרת **בקשר סיבתי רפואי גרידא<sup>ל"ז</sup>**. אך עדיין איך באמור לעיל כדי ללמדנו אודות **טיבו של קשר זה וכיצד יש לקבעו**. בהקשר זה, נפנה להגדרות שניתנו על ידי בתי המשפט המחוזיים. כך, בע"ו (חי') 15-04-2015-46023 הנ"ל נקבע כ- "קשר רפואי ישיר"<sup>ל"ח</sup>; בע"ו (תל אביב) 22638-02-23 י.פ. **נ' קצין התגמולים** בואר כי "המשמעות של המונח 'בלתי אמצעי' בהגדרת הקשר הסיבתי היא שהקשר יהיה **חזק וברור**"<sup>ל"ט</sup>; בעניין ע"ו 22-04-2023-23333 מ.ה.א. **נ' קצין התגמולים**<sup>מ</sup> ובע"ו 22-06-16816 מ.פ. **נ' קצין התגמולים**<sup>מא</sup> נפסק כי "כדי להכיר בנכות מוסבת נדרש **קשר סיבתי רפואי חזק יותר** מזה שנדרש לצורך הכרה בפגיעה שאירעה בשירות או כתוצאה מהשירות. הטעם לכך הוא שהנכה מבקש הכרה בנכות שלא נבעה מהשירות ויש בה כדי להוסיף על סה"כ הנכויות המוכרות שלו, על כל המשתמע מכך".

### **הוכחת קשר רפואי סיבתי – דרישה לקיומה של אסכולה רפואית**

סוגיה נוספת שעולה בענייננו, היא כיצד יש להוכיח את טיב קשר הגרימה, דהיינו את קיומו של אותו קשר חזק וברור המלמד כי הנכות המוסבת נובעת מהפגימה המוכרת.

<sup>ל"ו</sup> הלכת **חריטן**, עמ' 390. ראו גם רע"א 6534/14 פלוני נ' קצין התגמולים - משרד הביטחון (פורסם בנבו, 6.1.2015): "הקביעה בדבר 'פגימה מוסבת' היא במובהק קביעה רפואית"; רע"א 4034/14 פלוני נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 2014).  
<sup>ל"ז</sup> וראו את דברי כב' הנשיא ברק ברע"א 866/97 מצליח נ. קצין התגמולים (פורסם בנבו, 26.5.1997), שם נדחתה הטענה כי שאלת הנכות המוסבת כוללת בחינה משולבת של קשר סיבתי משפטי ורפואי ונקבעה, ברוח הלכת חריטן, כי השאלה היא שאלה רפואית בלבד, שצריכה להידון לפני הוועדה הרפואית. על הקשיים שהלכת חריטן מעוררת ראו ע"א 1195/93 **אשכול נ' קצין התגמולים** (פורסם בנבו, 3.3.1994).

<sup>ל"ח</sup> וראו לעניין הקשר הסיבתי הישיר גם ע"ו 21-02-26903 פלוני נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 3.11.2021).

<sup>ל"ט</sup> טרם פורסם, ניתן ביום 19.5.2024.

<sup>מ</sup> טרם פורסם, ניתן ביום 3.1.2023.

<sup>מא</sup> טרם פורסם, ניתן ביום 14.12.2022.

כפי שבואר על ידי "ועדת החקירה בעניין ההשלכות של פעילות צבאית בנחל הקישון ומימי הסביבה על בריאותם של חיילי צה"ל שהופעלו במקום" (להלן: ועדת שמגר)<sup>מב</sup>:

"ראיה ישירה וודאית בדבר קשר סיבתי בין סיבה או גורם מסוימים לבין התוצאה הבלעדית. ראיות כאלה - אשר הן חד-משמעיות ו-וודאיות ואשר אינן מותרות כל מקום לבחירה בין חלופות אפשריות או להעדפה ביניהן - הן נדירות".

דברים אלו יפים אף לענייננו. מחלות לא מותרות תרשים זרימה המצביע על רצף הסיבות, זו אחר זו, המוליכות אותנו מנקודת המוצא - היא הפגימה המקורית, אל נקודת הסיום - היא הפגימה המסוימת, הנוספת. יתר על כן, כפי שנראה להלן, למחלות שנבחרו על ידי הוועדה יש יותר מגורם סיכון אחד והן תולדה של גורמי סיכון מרובים.

בהיעדר ראיה ישירה, וודאית וחד-משמעית המצביעה על קשר הגרימה בין מחלה אחת לאחרת, פותחו בפסיקה כללים ראייתיים שנועדו לסייע בידי הגורמים המוסמכים להכריע בכגון דא. בהתאם, יכול קשר הגרימה להתבסס על ראיות שהן באופיין נסיבתיות. הוסיפה הפסיקה וקבעה, כי כוחן הראייתי של ראיות אלו מותנה בהיותן בבחינת אסכולה רפואית מוכרת.

בעניין קליג' נ' קצין התגמולים<sup>מג</sup> ניסה בית המשפט העליון לשרטט אימתי עמדה רפואית כלשהי הופכת לאסכולה, וכך נפסק:

"שאלה יפה היא, מתי דעה נעשית אסכולה. מסתמא, אין תשובה ברורה לשאלה זאת, כשם שאין תשובה ברורה לשאלה כמה כבשים עושות עדר. מצד אחד ברור כי אין צורך שדעה תזכה להסכמת הכול, ללא מחלוקת, כדי שתהווה אסכולה. אף אין צורך שדעה תהיה נתמכת בראיות המבססות אותה ברמה של קרוב לוודאי כדי לומר שהיא אסכולה. אך מן הצד השני, אין די בכך שיש מספר רופאים או חוקרים הדוגלים בדעה מסוימת, כדי לומר שדעתם מהווה אסכולה, ואף אין די בכך שדעתם באה לידי ביטוי בספרות הרפואית. כדי שדעה תגיע למעמד של אסכולה, צריך שהיא תהיה מקובלת כדעה מבוססת במרכזים רפואיים חשובים, או על דעת מומחים מוכרים בעולם, ואף תוצג כדעה מבוססת בספרי לימוד חדשים בעלי מעמד מקצועי מכובד. בדרך כלל דעה כזאת תהיה מבוססת על מחקרים מדעיים רציניים המצביעים באופן משכנע על תופעה, קשר או הסבר, להבדיל מהשערות ואפילו הן השערות סבירות שלא הופרכו על-ידי מחקרים".

לעניין הוכחת קיומו של קשר סיבתי בואר עוד כי:

"כדי שאסכולה רפואית תספיק לקביעת קשר סיבתי, אין די בכך שהיא תאמר כי קיימת אפשרות שנסיונות מסוימות יגרמו למחלה מסוימת או יחמירו אותה. לקביעת קשר סיבתי, כפי שנדרש על ידי החוק, צריך שהאסכולה תקבע כי 'מתקבל מאד על הדעת' שנסיונות כאלה יגרמו למחלה או יחמירו אותה".

במסגרת דיוני הוועדה שכללו שמיעת עמדתם של מומחים רבים מתחומים מגוונים, לצד עבודת המחקר שבוצעה, עלה כי סוגיה זו - קיומה או היעדרה של אסכולה רפואית המצדדת בקיומו של קשר סיבתי רפואי בין PTSD לבין מחלות נוספות, היא הניצבת בליבת הדיון. זאת משום שעיון בפרוטוקולים של

<sup>מב</sup> ועדת שמגר - חלק ראשון, עמ' 228.  
<sup>מג</sup> רע"א 2027/94, פ"ד נ(1) 529.

ועדות רפואיות אשר דנו בשאלת הקשר הסיבתי האמור, העלה כי חלק הארי של הדיונים הסתיימו בדחיית בקשתו של הנכה להכרה במחלתו הנוספת. **ההנמקה המרכזית, וברוב המקרים אף היחידה, לדחיית הבקשות הייתה היעדר אסכולה רפואית המבססת קשר סיבתי רפואי זה**<sup>מ</sup>. הפסיקה אומנם הכירה בכך שבמקרה שבו קיימות שתי אסכולות רפואיות מבוססות, החלוקות בשאלת קשר הגרימה, על בית המשפט להעדיף את האסכולה הרפואית המיטיבה עם התובע, זאת בשל התכלית המטיבה של חוק הנכים עם מי שנושא בסיכון מיוחד למען המדינה<sup>מ</sup>, אך קביעה השוללת קיומה של אסכולה לחלוטין אינה יכולה מטבע הדברים לסייע לנכה<sup>מ</sup>.

ודוק, יש לחדד, כי הצגת אסכולה רפואית מוכרת היא בבחינת כלי עזר ראייתי המסייע בקביעת קשר הגרימה הנדרש, אך אין היא משמשת הוכחה נחרצת, לכאן או לכאן, לקיומו של הקשר הסיבתי. על פי הפסיקה, גם אם נשללה קיומה של אסכולה רפואית שומה על הוועדה הרפואית לקיים דיון בשאלת הקשר הסיבתי במקרה הספציפי שבפניה<sup>מ</sup> ולהתמודד בהנמקה עם מלוא המידע הרפואי שהועבר לעיונה<sup>מ</sup>.

בע"א 1639/01 **קיבוץ מעיין צבי ואח' נ' קרישוב ואח'מ**<sup>מ</sup> נחלקו שופטי בית המשפט העליון בשאלת היקפם וטיבם של המקרים שבהם יסיק בית המשפט קיומו של קשר סיבתי בהיעדרן של ראיות מדעיות מבוססות ומוכרות בקהילה המדעית. ברוב דעות נפסק כי על-אף שאין בנמצא מחקר מדעי-רפואי מקובל התומך באופן חד-משמעי בקשר גרימה בין חשיפה ממושכת לאסבסט לבין מחלת הלימפומה שבה לקה התובע, עלה בידיו להוכיח קשר סיבתי עובדתי, על דרך של הסקת מסקנה משפטית באמצעות מודל אינדוקטיבי המגלם את ניסיון החיים והשכל הישר, דהיינו על פי מבחן המשלב רפואה ומשפט.

בעניין **קרישוב** התקיים דיון נרחב באשר להבחנה שבין רף ההוכחה שבדיני הנזיקין (קשר סיבת משפטי) לבין רף ההוכחה המדעי (קשר סיבתי רפואי). נביא מספר התייחסויות, מתוך דעת הרוב, לסוגיית הפער ברף ההוכחה שבין המבחן המשפטי למבחן הרפואי:

"על בית-המשפט להביא בחשבון את ההבדל המהותי שבין אופן הוכחת תביעות במשפט האזרחי, הדורשת רמת ודאות שהיא מעבר ל-50% בלבד, לבין רמת הוודאות הנדרשת לצורך קביעת עובדות בעולם המדע, שם הוכחה ברמת הסתברות של 51% אינה נחשבת כהוכחה כלל. לשם כך על בית-המשפט לדלות מעדויות המומחים המדעיים, שעולם מושגיהם ורמות ההוכחה שאליהן הם רגילים שונים בתכלית, את התשובה לשאלה המשפטית (השונה) של עמידה ברף מאזן ההסתברויות.

<sup>מ</sup> דומה, שהליך ערעור לבית המשפט לא היה בו כדי לרפא סוגייה זו משום שבהתאם לסעיף 12א(א) לחוק הנכים: "חייל משוחרר או חייל בשירות קבע וכן קצין תגמולים רשאים לערער על החלטת ועדה רפואית עליונה לפני בית המשפט המחוזי, בנקודה משפטית בלבד", בעוד ששאלת הקשר הסיבתי הרפואי נעוץ כולו בתחום הרפואה/המדע.

<sup>מ</sup> הלכת קליג' לעיל; ע"א 6274/92 רזי נ' קצין התגמולים, פ"ד מח(3)326;

<sup>מ</sup> לדוגמה: ראו דיון בשאלה זו בע"ו 1912-03-17 פלוני נ' קצין התגמולים (טרם פורסם, 1.6.2017) ורע"א 4856/17 פלוני נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 22.10.2017).

<sup>מ</sup> ע"ו (חי') 46023-04-15 קצין התגמולים נ' פלוני (פורסם בנבו, 14.7.2015); ע"ו (תל אביב-יפו) 44885-12-13 בלנרו נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 28.8.2014).

<sup>מ</sup> ע"א 1195/93 אשכול נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 3.3.1994).

<sup>מ</sup> פ"ד נח 5, 215 (2.6.2004); וראו גם דנ"א 5707/04 מדינת ישראל נ' קרישוב, פורסם בנבו, 1.2.2005.

... דרגות ההוכחה הנדרשות לביסוס מחקרים רפואיים שונות מדרגות ההוכחה הנדרשות במשפט, וכאמור, ודאי ששונות הן מדרגת ההוכחה הנדרשת במשפט האזרחי.

... אכן, העקרונות המשקפים את הגישה האינדוקטיבית יושמו בשורה של פסקי-דין, שבהם נדרש בית-המשפט לקבוע קשר סיבתי בעניינים רפואיים מתוך הכרה בכך שהיעדר מחקרים מדעיים מתאימים אין בו כדי להכריע את גורלה של התביעה".

ניתן להיווכח בפער שבין דרכי ההוכחה, המשפטית והמדעית, גם במסקנות ועדת שמגר. יושב ראש הוועדה, נשיא בית-המשפט העליון בדימוס, השופט שמגר, קבע שעל יסוד שיקולי היגיון ואינדוקציה יש להגיע למסקנה כי קיים קשר סיבתי בין הצלילה במי הקישון המזוהמים לבין מחלת הסרטן שבה חלו החיילים<sup>1</sup>. לדידו, הקשר הסיבתי המשפטי מונחה על ידי **היגיון, ניסיון חיים והסתברות**, הבנויים על התשתית של חוות הדעת הרפואיות ומידת ההוכחה הנדרשת היא זו של הטיית הכף של מאזן ההסתברות. אך עמדתו נותרה בדעת מיעוט אל מול דעתם החולקת של רוב חברי הוועדה, פרופ' מאיר וילצ'יק וד"ר גדי רנרט, שהגיעו למסקנה שונה בהתבסס על כללי ההוכחה המדעיים, דהיינו שמבחינה מדעית לא הוכח שזיהום הקישון גרם לתחלואה עודפת בסרטן, בעלת מובהקות סטטיסטית<sup>2</sup>.

בהקשר זה, ראינו להזכיר, כי מדע הרפואה מתפתח ומתעדכן כל העת<sup>3</sup>. הפועל היוצא מכך הוא שגם לגבי מחלות שהידע הרפואי לגביהן לא רב, ניתן להוכיח קשר סיבתי במגבלות הקיימות, כאשר דרגת הודאות בהוכחה היא יחסית לכמות הידע הידוע בעולם הרפואה. כידוע, אין צורך בדרגת הוכחה של "מעל לכל ספק" אלא שבמקרים אלו ניתן להסתפק במידת הודאות הנדרשת בהליך משפטי-אזרחי דהיינו "מתקבל מאוד על הדעת".

כפי שהראינו לעיל, בעוד שקצין התגמולים מחליט אם יש להכיר בפגימה כנכות מוכרת על פי חוק הנכים תוך בחינת קיומו של קשר סיבתי בין הפגימה לשירות הצבאי במבחן משולב של משפט ועובדה<sup>4</sup>, שבמסגרתו הוא יכול להסתמך גם על ניסיון החיים, היגיון ושכל ישר, מסורה ההכרה בפגימה המסוימת (החדשה) לוועדה הרפואית על סמך היבטים רפואיים בלבד. משכך, ועל אף שאין לכחד בחשיבותם של היבטי מדיניות ערכיים ומוסריים, הקפידה הוועדה בממצאיה ובמסקנותיה, שיפורטו להלן, להלך בנתיב הקבוע בתקנה 9 והפרשנות שניתנה לה ולבסס את קביעותיה על מדע הרפואה.

<sup>1</sup> דוח הוועדה (חלק שני, תשס"ג), בעמ' 607.

<sup>2</sup> (שם, בעמ' 608).

<sup>3</sup> ראו למשל: ע"א 1195/93 **אשכול נ' קצין התגמולים** (פורסם בנבו, 3.3.1994) על הכרה מאוחרת בהתפתחותה של נזירות הרדיפה (תסמונת השואה) וע"נ (ב"ש) 68/96 **מאיר נ' קצין התגמולים** (פורסם בנבו, 23.7.2002) על חוסר האפשרות להכיר בפיברומיאלגיה כנובעת מ PTSD בפדוי מהשבי הירדני ב- 1948, משהתסמונת לא היתה ידועה בשעתו בעולם הרפואה והופיעה לראשונה, בספרי הלימוד, בשנת 1975.

<sup>4</sup> רע"א 4857/20 **מדינת ישראל קצין התגמולים באגף השיקום, משרד הביטחון נ' פלוני** פורסם בנבו, 22.11.2020.

## פרק ה' - הפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD)

### הגדרה

הפרעת דחק פוסט-טראומטית (Post Traumatic Stress Disorder, PTSD) היא מצב נפשי המתפתח בעקבות חשיפה לאירועים טראומטיים, כגון מלחמות, תאונות, תקיפה מינית או אסונות טבע. ההפרעה מאופיינת בתסמינים חודרניים, הימנעות, שינויים בקוגניציה ומצב רוח ועוררות יתר, המשפיעים על התפקוד היומיומי של הלוקים בה<sup>1</sup>. בנוסף להשפעות הנפשיות, מחקרים מצביעים על קשר בין PTSD למחלות גופניות שונות, עם שכיחות גבוהה של תחלואה נלווית<sup>2,3</sup>.

### גורמי סיכון להתפתחות PTSD

ישנם מספר גורמי סיכון המגבירים את הסיכוי להתפתחות PTSD לאחר חשיפה לאירוע טראומטי:

- גורמים טרום-טראומטיים:
  - מגדר: נשים נמצאות בסיכון גבוה יותר לפתח PTSD<sup>4-6</sup>;
  - היסטוריה של הפרעות נפשיות קודמות, במיוחד חרדה ודיכאון<sup>5</sup>;
  - חשיפה קודמת לטראומה, במיוחד בילדות<sup>6</sup>;
  - קוגניציות שליליות לפני הטראומה (כגון תפיסת העולם כמסוכן או תפיסה עצמית שלילית)<sup>7</sup>.
- גורמים פרי-טראומטיים:
  - חומרת האירוע הטראומטי<sup>8,9</sup>;
  - תפיסת איום לחיים במהלך האירוע הטראומטי<sup>10</sup>;
  - דיסוציאציה במהלך האירוע<sup>11</sup>.
- גורמים פוסט-טראומטיים:
  - חוסר תמיכה חברתית לאחר האירוע<sup>12</sup>;
  - אירועי חיים שליליים נוספים לאחר הטראומה<sup>11</sup>;
  - אסטרטגיות התמודדות לא אדפטיביות<sup>7</sup>.

### אבחון PTSD

אבחון PTSD מתבצע בהתאם לקריטריונים של DSM-5 (ספר האבחנות של הארגון הפסיכיאטרי האמריקאי)<sup>1</sup> וכולל:

- חשיפה לאירוע טראומטי - השתתפות ישירה, עדות לאירוע, או ידיעה על אירוע טראומטי שקרה לקרוב משפחה או חבר.
- תסמינים חודרניים (לפחות אחד) - זיכרונות חודרניים, סיוטים, פלאשבקים, או מצוקה נפשית ופיזית בתגובה לגירויים המזכירים את האירוע.
- הימנעות (לפחות אחד) - הימנעות ממחשבות, רגשות, אנשים, מקומות או פעילויות המזכירים את הטראומה.
- שינויים שליליים בקוגניציה ומצב רוח (לפחות שניים) - קושי לזכור היבטים מהאירוע, אמונות שליליות על העצמי או העולם, האשמה עצמית או האשמת אחרים, ירידה בעניין בפעילויות, תחושת ניתוק מאחרים, או חוסר יכולת לחוות רגשות חיוביים.
- עוררות יתר (לפחות שניים) - עצבנות, התנהגות פזיזה, דריכות יתר, תגובות בהלה מוגזמות, קשיי ריכוז או הפרעות שינה.

התסמינים חייבים להימשך יותר מחודש ולגרום לפגיעה משמעותית בתפקוד החברתי, התעסוקתי או תחומים חשובים אחרים<sup>1</sup>. שכיחות התחלואה הנלווית הפסיכיאטרית בקרב אנשים עם PTSD גבוהה. מחקרים מצביעים על כך שכ-50% מהלוקים ב-PTSD סובלים גם מהפרעות חרדה נוספות או דיכאון<sup>5</sup>.

### חומרת PTSD והשפעתה על מהלך המחלה

חומרת PTSD מהווה גורם משמעותי המשפיע על מהלך ההפרעה, התגובה לטיפול והפרוגנוזה<sup>13</sup>:

#### 1. דרגות חומרה:

- PTSD קלה: מספר מינימלי של תסמינים, פגיעה מינורית בתפקוד;

- PTSD בינונית: תסמינים משמעותיים עם פגיעה מתונה בתפקוד;

- PTSD חמורה: תסמינים רבים ועוצמתיים עם פגיעה ניכרת בתפקוד<sup>4,13</sup>.

#### 2. השפעת החומרה על מהלך המחלה:

- במקרים קלים, ייתכן שיפור ספונטני לאורך זמן ללא התערבות מקצועית<sup>13</sup>;

- במקרים בינוניים עד חמורים, ללא טיפול, התסמינים עלולים להפוך לכרוניים ולהימשך שנים רבות<sup>4</sup>;

- חומרה גבוהה מנבאת סיכון מוגבר לתחלואה נלווית פסיכיאטרית וגופנית<sup>2,3</sup>.

#### 3. מהלך מחלה אופייני:

- **שלב אקוטי:** בחודשים הראשונים לאחר הטראומה, עם תסמינים עוצמתיים<sup>11</sup>;

- **שלב הסתגלות:** 3-12 חודשים, עם שיפור אפשרי בחלק מהתסמינים<sup>7,11</sup>;

- **שלב כרוני:** מעל שנה, כאשר התסמינים נוטים להתייצב אך עדיין משפיעים משמעותית על

התפקוד<sup>4</sup>.

### השפעות של PTSD על הבריאות הפיזית והנפשית

PTSD אינה מוגבלת להשפעות נפשיות בלבד; היא קשורה גם למגוון רחב של בעיות בריאות פיזיות. מחקרים מצאו כי אנשים עם PTSD נמצאים בסיכון מוגבר למחלות קרדיווסקולריות, יתר לחץ דם, סוכרת, מחלות אוטואימוניות, תסמונת המעי הרגיז, אסתמה, ומחלות זיהומיות<sup>2,3,14</sup>. בנוסף, ישנה שכיחות גבוהה יותר של כאבים כרוניים, כגון כאבי ראש, כאבי גב וכאבי מפרקים, בקרב הלוקים ב-PTSD<sup>2</sup>.

### השפעה על אורח החיים

המתמודדים עם PTSD נמצאים בסיכון מוגבר לפתח התמכרויות והרגלים המזיקים לבריאותם, כגון עישון סיגריות ואורח חיים יושבני<sup>15,16</sup>. בנוסף, הם עלולים להפגין היענות נמוכה למעקב רפואי ולהיות בסיכון מוגבר להשמנת יתר<sup>15-22</sup>.

### ירידה בתוחלת החיים

מחקרים אפידמיולוגיים הראו כי PTSD מקושרת לירידה משמעותית בתוחלת החיים<sup>23</sup>:

- מחקר אורך שעקב אחר ותיקי צבא ארה"ב במשך 30 שנה הראה כי אלו שסבלו מ-PTSD הציגו שיעורי תמותה גבוהים ב-40% בהשוואה לקבוצת הביקורת<sup>23</sup>.

- הסיבות העיקריות לעלייה בשיעורי התמותה כוללות מחלות קרדיווסקולריות, סוכרת, מחלות כבד, וסיכון מוגבר להתאבדות<sup>23,24</sup>.

- קיים קשר ישיר בין חומרת ה-PTSD לבין הסיכון לתמותה מוקדמת, כאשר תסמינים חמורים יותר מנבאים ירידה גדולה יותר בתוחלת החיים<sup>23</sup>.

### הקשר בין חומרת PTSD למחלות נלוות

חומרת התסמינים של PTSD משפיעה באופן ישיר על הסיכון ועל חומרת המחלות הנלוות<sup>2,24</sup>:

#### 1. מחלות קרדיווסקולריות:

- מטא-אנליזה הראתה כי מטופלים עם PTSD חמורה נמצאים בסיכון גבוה פי 3 למחלות לב וכלי דם בהשוואה למטופלים עם PTSD קלה<sup>2,24</sup>;
- התסמינים של עוררות יתר (כגון דריכות מוגברת והפרעות שינה) מהווים את הגורם המנבא החזק ביותר למחלות קרדיווסקולריות<sup>24</sup>.
- 2. מחלות מטבוליות:
  - PTSD חמורה מקושרת לסיכון מוגבר פי 2 לסוכרת בהשוואה ל-PTSD מתונה<sup>2</sup>;
  - חשיפה ממושכת לקורטיזול בלתי מאוזן (הנפוץ יותר ב-PTSD חמורה) מגבירה את הסיכון לתנגודת לאינסולין והשמנה<sup>25</sup>.
- 3. מחלות אוטואימוניות ודלקתיות:
  - ככל שחומרת ה-PTSD עולה, כך עולות רמות הסמנים הדלקתיים בדם, כגון IL-6 ו-TNF- $\alpha$ <sup>26,27</sup>;
  - PTSD חמורה מקושרת לסיכון מוגבר פי 2.5 למחלות אוטואימוניות בהשוואה ל-PTSD קלה<sup>27,28</sup>.
- 4. תחלואה נפשית נלווית:
  - קיים קשר לינארי בין חומרת PTSD לשכיחות של דיכאון מג'ורי, הפרעות חרדה ושימוש בחומרים ממכרים<sup>5</sup>;
  - מטופלים עם PTSD חמורה מציגים שיעורי תחלואה נפשית נלווית של עד 80%, לעומת כ-30% במקרים קלים<sup>5</sup>.

### מנגנונים המקשרים בין PTSD למחלות גופניות

- הקשר בין PTSD למחלות גופניות עשוי להיות מוסבר באמצעות מספר מנגנונים<sup>29</sup>:
1. שינויים פיזיולוגיים: PTSD קשורה להפעלה כרונית של מערכת העצבים הסימפתטית, מה שמוביל לעלייה ברמות הורמונים כגון אדרנלין ונוראדרנלין<sup>30,31</sup>. עלייה זו גורמת לשינויים פיזיולוגיים, כולל עלייה בקצב הלב ולחץ הדם. בנוסף, PTSD משפיעה על ציר ההיפותלמוס-היפופיזה-אדרנל (HPA) המתבטאת ברמות קורטיזול לא תקינות, מה שעשוי להשפיע על המערכת החיסונית ולהגביר את הסיכון למחלות דלקתיות ואוטואימוניות<sup>31,32</sup>. ממצאים אלו מדגישים את החשיבות בהבנת המנגנונים הפיזיולוגיים שבאמצעותם PTSD משפיעה על הבריאות הפיזית, במיוחד בהקשר של מחלות קרדיווסקולריות ומחלות דלקתיות<sup>24,29</sup>.
  2. דלקת כרונית: מחקרים מצאו רמות מוגברות של ציטוקינים פרו-דלקתיים בקרב אנשים עם PTSD, מה שמעיד על מצב דלקתי כרוני<sup>26,28,34</sup>. דלקת כרונית זו עשויה לתרום להתפתחות מחלות קרדיווסקולריות, סוכרת ומחלות אוטואימוניות<sup>27</sup>.
  3. הפעלת יתר של המערכת האימונולוגית: PTSD נקשרת לשינויים בתפקוד מערכת החיסון, כולל פעילות יתר של ציטוקינים דלקתיים וירידה בתפקוד חיסוני אדפטיבי<sup>35,36</sup>. מחקרים הראו כי אנשים עם PTSD מציגים עלייה ברמות TNF- $\alpha$ , IL-6 וציטוקינים אחרים, אשר עשויים לתרום להתפתחות מחלות כרוניות דלקתיות ומצבים אוטואימוניים<sup>26,28</sup>.
  4. שינויים גנטיים ואפיגנטיים: PTSD עשויה להיות קשורה לשינויים בביטוי גנים הקשורים לתגובת דחק, למערכת החיסונית ולתהליכים דלקתיים, מה שעשוי להשפיע על הסיכון למחלות גופניות<sup>13,36</sup>.

### הקשר בין דחק, PTSD והחלמה

- מחקרים עדכניים מצביעים על הקשר המורכב בין דחק כרוני, PTSD ותהליכי החלמה<sup>29,37</sup>:
1. מעגל הדחק והחמרת התסמינים:
    - דחק כרוני מגביר את חומרת תסמיני PTSD, מה שמוביל ליותר דחק, ויוצר מעגל שלילי<sup>25,37</sup>;
    - הפעלה ממושכת של מערכות הדחק (דרך ציר HPA) מפחיתה את יכולת המוח להסתגל ולהחלים מטראומה<sup>25,32</sup>.
  2. השפעת הדחק על האפקטיביות של טיפולים:
    - דחק מתמשך מפחית את האפקטיביות של טיפולים פסיכולוגיים ופרמקולוגיים ב-PTSD<sup>13,29</sup>;

- הפחתת דחק מהווה מרכיב חיוני בתוכניות טיפול יעילות ב-PTSD<sup>38-40</sup>.
3. התערבויות המבוססות על הפחתת דחק:
- פעילות גופנית נמצאה יעילה בהפחתת תסמיני PTSD, חלקית דרך הסדרת מערכות הדחק הפיזיולוגיות<sup>38,39</sup>;
  - התערבויות המבוססות על גוף ותנועה הראו יעילות בהפחתת תסמיני PTSD ושיפור ההחלמה<sup>40</sup>;
  - שילוב של טיפול פסיכולוגי עם אסטרטגיות להפחתת דחק (כגון מיינדפולנס וטכניקות הרפיה) מגביר את סיכויי ההחלמה מ-PTSD<sup>39,40</sup>.

## פרק ו' - איך בוחנים קשר סיבתי - רפואי? <sup>יד</sup>

סיבתיות היא אחד המונחים המורכבים והשנויים במחלוקת מאז ראשית המדע. פילוסופים רבים, מאז אריסטו, התייחסו למושג הסיבתיות. למושג הסיבתיות משמעויות רבות, החל מהשפה היום יומית ועד לתחומי מדע שונים, לרבות בתחום המשפטי.

ניתן לומר שסיבתיות היא מושג המתייחס ליחסים של גרימה בהם מאורע אחד, תופעה, תהליך או אובייקט (הסיבה), תורמים (באופן מלא או חלקי) להתרחשות מאורע אחר, תופעה, תהליך או אובייקט (התוצאה). עקרונית, לתוצאה יכולות להיות סיבות רבות. באופן דומה, התוצאה עצמה יכולה להיות גורם או סיבה לתוצאות אחרות.

בפועל, גם בהקשר הרפואי נושא הסיבתיות הוא עניין מורכב. הקשר בין חשיפה לגורמי סיכון לבין תחלואה מכיל בתוכו היבטים פיזיים ביולוגיים, המבוססים על מחקרים מעבדתיים שונים אשר מנסים להבין מנגנונים המכונים פתו-פיזיולוגים, החל מהרמה הגנטית, הרמה התאית ועד למערכות שונות (כגון מערכת החיסון, הורמונים ועוד). כיום ידוע כי גם היבטים נפשיים, כגון דחק, משפיעים באופן מורכב על המנגנונים האלו, החל מהרמה הגנטית ועד למערכות פיזיולוגיות שונות אשר נמצאות בקשרי גומלין. בעשורים האחרונים הצטברו תוצאות של מחקרים רבים אשר מוסיפות למורכבות של הבנת הגורמים התורמים לחולי ובריאות, ברמה הסביבתית, הן הפיזית והן החברתית, ברמת הפרט והקהילה. חשיפה של פרטים שונים לגורמי תחלואה, בהיותם חיים בסביבה פיזית וחברתית שונה, יכולה להביא לתוצאות שונות. הבנה זאת מאוד חשובה, שכן כיום אנו יודעים שהרוב המוחלט של מצבי חולי ובריאות מתקיימים בתוך מערכת מורכבת של השפעות גומלין. למרות הבנה זאת, הסיבתיות, כפי שבדרך כלל נתפשת ברמת השיח היום יומי, גם בקרב אנשי מדע, היא פשטנית הרבה יותר. חשיבה מונו-קאוזלית (סיבה אחת – תוצאה אחת) כדוגמת הכדור פגע בחלון שנשבר, או בתחום הרפואי, גן אחד או חיידק אחד גורמים למחלה מסוימת, מתקיימת באופן תדיר, כאשר התפיסה הפשטנית הזאת חודרת הן לשיח המדעי והן לשיח המשפטי. בהתייחסותנו לקשר סיבתי רפואי, המצב מורכב אף יותר שכן ישנו הבדל בין דיון ברמת הפרט לבין דיון ברמת האוכלוסייה. ברמת האוכלוסייה מדעי האפידמיולוגיה והביו-סטטיסטיקה מנסים להבין תופעות ומדדי קשר שונים באמצעות נתונים של תצפית בעולם, להבדיל ממחקר מבוקר במעבדה או במחקר קליני, שכן לרוב איננו יכולים מבחינה אתית לחשוף אנשים לגורמי סיכון באופן מבוקר.

### הקריטריונים של ברדפורד היל

בבירור הקשר הסיבתי בין היארעות מחלה וגורם סיכון מקובל להשתמש בקווים המנחים ("הקריטריונים") של ברדפורד היל<sup>יד</sup>. הקריטריונים של ברדפורד היל הם תשעה עקרונות או נקודות

---

<sup>יד</sup> הדיון על סיבתיות ברפואה מתקיים מאות שנים. אנו רוצים להודות לפרופ' שי לין וד"ר אור דואק על הדיון המעמיק והחומרים ששלחו לנו. מאמר יסוד בנושא נכתב על ידי שני אפידמיולוגים מובילים:

Kenneth J. Rothman and Sander Greenland: Causation and Causal Inference in Epidemiology  
American Journal of Public Health 95, S144\_S150, <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>

<sup>יב</sup> להלן המאמר המקורי שסכם את הרצאתו של ברדפורד היל, מאד נכתבו עשרות מאמרים אשר דנו בקריטריונים, או כפי שאנו מעדיפים לקרוא להם: קווים מנחים:

Hill, Austin Bradford (1965). "The Environment and Disease: Association or Causation?". *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 58 (5): 295–300. doi:10.1177/003591576505800503. PMC 1898525. PMID 14283879

למרות הביקורות הרבות כנגד ברדפורד היל, עדיין ממשיכים להשתמש בקווים המנחים שהתווה תוך התאמה לשיטות מחקריות חדשות. ראו גם:

מבט על הקשר שבין מתאם לסיבתיות. העקרונות הוצגו על ידי הסטטיסטיקאי הבריטי אוסטין ברדפורד היל בשנת 1965 בנאום שנשא בפני עמיתי החברה המלכותית לרפואה. במרוצת הזמן הפכו נקודות המבט האלה לרשימת קריטריונים לביסוס קשר סיבתי בין גורם אפשרי ואפקט נצפה. חשוב לזכור שברדפורד היל התייחס לקשר שבין עישון לסרטן ריאה, מקרה מסובך גם הוא, אבל יחסית יותר פשוט למחקר ולהבנה. ברדפורד היל בעצמו נמנע מלהגדיר את המונחים סיבתיות או אפקט סיבתי והתייחס לשאלה של עד כמה ניתן להשתמש במתאם שנמצא במחקרים בין חשיפה לתוצאה בריאותית, במקרה שהוא דן בו, דהיינו בין עישון לסרטן ריאות.

מאז שברדפורד היל הרצה על הנושא, הוא המשיך לפרסם את הקריטריונים ולדייקם. הקווים המנחים הפכו לאחד הכלים הבסיסיים לבירור מדעי של חשד לעודף תחלואה בקבוצה שנחשפה לחומרים שאיננו יודעים אם היו מסרטנים ודאיים אם לאו. ההידרשות לקווים המנחים של ברדפורד היל נעשית בעיקר על ידי אנשי מדע המנסים לגלות קשר סיבתי חדש, וגם אז יש להיעזר בהם בזהירות בשל מגבלותיהם. למעשה, מתוך הקריטריונים שיפורטו להלן, רק הנושא של קדימה בזמן הוא הכרחי שכן ברור שאם חשיפה מסוימת קרתה לאחר שפרצה המחלה, החשיפה איננה הגורם לתחלואה. מצד שני, קדימה בזמן איננה מספיקה כדי להוכיח סיבתיות. הדיון בקשר שהופרך בין חיסונים לתחלואה באוטיזם היא דוגמה ידועה לכך, חיסונים ניתנים החל מהינקות, אם ישנה הופעה של אוטיזם היא תתרחש לאחר מתן החיסונים. למרות שבמחקרים רבים הופרך הקשר ולא נמצא סיכון יתר לאוטיזם בקרב ילדים שקיבלו חיסונים לעומת כאלו שלא קיבלו, ואף שנמצא במאמר שנכתב בנושא שזויפו בו נתונים וכי הוא נתמך על ידי עורכי דין שעוסקים בתביעות כנגד חברות חיסונים, עדיין הורים לא מעטים ממשיכים להאמין בקשר הסיבתי, ולשיטתם ילדם חוסן ואז חלה באוטיזם.<sup>13</sup>

נושא הזמן בבחינת הקשר האפידמיולוגי מורכב אף יותר. מעבר לשאלה של קדימה בזמן של גורם החשיפה, ייתכן שחשיפה לאחר שהתחלואה החלה תביא להחמרה בתחלואה. כמו כן, לא תמיד ברור כמה זמן צריך לחלוף מאז החשיפה ועד להופעת המחלה. לגבי מחלות זיהומיות נהוג לדבר על תקופת דגירה, למשל אדם שנחשף לוורוס הקורונה, בהתאם לזן שנחשף אליו, יחלה לאחר תקופה דגירה. מקובל כי אצל 50% מכל מי שנדבקו בנגיף והם תסמיניים (סימפטומטיים) יופיעו התסמינים בתוך 4 ימים (הטווח: 2 עד 7 ימים). במחלות זיהומיות, כמו מחלת השחפת או זיבה, תקופת הדגירה יכולה להיות ארוכה באופן משמעותי ולהימשך שבועות ואף חודשים. גם לגבי PTSD ניתן לדבר על מעין תקופת דגירה עד להופעת המחלה, ולאחר מכן תקופת דגירה עד להופעה של סימנים ותחלואה פיזית. תקופה זו יכולה להיות שונה באופן משמעותי בין אנשים שונים, על פי מאפיינים אישיים כמו גנטיקה, חוסן ועוד.

קיימת ספרות עשירה המבהירה את השימוש בקווים המנחים של ברדפורד היל ומציעה ביקורת וחדושים, הן בניסוח הקווים המנחים עצמם והן בשימוש בהם.<sup>14</sup> כיום, בקרב הקהילייה המדעית אמנם עדיין נעשה שימוש ב"קריטריונים" של ברדפורד היל אך יותר כקווים מנחים כלליים בלבד, כיוון שאינם יכולים לזהות סיבות מספיקות לתחלואה. מקובל שאם מתקיימים חלק מהקווים המנחים שיפורטו להלן, יש סבירות גבוהה יותר שאמנם קיים קשר סיבתי בין גורם כלשהו בסביבה להופעת מחלה בקבוצה,

Schünemann H, Hill S, Guyatt G; et al. (2011). "The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation". *Journal of Epidemiology & Community Health*. 65 (5): 392–95. doi:10.1136/jech.2010.119933. PMID 20947872. S2CID 206990828

<sup>13</sup> על הפרכת הקשר שבין חיסונים לאוטיזם וכיצד מתנגדי חסונים מטעים את הציבור, ראו:

Rodriguez, N.J. (2024). Anti-vaxxers: Wakefield and the Autism Scare. In: Berube, D.M. (eds) *Pandemic Resilience. Risk, Systems and Decisions*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-74062-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-031-74062-6_6)

<sup>14</sup> ראו למשל:

Cogliano et al. The Science and Practice of Carcinogen Identification and Evaluation, *Environmental Health Perspectives* 2004 <https://doi.org/10.1289/ehp.6950>

אך היעדרם אינו שולל קשר סיבתי וקיומם אינו מאשר קשר סיבתי אצל יחיד או יחידים. ככל שקיימים יותר קווים מנחים כך אפשר לטעון ביתר שאת כי הקשר שנמצא בין א' ל-ב' הוא סיבתי.

חשוב להדגיש כי קיימת גם סכנה הפוכה של מחקר אינסופי. הטלת ספק זו נעשית באופן תדיר על ידי גורמים אינטרסנטיים שונים, לדוגמה: תעשיית הטבק, תעשיית מזון מתועש או תעשייה מזהמת, כדי להימנע מאחריות. בדרך כלל אין צורך במחקר אפידימיולוגי חדש לבירור עודף תחלואה כשהדברים מגיעים לדיון אצל בודדים או קבוצה, כיוון שההכרעה המדעית ממילא דורשת מגוון – כמותי ואיכותי של מחקרים, ואם כבר הוכרע במכלול מחקרים שנעשו בעבר, שיש (או שאין) קשר סיבתי, אין צורך לבצע סקרים חדשים רק לצורך הדיון ולהמציא את הגלגל מחדש בכל סוגיה שיש לה משמעות חברתית ומשפטית.

### ה"קריטריונים" של ברדפורד היל:

**קריטריון העוצמה (strength)** – הכוונה לעוצמת הקשר הסטטיסטי בין שני המשתנים, משתנה הסיבה ומשתנה התוצאה (עוצמת הקשר נמדדת באופן שונה בהתאם לסוג המחקר האפידמיולוגי). חשוב להדגיש את ההבדל בין המובהקות הסטטיסטית של עוצמת הקשר, אשר יכולה להיות גבוהה ולא דווקא תצביע על קשר סיבתי, במיוחד כאשר עוצמת הקשר חלשה.

**עקרון העקביות (consistency)** – ככל שישנם מחקרים רבים יותר אשר חוזרים ומוצאים קשר סטטיסטי.

**עקרון הייחודיות או הסגוליות (specificity)** – זהו העיקרון הכי שנוי במחלוקת. משמעותו היא שחשיפה מסוימת גורמת באופן עקבי לתוצאת בריאות מסוימת, לדוגמה: חיידק כולרה גורם לתחלואה. ברדפורד היל בעצמו טען שזהו הקריטריון החלש ביותר שאינו מתאים לחשיפות רבות אשר יכולות להביא לתוצאות שאינן חד ערכיות.

**עקרון הזמניות (temporality)** – התוצאה חייבת לקרות אחרי הגורם הסיבתי. זהו הקריטריון ההכרחי היחיד ברשימה, ואם הוא לא מתקיים אזי הסיבתיות נשללת.

**קריטריון הגרדיאנט הביולוגי** – המבטא את עוצמת התגובה, ככל שמנת החשיפה גבוהה יותר התוצאה אף היא גבוהה יותר, למשל, ככל שמעשנים יותר הסיכוי לתחלואה גבוה יותר.

**עקרון הסבירות (Plausibility)** – המשמעות היא שניתן להצביע על מנגנון (ביולוגי) שבאמצעותו נוצר הקשר בין הגורם ובין התוצאה.

**עקרון הקוהרנטיות** – פרשנות של תצפית חדשה כגורם ותוצאה לא אמורה לסתור את הידע הקודם.

**עדות ניסויית (experimental evidence)** – יכולה לבוא לידי ביטוי בניסוי מעבדתי או מחקר תצפיתי שבו מסירים את החשיפה ואז התחלואה מפסיקה.

**קריטריון האנלוגיה** – דוגמה לכך היא עישון פסיבי, שהוא אנלוגי לחשיפה לעישון אקטיבי ואף הוא נמצא גורם לסרטן ריאות.

חשוב להדגיש כי אין חשיבות לסדר הקווים המנחים ובמקורות שונים נמצא סדר שונה. מעניין לציין כי הקווים המנחים אינם כוללים מובהקות סטטיסטית כקו מנחה לסיבתיות. ברדפורד היל למעשה אף הזהיר מלהסתמך על מובהקות סטטיסטית. הסיבה איננה שמובהקות סטטיסטית איננה חשובה, בהחלט יש לה משמעות, אך צריך להתייחס בצורה רחבה יותר למגוון קריטריונים. המצב (הקיים גם היום) שבו רבים מחפשים רק את המובהקות הסטטיסטית ומתעלמים מגורמים אפשריים אחרים שלהם יש השפעה, כמו חוזק מדד הקשר הסטטיסטי, גודל המדגם וכן ההבנה שאם יש מובהקות סטטיסטית אין הדבר בהכרח מעיד על סיבתיות.

חשוב לציין כי הקווים המנחים הם בעיקרם כלי איכותני, כלומר לאו דווקא מדיד והממד של הניסיון שהוא גם סובייקטיבי, משחק תפקיד בהערכת מגוון ה"קריטריונים". על כן הגעה לקונצנזוס על ידי הקהילה המדעית היא חשובה.

לסיכום, הקריטריון ההכרחי היחיד הרלוונטי לבחינת קיומו או היעדרו של קשר סיבתי הוא של קדימה בזמן. עם זאת, הוא אינו מספיק. חשוב להבין כי במדע הרפואה לא תמיד כל כך פשוט לברר את סדר הזמנים והקדימות. למשל במחקרי חתך (cross sectional study), אשר בודקים באותה נקודת זמן את החשיפה ואת התוצאה הבריאותית, הדבר אינו אפשרי. מחקרים מסוג זה נעשים פעמים רבות בשל הקלות היחסית לביצועם, לצד חוסר במידע ומימון למחקר איכותי יותר מבחינה מתודולוגית, כגון מחקר אורך שבו עוקבים אחרי אוכלוסייה נתונה. מחקר חתך אינו מאפשר התחשבות במשך הזמן מראשית היווצרות המחלה ועד להסתמנותה הקלינית. פרק זמן זה מכונה "תקופת החביון" (lag time) או "זמן דגירה" של המחלה, בעיקר כאשר מדובר במחלה זיהומית כפי שהגדרנו לעיל (incubation time).

לשם הדגמה לענייננו, מחקר חתך המנסה לבדוק את הקשר בין PTSD לבין יתר לחץ דם, עלול בטעות שלא להתחשב בחולי PTSD שנפטרו או שפרשו מהמעקב בגלל מחלת יתר לחץ דם (וכך עלול המחקר, באורח מוטעה, שלא לגלות עודף תחלואה). הערכת סדר הזמנים לא תמיד אפשרית במחקרים רטרוספקטיביים. איתור מידע רטרוספקטיבי קשה במיוחד במחלות כרוניות שבהן משתנים (בזמן), הן חומרת ה-PTSD ותופעות לוואי של הטיפול ב-PTSD, והן תופעות הקשורות למחלות כרוניות כדוגמת סוכרת, מחלות לב ועוד, במרוצת הזמן ובגילים שונים.

בירור סדר הזמנים קשה במיוחד במחקרים רטרוספקטיביים (כאשר הנתונים של החשיפה והתחלואה קרו בעבר), במיוחד כאשר ניטור תחלואה מסוימת כגון PTSD או רישום אבחנת PTSD אינו מלא. בירור בעזרת שאלונים עלול להיות מוטה בשל דיווח חלקי או לא מדויק או בשל קשיי זיכרון (מה שקרוי recall bias).

### מדדי הקשר

מחקרים בודקים מדדי קשר בין חשיפה למצבי חולי ובריאות. קיימים מדדי יחס, כגון יחס הסיכונים (Risk Ratio – RR), אשר משווה את ההסתברות לתחלואה בין שתי קבוצות, או יחס הסיכויים (היחס הצולב OR – odds ratio) שהוא קירוב טוב ל-RR. כאשר משתמשים במודלים של הישרדות אשר מתחשבים בזמן המעקב, לעיתים משתמשים בממד יחס הסיכונים הרגעי (הסיכון בכל רגע) הקרוי Hazard Ratio (HR). לעיתים אין משתמשים בממד היחס אלא בממד הפרשים, הבודק בכמה שונה היארעות בין קבוצות אוכלוסייה שונות (הבדל היארעות; Risk difference – RD).

אינטואיטיבית ככל שממד גדול יותר, כך התמיכה בקשר סיבתי לכאורה גדולה יותר. מדובר בממד כמותני ומדיד, ואולם חשיבותו של קו מנחה זה והשימוש בו נתונים לשיקול דעת. נהוג לומר שמדדי יחס של 2 ומעלה מצביעים על כך שהסיכוי לקשר הוא גם סיבתי. מנגד חשוב לזכור שיש מגבלות להסתמכות על חוזק הקשר ועל מדד יחס גדול מ-2, שכן מדד יחס (כמו RR, OR, HR) אינו משקף קשר סיבתי בין גורם סיכון למחלה אצל אדם מסוים משום שנתוני אותו אדם יכולים להיות שונים מהממוצע באוכלוסייה. למשל, בבירור חשיפה ל-PTSD יש להביא בחשבון שגם גורמים אחרים כמו עישון, הרגלים, תרופות וגנטיקה של אותו אדם הם גורמי סיכון ליתר לחץ דם. מנגד, גם מדד קשר שהוא קטן מ-2 (אך גדול מ-1) מייצג עודף תחלואה. קל להבין זאת בדוגמה הבאה: הקשר בין עישון לתחלואה במחלת לב כלילית הוא חלש משום שהמחלה נפוצה באוכלוסייה הכללית. אולם אין כל ספק שעישון

הוא גורם סיכון וודאי למחלה. לעומת זאת, עישון נמצא קשור בקשר חזק יותר להיארעות סרטן ריאה משום שהמחלה נדירה יחסית באוכלוסייה הכללית.<sup>נח</sup> גודל מדדי הקשר תלוי בחוזק יחסי של השפעת גורם הסיכון, ייתכן קשר סיבתי חלש אבל הכרחי להופעת המחלה. למשל, קונדום לקוי הוא גורם חלש להידבקות במחלת האיידס, יותר מאשר היות אחד השותפים נשא של הווירוס, אך יש קשר סיבתי ברור בין איכות תכשירי המניעה להידבקות.

### **מורכבות נושא הסיבתיות הרפואית מדעית בהקשר של PTSD**

כפי שכתבנו לעיל, העקרון ההכרחי היחיד לסיבתיות הוא קדימה בזמן. כאמור, בשאלת הקשר שבין מתאם סטטיסטי שנמצא במחקרים לבין סיבתיות קיימת ביקורת רבה על הקריטריונים של ברדפורד היל שאף הוא היה מודע לה. ועדיין, למרות הביקורת, יש משמעות לקריטריונים כקווים מנחים. זאת בניסיון להגיע לקונצנזוס בהתאם לידע המדעי הקיים, בתקופת זמן נתונה, תוך הבנת המגבלות ושילוב בין הידע המדעי מתחום מדעי היסוד המעבדתיים בנוסף לתחומי ידע המשתמשים בכלים שונים, פסיכולוגיים, סוציולוגיים ועוד.

כלים נוספים לבחינת נושא הקשר הסיבתי הם כלים של סקירה שיטתית ומטה-אנליזה, כפי שביצענו במסגרת עבודת הוועדה. מטה-אנליזה היא שם כולל למגוון שיטות שמטרתן להשוות ולצרף תוצאות שהושגו במספר מחקרים. תוצאה אפשרית של מטה-אנליזה היא ממוצע משוקלל של תוצאות המחקרים. בניגוד למחקר ראשוני, מחקרי מטה-אנליזה אינם מבצעים תצפיות מקוריות אלא מבצעים למעשה סקירה סטטיסטית שיטתית של מחקרים קודמים. מטה-אנליזה מתבצעת לאחר סקירת ספרות וחיפוש מחקרים ראשוניים העוסקים באותה שאלת מחקר. כדי שתוצאות מטה-אנליזה יהיו תקפות, חשוב שסקירה זו תהיה סקירה שיטתית, כלומר, כזו שהשתמשה בשיטה מסודרת המוודאת שלא הושמטו ממנה מאמרים רלוונטיים. גם בגישה זו חשוב להבין שבסופו של דבר מדובר בשימוש במחקרים אפידמיולוגיים על יתרונותיהם וחסרונותיהם.

בתחום ה-PTSD במיוחד קיימים קשיים בכימות השפעת החשיפה לגורם הסיכון. לדוגמה: החשיפה לגורם הסיכון הייתה יכולה לקצר את מספר השנים עד להופעת מחלת יתר לחץ דם. אך הערכת ההשפעה על תקופת זמן החביון או מידת החומרה של המחלה בשל ה-PTSD קשה לכימות ולמחקר. המורכבות של מחלה כמו יתר לחץ דם שמושפעת מגורמים רבים, תורשתיים, התנהגותיים וסיבתיים, מביאה אותנו לתפיסה שלפיה PTSD לא יהיה הגורם היחיד שגורם למחלה, אך מנגד יש לו תרומה לתוספת הסיכון להיווצרותה.

לאור בחינת הקווים המנחים של ברדפורד היל בהקשר של PTSD, ניתן כאמור לומר שאף קו מנחה, למעט הקדימה בזמן, איננו הכרחי להוכחת סיבתיות. בצד זאת, ניתן לראות שבחינת הקשר בין PTSD למחלות פיזיות רבות עונה על חלק גדול מן הקווים המנחים האלו ומשום כך יש סבירות גבוהה שיש קשר סיבתי בין PTSD ותחלואה פיזית מסוגים שונים (ראו להלן פרק ח' המנתח את הסקירה השיטתית והמטא-אנליזה בראי המחלות שנבחרו).

### **קביעת קשר סיבתי במחקרים אפידמיולוגיים**

חשוב לזכור כי קביעת קשר סיבתי באוכלוסיות שונה מקביעת קשר סיבתי ליחידים. קביעת קשר סיבתי לתחלואה באוכלוסייה מתבססת על הסתברות גבוהה יותר מהצפוי לאחר חשיפה לגורם סיכון לעומת אוכלוסייה שאיננה חשופה לגורם הסיכון. עודף תחלואה מצביע על הסיכון לתחלואה ליחיד או יחידים באוכלוסייה אך אינו בהכרח מצביע על סבירות גבוהה של קשר סיבתי ליחידים הנדרשת בתחום

<sup>נח</sup> ראו:

Kenneth J. Rothman, Krista F. Huybrechts, and Eleanor J. Murray, Chapter 3: What is Causation, in: Epidemiology: An Introduction, Third Edition, 2024

המשפטי. הערכות כאלה יכולות להראות את ההסתברות (הסיכון) של תחלואה באוכלוסייה לאחר חשיפה, ועשויות לתמוך (אך לא להבטיח) קשר סיבתי ממוצע בין חשיפה למחלה אצל אנשים באוכלוסייה.

דוגמה: אם ידוע שגם חשיפה לזיהום אויר מעלה את הסיכון הממוצע לסרטן ריאה, אין בכך כדי להצביע על סבירות גבוהה של תחלואה ליחידים מסוימים. רק הצטברות מידע במחקרים רבים, אוכלוסייתיים, ניסויים ותצפיתיים, ולאחר שלילת הטיות ואי דיוק במדידות, יכולה להביא לקביעה שיש היתכנות לקשר סיבתי ביולוגי בין החשיפה המסוימת והתחלואה וכך לתייג את החשיפה כגורם סיכון ודאי או אפשרי לתחלואה (או לשלול קביעה כזו).

בחינת היארעות או הימצאות עודף תחלואה באוכלוסיות יכולה לגלות אפשרות של קשר סיבתי בין גורם סיכון שלא היה מוכר עד כה כמסוכן (למשל, קשר בין חומר שלא נבדק עד כה לתחלואה) או לאשר (או לשלול) חשד הנובע ממחקרים אחרים לגבי גורם סיכון סיבתי מסוים. הערכות כאלה יכולות להראות את הסיכון לחשיפה עתידית לבריאות האוכלוסייה ועשויות לתמוך (אך לא להבטיח) בקשר סיבתי ממוצע בין חשיפה למחלה אצל אנשים יחידים מסוימים.

### **קביעת קשר סיבתי באוכלוסיות לעומת הפרט**

ההסתברות לתחלואה (הסיכון) היא במהותה ממוצעת לכל הפרטים הנמצאים באוכלוסייה, בשקלול לא ידוע לכל פרט, כהערכת סיכון (ההסתברות) לתחלואה לאחר החשיפה. מחקרים שמזהים עלייה בהיארעות המחלה, לאחר חשיפה, מצביעים על אחוזי תחלואה ממוצעים צפויים באוכלוסייה שתהיה חשופה לגורם הסיכון. לא כל הפרטים באוכלוסייה יחלו לאחר החשיפה. אם מחקר מצא עודף תחלואה באוכלוסייה, לאחר חשיפה לגורם סיכון, יש בכך כדי להצביע על אפשרות לקשר סיבתי בין החשיפה לתחלואה אך אינו יכול לאשר קשר סיבתי אצל פרטים מסוימים.

בדיקת קשר סיבתי באוכלוסיות במחקר אפידמיולוגי היא על פי בדיקת תחלואה ממוצעת לאחר חשיפה ידועה. ההיסק הסיבתי באוכלוסייה הנו דדוקטיבי, מהכלל אל הפרט, אך אינו מאשר קשר של מחלה אצל פרטים. המחקר נעשה בדרך כלל על ידי חוקרים העוקבים אחרי הופעת תחלואה לאחר תחילת החשיפה לגורם הסיכון, כלומר מחקר פרוספקטיבי (צופה לעתיד). אם החוקר בודק נתונים בעבר, הבדיקה היא מהגורם לתחלואה, אבל רטרופקטיבית (צופה לעבר).

### **הטיות במחקרים אפידמיולוגיים**

מחקר באוכלוסיות יכול להיות מוטה בשל הבדלים בבחירת המשתתפים באוכלוסיות המשוות. למשל, אובדן או אי איתור חולים ובדומה גיוס משתתפים באחוזים שונים באוכלוסיית החשופים לגורם הסיכון ואוכלוסיית ההשוואה שאיננה חשופה יכול להטות הממצאים והמסקנות.

הטיות על ידי גורמים מתערבים (confounders) וגורמים משפיעים (modifiers) כמו גיל או מחלות אחרות, יכולות לשנות את גודל וכיוון הקשר שנמצא במחקרים.

כל מחקר אפידמיולוגי באוכלוסיות הינו בהכרח תת הערכה של הקשר כיוון שיש באוכלוסייה אנשים אשר עדיין לא חולים בשל החשיפה לגורם הסיכון אבל יחלו בעתיד, וכן יש כאלו שיהיה עיכוב באבחון, בטיפול, בהשפעת הטיפול או בהחלמה באוכלוסיות המשוות ואלו אינם מזוהים או נספרים במחקר.

מכאן שכל ניסיון להסתמך על מחקרים באוכלוסיות להערכת קשר סיבתי ממוצע יכול להיות מוטה ונמוך מהנכון.

### **מגבלות המובהקות הסטטיסטית לקביעת קשר סיבתי באוכלוסיות**

מחקרים באוכלוסיות מסתמכים לעיתים קרובות על קביעת מובהקות בעזרת מבחנים סטטיסטיים. מקובל כי המובהקות של מבחנים סטטיסטיים (בדרך כלל של טעות חיובית הקטנה מ-5%), מה שמכונה  $p < 0.05$  כלומר, קביעה שיש קשר סיבתי בטעות רק בפחות מ-5% מהאוכלוסייה הנחקרת), הינה קביעה המהווה יותר מוסכמה בעולם המדע ויש בה גם שרירותיות. ההתייחסות לנתוני ניתוחים

סטטיסטיים צריכה להיות מורכבת יותר, באופן התלוי בגודל האוכלוסייה ומניעת הטיות. אין סיבה מהותית שלא לקבל תוצאות מחקר למרות טעות חיובית בכל גודל (למשל 10% או 20%). יתרה מכך, ייתכנו טעות חיובית (זיהוי קשר למרות שאין קשר) לעומת טעות שלילית (אי זיהוי קשר למרות שיש קשר). ההחלטה על גודל הטעויות החיוביות והשליליות המוסכמות במחקר מסוים תלויה בסוג המחלה, חומרתה, אפשרויות הטיפול וההחלמה, והעלות החברתית והכספית של המחלה. לכל המבחנים הסטטיסטיים הנחות אשר לעיתים קשה לאשש אותן או להפריך אותן, כגון חישובים המותנים בהנחות על התפלגות האוכלוסיות (למשל, התפלגות נורמלית או לא נורמלית, של המשתנים). הנחות כאלו הן לעיתים ללא ביסוס בשל מחסור בנתונים או שהן מתבססות על מידע חלקי. ישנם מבחנים סטטיסטיים לקביעת מובהקות סטטיסטית של עודף תחלואה הינו תמיד בהגדרתו **היסק** (ממדגם לאוכלוסייה כולה).

כל חישוב מובהקות סטטיסטית מושפע מגודל האוכלוסייה: מבחנים באוכלוסיות גדולות יהיו תמיד מובהקים מנקודת מבט ביולוגית, ללא קשר לחשיבות הקשר הסיבתי. למשל, ימצא קשר מובהק סטטיסטית בין גורם כלשהו לתחלואה על בסיס עלייה של אחוז זניח ולא חשוב בתחלואה באוכלוסייה גדולה (למשל, עלייה בתחלואה בשבריר האחוז בנתוני רישום הסרטן באוכלוסייה גדולה). וההיפך, מחקרים באוכלוסייה קטנה לא יוכלו למצוא מובהקות סטטיסטית של הקשר גם אם יש קשר ביולוגי ברור. למשל, מחקר באוכלוסייה קטנה לא יוכל לאתר קשר מובהק סטטיסטית בין עישון ותחלואה, למרות שהקשר ידוע ומוכר ביולוגית.

מבחנים סטטיסטיים אשר מסתמכים על גודל האוכלוסייה הם בהכרח מושפעים מתקציבי המחקר ויכולות טכניות של החוקרים. שני אלו אינם משתנים מדעיים והם לא מצביעים על קשר אמיתי בין גורם סיכון לתחלואה. חשוב להדגיש כי מובהקות סטטיסטית של קשר כלשהו איננה מצביעה על מובהקות הקשר הביולוגי או על מנגנון ביולוגי סיבתי. מובהקות סטטיסטית איננה מצביעה על תוקף של מחקר או נכונות הממצאים. וכמובן מובהקות סטטיסטית ניתנת לחישוב רק באוכלוסיות ואיננה מצביעה על קשר סיבתי אצל יחיד או יחידים.

ניתן לומר, אם כן, שקביעה סטטיסטית של הסיכון (ההסתברות) לתחלואה באוכלוסיות מובילה להכרה בגורמי סיכון אשר יכולים לפגוע ביחידים באוכלוסיות אבל איננה מצביעה על היחידים שייפגעו, ואפילו איננה מבטיחה שיהיו יחידים שייפגעו.

### **קביעה דטרמיניסטית ביולוגית של קשר סיבתי ברמת הפרט**

בניגוד לקביעה סטטיסטית של קשר סיבתי ממוצע ברמת האוכלוסייה, בדיקה רטרוספקטיבית אצל אדם שחלה, אשר מגלה חשיפה קודמת לגורם סיכון ודאי, איננה תלויה בהיסק, איננה תלויה במספר החולים ושיימה גם אצל אדם יחיד. למשל, אפשר לקבוע שיש קשר סיבתי אצל אדם יחיד שחלה בסרטן לאחר שהיה חשוף לחומר מסרטן ודאי.

להלן כמה דוגמאות להבדל שבין קביעת סיכון המתבטא בעודף תחלואה ממוצעת ומצביע על קשר סיבתי הסתברותי ממוצע לתחלואה באוכלוסייה, לעומת קביעת קשר סיבתי דטרמיניסטי בינרי (כן או לא) לגבי יחיד בסבירות גבוהה:

1. חולה באבעבועות רוח הנגרמות על ידי נגיף ההרפס זוסטר עלול לחלות בעתיד, בחלוף שנים, בשלבקת חוגרת. ההסתברות לכך הנה בערך 30%. לעומת זאת, חולה בשלבקת חוגרת שהיה חשוף לוורוס יהיה בסבירות רבה חולה באבעבועות רוח.
2. אדם הסובל מעודף כולסטרול (במיוחד מעודף ב-LDL כולסטרול) עלול לחלות בטרשת עורקים ובחלק מהמקרים, אך לא בכלם, לסבול מאוטם שריר הלב. אך תוצאה זו שסיבול מאוטם לאחר החשיפה לרמת כולסטרול בדם, תלויה גם בגורמים אחרים (למשל עודף משקל, אורח חיים לא בריא, הימנעות מפעילות גופנית, תורשה, עלייה בשומנים בדם שאינם כולסטרול כמו טריגליצרידים וגורמים נוספים). מנגד, אצל מי שסבל בעבר מרמת כולסטרול גבוהה בדם סביר יותר, מאשר לא, שיש קשר

סיבתי בין רמת הכולסטרול להתפתחות טרשת עורקים בהמשך וללקות באוטם שריר הלב, שנים לאחר מכן.

3. חשיפה לעשן סיגריות יכולה להביא בהמשך להיארעות גבוהה של מחלות באוכלוסייה המעשנת, כולל סוגי סרטן שונים: סרטן ריאה, שלפוחית שתן ואיברים נוספים. אך לא כל המעשנים יחלו. כך, אצל אדם שחלה ועישן בעבר, יותר סביר, מאשר לא, שיש קשר סיבתי בין חשיפה בעבר לגורמי סיכון ידועים לבין נזקיו של המטופל. עצם החשיפה ובוודאי אם משכה רב ועוצמתה גבוהה, היא ראייה מספקת.

### **אינטראקציה בין גורמי סיכון מרובים**

מודלים מתקדמים יותר קובעים שגורמי הסיכון השונים יכולים לפעול יחדיו, בעת ובעונה אחת, או בזמנים שונים. גורם מסוים אחד או כמה גורמים עלולים "להכין את הרקע" ליצירת הסיבה המספקת לפרוץ המחלה עם הופעת גורם סיכון נוסף וחדש.<sup>11</sup> לדוגמה: בתחום התחלואה בסרטן ניתן לקבוע בסבירות גבוהה שהחשיפה לחומרים שהם מסרטנים ודאיים יכולה להיות ה"קש ששבר את גב הגמל", או המכה שגרמה נזק לבעל "הגולגולת הדקה" לאחר חשיפה לגורמי סיכון אחרים כמו עישון או גנטיקה.

אך הדבר נכון גם בכיוון הפוך: כיוון שיש הצטברות של נזקים הגורמים לבסוף להופעת המחלה, הרי שפגיעה הנגרמת על ידי גורם אחד, למשל זיהום אויר, יכולה להוות זרז (קטליזטור) המאפשר הופעת המחלה בשל גורמי סיכון אחרים. כך למשל ייתכן שאדם מעשן ייפגע מהר יותר או חמור יותר לאחר חשיפה לזיהום אויר. מעשנים שנחשפו לחומרים מסרטנים אחרים, בשל חשיפה סביבתית, נמצאו בסיכון גבוה יותר מאשר לא מעשנים.

השפעת גורם יכולה להיות על כל תופעה בריאותית הקשורה למחלה, ולא רק השפעה על הופעת המחלה אלא גם החמרת מחלה, מידת התגובה לטיפול או הופעת המחלה מוקדם יותר לולא החשיפה. כאשר מתייחסים למחלות כרוניות כמו סוכרת, יתר לחץ דם, מחלות לב וכלי דם, אלו מחלות ששכיחותן עולה עם הגיל. מאחר ש-PTSD נמצא באינטראקציה עם גורמי סיכון נוספים שמעורבים בהתפתחות המחלה צפוי שתהיה עלייה בהיארעות מחלות אלה עם הגיל ולא נכון להתייחס לסמיכות זמנים בין ה-PTSD להופעת מחלה סיסטמית כתנאי הכרחי לקיום קשר סיבתי. לדוגמה: אוטם בשריר הלב היא אירוע נדיר בגיל צעיר, לכן אבחנה של PTSD לא צפויה לגרום לאוטם בשריר הלב בגיל מאוד צעיר, למעט מצבי קיצון נדירים. עם זאת, מצב של דחק כרוני משני ל-PTSD באינטראקציה עם גורמי סיכון נוספים כמו השמנה, יתר לחץ דם ועישון שנפוצים יותר אצל מטופלים עם PTSD עלולים לגרום להופעת אוטם בשריר הלב בגיל מבוגר, שנים רבות לאחר האבחנה של PTSD. באופן דומה אדם שנחשף לקרינה עלול לפתח גידול עשרות שנים לאחר החשיפה לקרינה, ואין חולק על כך שקיים קשר סיבתי בין הקרינה להופעת הגידול למרות הריחוק בזמן.

לסיכום, ניתן לומר שנושא הסיבתיות בתחום הרפואי ככל הנראה מורכב יותר מכפי שנראה בדיונים שונים, הן בעולם הרפואה והבריאות והן בעולם המשפט. הסיבתיות נבחנת על פי קווים מנחים שונים ועל כן גם הגעה לקונצנזוס רחב, ככל שניתן, בתוך הדיון הרפואי חשובה. קיים מתח בין הדיון האפידמיולוגי – סטטיסטי ברמת האוכלוסייה לבין דיון ברמת הפרט. כמו כן, הסיבתיות איננה של גורם אחד המביא לתוצאה אחת. לא פעם אנו נתקלים בגורם או גורמים המביאים לתוספת סיכון. אפשר לנסות ולכמת תוספת זו במיוחד כאשר קיימים מחקרים רבים ככל האפשר שנעשו באיכות גבוהה, על

<sup>11</sup> ראו:

Kenneth J. Rothman, Krista F. Huybrechts, and Eleanor J. Murray, Chapter 4: Measures of Disease Occurrence, Association, and Causal Effects, in: Epidemiology: An Introduction, Third Edition, 2024

ידי מטה-אנליזה. חשוב גם לזכור כי אין הכרח לחזור על המחקרים האפידמיולוגיים וכי כאשר מצטבר מספיק ידע מדעי, אשר נתמך בקווים מנחים שונים כפי שהדגמנו לעיל, ובייחוד כאשר ישנה חשיפה שכבר ידוע לגביה שהיא גורמת לתחלואה. חשוב לזכור שקביעת קו הגבול לגבי מובהקות סטטיסטית או חוזק הקשר איננה קו גבול מוצק אלא מוסכמה בין מדענים, אשר אמנם יש לקחת אותם בחשבון אך רק באופן המתחשב בתמונה הכוללת. כך, בייחוד כאשר קיימים מחקרים רבים שניתן לסקור אותם באופן שיטתי.

---

---



## פרק ז' - סקירת ספרות שיטתית ומטא-אנליזה -

### חשיבותן במחקרים אפידמיולוגיים<sup>9,41-51</sup>

סקירה שיטתית ומטא-אנליזה הן שיטות מחקר מדעיות המשמשות לבדיקת ממצאים ממספר מחקרים קיימים על נושא מסוים. במחקרים רפואיים, ובעיקר באפידמיולוגיה (תחום העוסק בחקר מחלות ותפוצתן באוכלוסייה), יש לשיטות אלו חשיבות רבה בקביעת קשרים בין גורמים סביבתיים, טיפולים רפואיים ומחלות. שיטות אלו מאפשרות לגבש מסקנות מבוססות אשר עשויות לשמש ראיות משפטיות או לתמוך בקבלת החלטות במדיניות בריאות.

**סקירת ספרות שיטתית** היא תהליך מחקרי מובנה שבו נאספים ומנתחים כל המחקרים הקודמים בנושא מסוים על פי קריטריונים מוגדרים מראש. סקירת ספרות שיטתית מאגדת תוצאות מחקרים שנעשו בעבר ולכן היא מוגדרת כמחקר משני. ראשית, יש להגדיר את השאלה המחקרית באופן ברור ומדויק. לדוגמה: אם רוצים לבדוק האם חשיפה ממושכת לחומר מסוים מעלה את הסיכון לפתח מחלה מסוימת יש לקבוע מהי האוכלוסייה הנבדקת, מהו גורם החשיפה, מהם התנאים להשוואה ומהן התוצאות הנמדדות. לאחר הגדרת השאלה, יש לבצע חיפוש יסודי במאגרי מידע רפואיים כדי לאסוף את כל המחקרים הרלוונטיים. החיפוש צריך להיעשות בצורה מתוכננת, ברורה ושקופה, כך שהסקירה תהיה מדויקת ונטולת הטיות. מתודולוגיה זו מאפשרת בקרה, שחזור ועדכון תקופתי של הסקירה.

לאחר שלב איסוף הנתונים יש למיין את המחקרים על פי קריטריונים שנקבעו מראש. לדוגמה: מחקרים שאינם עומדים בסטנדרטים מדעיים מחמירים עלולים להיות מוחרגים מהסקירה. השלב הבא הוא הערכת האיכות של המחקרים הנכללים, כדי לוודא שהמסקנות המתקבלות אכן אמיןות. לבסוף מתבצע ניתוח של הנתונים והמסקנות מוצגות, כך שהן מספקות תמונה רחבה ומדויקת על הנושא הנחקר והמלצות למחקרים נוספים, לעיתים גם המלצות מדיניות.

**מטא-אנליזה** היא שלב מתקדם יותר של הסקירה השיטתית שבו מבוצע ניתוח סטטיסטי של התוצאות ממספר מחקרים שונים. כלומר, במקום רק להשוות בין מחקרים מבצעים חישובים המאפשרים לשלב את הנתונים לכדי מסקנה כמותית אחידה. למשל, אם קיימים עשרה מחקרים שבדקו את הקשר בין עישון לבין סיכון להתקף לב, ניתן להשתמש במטא-אנליזה כדי לחשב את הסיכון הממוצע, בהתבסס על כלל הנתונים שנאספו מהמחקרים.

כדי לבצע מטא-אנליזה יש לאסוף נתונים כמותיים מכל מחקר ולהעריך את המשקל היחסי של כל מחקר – כלומר עד כמה תוצאותיו נחשבות מהימנות. מחקרים עם מדגמים גדולים יותר או איכות מחקרית גבוהה יותר מקבלים משקל גדול יותר בתוצאה הכוללת. אחד האתגרים המרכזיים במטא-אנליזה הוא ניתוח ההבדלים בין המחקרים, תהליך המכונה "בדיקת הטרוגניות". אם מחקרים שונים מציגים תוצאות שונות מאוד, יש לבחון האם מדובר בהבדלים אמיתיים הנובעים מהבדלים באוכלוסיות הנבדקות או בשיטות המחקר או שמא מדובר בחוסר עקביות העלול לפגוע באמינות התוצאה הכוללת.

### חשיבות השיטות במחקרים אפידמיולוגיים רפואיים-משפטיים

סקירה שיטתית ומטא-אנליזה הן כלים קריטיים באפידמיולוגיה, שכן הן מאפשרות לקבוע האם קיים קשר בין גורם מסוים לבין תוצאה רפואית מסוימת. לדוגמה: אם יש חשד כי חשיפה לחומר רעיל מסוים קשורה לעלייה בסיכון לפתח סרטן, סקירה שיטתית ומטא-אנליזה יכולות לספק תשובה מבוססת ראיות

לשאלה זו. כאשר מדובר בהליכים משפטיים תוצאות מסוג זה עשויות להוות ראיות מכריעות, בין אם להוכחת נזק ובין אם להפרכת טענות.

כאשר שאלת המחקר של סקירת הספרות השיטתית כוללת שאלות לגבי תוכניות התערבות או הערכת מדיניות מסוימת, לא תמיד ישנה אפשרות לקיים מחקר אפידמיולוגי או קליני בכללים הנוקשים שפורטו לעיל, הכוללים למשל מחקר עם קבוצת ביקורת. לעיתים ישנם חסמים אתיים ואחרים לקיום מחקר כמותני. על כן, כיום, מקובל גם לכלול שיטות נוספות, החל משימוש בכלים של מחקר איכותני, הכללת ספרות המכונה "ספרות אפורה" כמו דו"חות רשמיים ולא רשמיים והגעה לקונצנזוס מומחים בדרכים שונות המקובלות כיום, כדוגמת תהליך דלפי. בתחומים של בריאות הציבור ומדיניות בריאות נהוג לכתוב שיטות אלו, אשר מאפשרות גישות גמישות יותר של סקירת ספרות שיטתית, כ – Evidence Based (EIDM) Informed Decision Making, זאת בניגוד לרפואה מבוססת ראיות (Evidence Based Medicine – EBM)°.

יתרון המרכזי של שיטות אלו הוא בכך שהן מספקות ניתוח מבוסס על מידע מקיף ולא על מחקר יחיד, שעלול להיות מוגבל בגודל המדגם או מושפע מגורמים חיצוניים. כמו כן, הן מסייעות בזיהוי מגמות שלא תמיד נראות לעין במחקר בודד. עם זאת, קיימים גם חסרונות. ראשית, איכות התוצאה תלויה באיכות המחקרים שנכללו. אם המחקרים אינם עומדים בסטנדרטים מחקרניים מחמירים, המסקנות עלולות להיות שגויות. שנית, תיתכן השפעה של "הטיית פרסום", כלומר, מצב שבו מחקרים עם תוצאות חיוביות מתפרסמים יותר ממחקרים עם תוצאות שליליות או שאינן חד-משמעיות, מה שעלול להטות את התוצאה הכוללת. בנוסף, אם יש הבדלים גדולים מאוד בין המחקרים כגון גודל מדגם מאוד שונה, אוכלוסיות מדגם מאוד שונות בהתפלגות המאפיינים הבסיסיים (לדוגמה: גיל, מין, מצב משפחתי, מוצא, אזור גיאוגרפי ולעניין PTSD נושאים כמו סוג החשיפה שהביאה לתחלואה, מה המשתנים שנבדקו וזמנים לעורך הסקירה השיטתית והמטא-אנליזה) תוקף הניתוח הסטטיסטי עלול להיפגע, מה שמקשה על קבלת מסקנות חד-משמעיות.

לסיכום, סקירה שיטתית ומטא-אנליזה הן כלים חשובים ביותר במחקרים אפידמיולוגיים, במיוחד כאשר יש צורך לבסס קשרים רפואיים-משפטיים. באמצעות שיטות אלו ניתן להפיק תובנות מדעיות מבוססות ככל האפשר על פי הידע הקיים, לשפר את ההבנה של תהליכים רפואיים ולסייע בקבלת החלטות משפטיות ובריאותיות. למרות האתגרים והמורכבויות שבשימוש בהן, כאשר הן מבוצעות באופן נכון הן מספקות את הראיות המדעיות האמינות ביותר לזמן פרסומן, לצורך הערכת סיכונים והשפעות בריאותיות. מקובל לאחר חלוף תקופה שבה מצטברים מידע ומחקרים לבצע מחדש את הסקירה השיטתית ומטא-אנליזה.

### **ביצוע סקירה שיטתית ומטא-אנליזה לצרכי הוועדה**

לאחר בדיקת היתכנות ראשונית מול מספר גורמים, על מנת לקבל את המידע הכי מעודכן בנושא, פנתה הוועדה למספר גופים מובילים בביצוע סקירה שיטתית ומטא-אנליזה בנושא הקשר בין PTSD לבין שבע המחלות השכיחות אשר נכי כוחות הביטחון ביקשו להכיר כנכות מוסבת לפי תקנה 9. המחלות הן: סוכרת, יתר לחץ דם, שבץ מוחי, מחלת לב איסכמית, פסוריאזיס, COPD ופיברומיאליגיה. כאמור, נבחרה חברת KSR (Kleijnen Systematic Reviews).

° ראו את הקווים המנחים של ארגון הבריאות העולמי (WHO) בנושא:

World Health Organization, Evidence, policy, impact. WHO guide for evidence-informed decision-making, Geneva, 2021

בחדש פברואר 2025 התקבל הדוח הסופי של חברת KSR<sup>א</sup>, אשר כלל סקירה שיטתית ומטא-  
אנליזה לבחינת הקשר בין PTSD לבין המחלות שנבחרו.

---

<sup>א</sup> דוח חברת KSR רצ"ב ומסומן נספח ו.

---

---

## פרק ח' - הצגת הממצאים וניתוחם לפי המחלות הנבחרות

### סוכרת

#### רקע

סוכרת היא מחלה שכיחה הפוגעת ב-9% מהאוכלוסייה הבוגרת. שכיחות המחלה עולה בכל העולם והיא מוגדרת כמגפה כלל-עולמית. שכיחות המחלה עולה עם הגיל ואחרי גיל 65 היא מגיעה ל-20% מהאוכלוסייה (International Diabetes Foundation report 2021). האבחנה של סוכרת מבוססת על ממצא של עלייה ברמת הסוכר בצום ( $\geq 126$  מ"ג/ד"ל), שעתיים לאחר העמסת סוכר ( $\geq 200$  מ"ג/ד"ל) או ערך המוגלובין מסוכרר (HbA1C)  $\geq 6.5$ . מצב טרום סוכרתי מוגדר על ידי עלייה קלה בערכי הסוכר מתחת לערך הסף המשמש להגדרת סוכרת. מצב של טרום סוכרת מעיד על הפרעה במטבוליזם הסוכר וכתוצאה מכך בסיכון מוגבר לפתח סוכרת וכן מחלת לב וכלי דם. 50% מהחולים שסובלים ממצב טרום סוכרת יפתחו סוכרת במעקב של 5 שנים. גורמי סיכון נוספים לסוכרת הינם: סיפור משפחתי של סוכרת, השמנה, יתר לחץ דם, הפרעה בשומנים בדם (ערכים גבוהים של טריגליצרידים וערכים נמוכים של כולסטרול HDL) ועישון. שינוי באורח החיים הכולל תזונה בריאה, פעילות גופנית ו/או טיפול תרופתי יכולים להקטין את הסיכון להתפתחות סוכרת בסדר גודל של 60%.

סוכרת נגרמת כתוצאה מירידה ביכולת של תאי בטא בבלבל להפריש את ההורמון אינסולין ומתנגדות לאינסולין: עיכוב קליטת סוכר לשריר בהשפעת אינסולין וייצור מוגבר של סוכר על ידי הכבד. הפגיעה בתפקוד תאי בטא והרגישות לאינסולין נקבעים על ידי גורמים גנטיים וסביבתיים. תזונה עתירת שומן ופחמימות, צריכה של מזון מעובד והיעדר פעילות גופנית גורמים להשמנה וכתוצאה מכך לדלקת כרונית אשר מלווה בתנגודת לאינסולין, פגיעה בתפקוד תאי בטא ועלייה בסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם. קצב התקדמות המחלה שונה אצל מטופלים שונים ועשוי להיות מושפע משינויים במשקל וטיפול בתרופות שחלקן עלולות להאיץ את התקדמות המחלה, לדוגמה: טיפול בתרופות פסיכיאטריות כמו Olanzapine (Zyprexa) גורמת לעלייה במשקל, סיכון מוגבר לפתח סוכרת ולהחמיר את המצב המטבולי אצל חולה המאובחן עם סוכרת.

סוכרת קשורה לקיצור בתוחלת החיים. ההערכה הייתה שסוכרת מלווה בקיצור ממוצע של 11 שנה בתוחלת החיים<sup>52</sup>.

בעבודה שפורסמה בעיתון היוקרתי "NEJM" (New England Journal of Medicine) ומבוססת על נתוני רשם אוכלוסייה בשבדיה, נמצא כי קיימת ירידה משמעותית בתחלואה הקרדיווסקולרית ובתמותה של חולי סוכרת כתוצאה משינוי באורחות החיים, איזון טוב יותר של הפרעות המטבוליות בסוכר ובשומנים בדם ולחץ הדם והפסקת עישון<sup>53</sup>. ניתוח נוסף של מאגר המידע הראה שאיזון מיטבי של רמות הסוכר (HbA1C), כולסטרול, לחץ דם והימנעות מעישון מנעו לחלוטין את הסיכון המוגבר לתחלואה קרדיווסקולרית ותמותה של חולי סוכרת, בהשוואה לאנשים ללא סוכרת בקבוצות גיל שונות<sup>54</sup>. הגורם בעל ההשפעה הגדולה ביותר על הסיכון לתחלואה ותמותה היה רמות סוכר גבוהות. ממצאים אלה מדגישים את החשיבות של איזון מכלול גורמי הסיכון לתחלואה קרדיווסקולרית בכלל ורמות הסוכר בפרט.

#### הקשר בין PTSD וסוכרת

מצבים של דחק נפשי, דיכאון ו-PTSD נמצאים בקשר אסוציאטיבי עם התפתחות של סוכרת, יתר לחץ דם ותחלואה קרדיווסקולרית. הדבר הודגם במחקרי חתך (cross sectional) ובמחקרי אורך בהם

נעשה תקנון לערפילנים (confounders) שונים. מחקרים מסוג זה עשויים לתמוך בטענה שדחק נפשי/PTSD תורמים להתפתחות סוכרת ותחלואה קרדיו מטבולית, אך לא מוכיחים קשר סיבתי. קיים קושי מובנה בביצוע מחקר התערבותי פרוספקטיבי מבוקר בקרב אלה שסובלים מ-PTSD מסיבות אחרות. עם זאת, הנתונים שמצטברים ממחקרים בבעלי חיים, מחקרים מעבדתיים בבני אדם ומחקרים אפידמיולוגיים, מלמדים שדיכאון ומצבי דחק אחרים דמויי PTSD עשויים להוות גורם אשר תורם להתפתחות סוכרת ולהשפעה על איזון הסוכרת, לחץ הדם והסיכון לפתח תחלואה קרדיווסקולרית ותמותה. הנושא נסקר בהרחבה במספר עיתונים ביניהם Nature Reviews "Endocrinology", "JAMA Cardiology" ו-"Circulation", בהם הוצגה האפשרות שלדחק נפשי יש תפקיד כגורם המעורב בהתפתחות סוכרת. בנוסף, מצב של דחק מהווה מדד פרוגנוסטי אצל מטופלים עם אבחנה ידועה של סוכרת<sup>55</sup> ו/או מחלה קרדיו וסקולרית<sup>56,57</sup>. הקשר בין המצב הנפשי להתפתחות גורמי סיכון למחלת לב איסכמית, כולל סוכרת ולסיכון לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית, נסקר ופורסם כנייר עמדה של ה-"American Heart Association" בעיתון "Circulation"<sup>57</sup>.

PTSD גורם למצב דחק נפשי מתמשך אשר מלווה בחרדה, כעס ושכיחות מוגברת של תחלואה נלווית דוגמת דיכאון. מצב דחק מתמשך עלול לגרום להפרעה במטבוליזם של סוכר, דלקת והפרעה בפרופיל היומי של הפרשת ההורמון קורטיזול, הגורם להגברת ייצור הסוכר בכבד ולעיכוב קליטת הסוכר בשריר וכתוצאה מכך לעלייה בסוכר הדם. פגיעה בבקרה התקינה של הפרשת קורטיזול אשר מלווה בתגובה דלקתית כרונית האופיינית למצבים של השמנה וסוכרת ומגבירה את התנגדות לאינסולין, פוגעת בתפקוד תאי בטא וכתוצאה מכך נגרמת סוכרת, או מוחמרת ועולה הסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם.

בדיקות הדמיה מוחית פונקציונלית (functional MRI) אצל הסובלים מ-PTSD מראה שינויים בפעילות המוחית באזורים שקשורים בעיבוד רגשות וקוגניציה, עם פעילות יתר באזורים מסוימים ופעילות מופחתת באזורים אחרים וכן השפעות על התקשורת בין אזורים אלה<sup>58</sup>. הפרעה בפעילות מוחית באזורים אלה תוארה כקשורה בסיכון מוגבר לתחלואה קרדיווסקולרית ותמותה<sup>59</sup> ועם שינויים בהפרשת ההורמונים אדרנלין ונוראדרנלין ופגיעה באיזון של מערכת העצבים האוטונומית, שינה, והפרשת מתווכי דלקת<sup>59</sup>. עבודה נוספת הראתה תגובת לחץ דם מוגברת אצל נשים עם PTSD עם פעילות סימפתטית עצבית מוגברת, ממצא שמתאים לסיכון יתר להתפתחות יתר לחץ דם וכתוצאה מכך למחלות לב וכלי דם<sup>60</sup>. מטא-אנליזה של 20 מחקרים הראתה שרמות מתווכי דלקת שונים (ציטוקינים) דוגמת interleukin 1b, interleukin 6 (IL-6) ו-IFN $\gamma$  מוגברת אצל אלה הסובלים מ-PTSD<sup>26</sup>. עבודות רבות, מעשרות השנים האחרונות בספרות האנדוקרינולוגית והקרדיוולוגית, הראו בצורה עקבית שמצב דלקתי כרוני אופייני לסוכרת ומחלות לב ומעורב בהתפתחות של מצבים אלה<sup>61,62</sup>. יוצא שפגיעה באיזון המערכת האוטונומית ומערכת החיסון עם התפתחות של מצב דלקתי כרוני, ששכיח אצל אנשים עם PTSD תומך בקיום קשר סיבתי בין מצב זה לסוכרת, יתר לחץ דם ותחלואה לבבית ובכלי הדם.

בנוסף לדלקת, מצב של דחק כרוני מלווה בנטייה לקרישיות יתר<sup>63</sup>, הפרעות בשומנים בדם (דיסליפידמיה)<sup>64</sup>, השמנה<sup>15,65,66</sup> והפרעה בסבילות לגלוקוז, כולם תורמים להגברת הסיכון להופעה או החמרה בסוכרת קיימת וכתוצאה מכך בסיכון למחלות לב וכלי דם.

מחקר בקרב 475 נשים בריאות, עם השוואה של תפקוד תאי אנדותל (חלק מדופן כלי הדם), לפני ואחרי התפתחות PTSD הראה עלייה בביטוי חלבון הנקרא vascular cell adhesion molecule 1 לאחר התפתחות PTSD<sup>67</sup>. חלבון זה מעורב בפתופיזיולוגיה (מנגנון התפתחות) של טרשת עורקים ויצירת קרישי דם אשר גורמים לאוטם בשריר הלב.

לסיכום, עבודות מגנוניות שונות בבני אדם תומכות בטענה שקיים קשר סיבתי בין PTSD להתפתחות סוכרת, יתר לחץ דם ומחלות לב וכלי דם.

הקשר בין PTSD לסוכרת נבדק במספר עבודות ומטה-אנליזות שפורסמו בספרות. לדוגמה: Vancamfort וחבריו (להלן: וחב') פרסמו בשנת 2016 מטה-אנליזה של 5 מחקרים שכללה 148,926 נבדקים. אוכלוסיית המחקר כללה חולים מאושפזים ונתונים של מטופלים מהקהילה. נמצא שאבחנה של PTSD הייתה כרוכה בסיכון יחסי של פי 1.5 בשכיחות של סוכרת<sup>68</sup>. Scherrer וחב' בדקו היארעות של סוכרת באוכלוסייה של 5,654 יוצאי צבא בארה"ב. הסיכון היחסי אצל אנשים עם PTSD היה 1.33 כשנעשה תקנון לגיל<sup>69</sup>.

לצורך דיוני הוועדה התבצעה סקירת ספרות שיטתית על ידי חברת KSR. הממצאים העיקריים מפורטים מטה:

17 מחקרים בדקו את הקשר בין PTSD לבין סוכרת, בכולם נעשתה הערכה של השפעת PTSD כגורם מנבא עצמאי לסוכרת. מתוך אלה, 9 מחקרים היו מחקרי אורך, 6 מחקרים היו מחקרי חתך רוחביים והמבנה של מחקר אחד לא היה ברור עקב היעדר מידע. פירוט המחקרים השונים, כולל סוג המחקר, האוכלוסייה שנחקרה, תקנון ל-confounders והממצאים מפורטים בטבלה מספר 1.

6 מחקרים רוחביים חקרו את הקשר בין PTSD לבין סוכרת. 5 מחקרים הראו ש-PTSD מעלה את הסיכון להתפתחות סוכרת, עם יחס סיכויים הנע בין 1.1 - 1.5. תוצאות 7 מחקרי אורך מצביעות על כך ש-PTSD הוא גורם מנבא לסוכרת, עם השפעות הנעות בין 1.06 לבין 2.31. מתוך אלה, 3 מחקרים סווגו כבעלי סיכון בינוני להטיה. מבין המחקרים עם סיכון קטן להטיה, המחקר הגדול ביותר היה של Roberts וחב' שנערך בשנת 2015: המחקר כלל 4,765 נשים עם PTSD ו-44,974 נשים ללא PTSD, נמצא סיכון גבוה יותר לסוכרת בקרב אלו עם PTSD. יחס הסיכון המותאם היה 1.3 (-1.12) CI 1.5) ו-1.33 (CI 1.13-1.56), אצל אנשים עם PTSD ו-4-5 סימפטומים ו-6-7 סימפטומים לפי DSM-IV עם התאמה לגזע, BMI (Body Mass Index), מאפייני אורח חיים, שימוש בתרופות נוגדות דיכאון ועוד. **מטא-אנליזה של מחקרי האורך הראתה סיכון (hazardratio; HR) להופעת סוכרת של 1.43 (CI 0.89 – 2.28).**

בנוסף, מספר מחקרים פרוספקטיביים ומטה-אנליזות הראו שתסמינים של דיכאון וכעס, ששכיחותם גדולה אצל אלה הסובלים מ-PTSD, קשורים בסיכון לפתח סוכרת<sup>55,70</sup>.

### יתר לחץ דם ומחלות קרדיווסקולריות

בפרק זה נדון במחלות הבאות:

1. **יתר לחץ דם (Hypertension)** - לחץ דם כרוני (Chronic) גבוה שמעלה את הסיכון לשבץ מוחי, מחלת לב וכלי דם אחרים;
2. **מחלת לב כלילית (Coronary Artery Disease, CAD)** - היצרות או חסימה טרשתית בעיקר של העורקים הכליליים המספקים דם לשריר הלב, מה שמוביל לתעוקת חזה (Angina pectoris) או אוטם שריר הלב (התקף לב, Myocardial Infarction, MI);
3. **שבץ מוחי** – (Cerebro-Vascular Accident, CVA/Stroke) פגיעה בזרימת הדם למוח עקב חסימת עורק (שבץ איסכמי) או דימום (שבץ המורגי);

בחלק זה של הדוח נתייחס לקבוצה זאת של המחלות בדגש על כל אחת ואחת, כאשר גורמי הסיכון למחלות בקבוצה זאת חופפים.

### מחלות קרדיווסקולריות - רקע

מחלות קרדיווסקולריות (Cardio-Vascular, לב וכלי דם) הן קבוצה של מחלות הפוגעות בלב ובכלי הדם. קבוצה זאת של מחלות היא אחת הסיבות המובילות לתמותה ותחלואה ברחבי העולם (ארגון הבריאות העולמי).

לפי ה-"IHME" (Institute for Health Metrics and Evaluation) נכון לשנת 2022, תמותה קרדיווסקולרית מתוקנת לגיל ולפי אזור נעו בין 73.6 לכל 100,000 נפש אצל בעלי הכנסה גבוהה באזור אסיה-האוקיינוס השקט (Asia Pacific) ל-432.3 לכל 100,000 נפש במזרח אירופה. התמותה הגלובלית ממחלות לב וכלי דם פחתה ב-34.9% בין השנים 1990 ל-2022.

גורמי סיכון למחלות קרדיווסקולריות:

גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם רבים ומגוונים כגון תורשה, גיל מבוגר, תזונה לא מאוזנת, חוסר פעילות גופנית, שימוש בסמים ותרופות דוגמת סטרואידים ותרופות פסיכיאטריות, עישון, צריכת אלכוהול מוגזמת, שינה לא מספקת או הפרעות שינה. בנוסף, מחלות מטבוליות כרוניות, כולל השמנה, סוכרת, יתר לחץ דם ומחלות כליה.

הקשר בין PTSD לבין מחלות לב וכלי דם אינו מוסבר באופן חד-משמעי.

באופן כללי, דחק נפשי עלול לגרום, בין היתר, לחוסר ויסות של המערכת העצבית הסימפתטית (Sympathetic) ושל הציר: היפותלמוס - יותרת המוח - יותרת הכיליה (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)<sup>71,72</sup>. שינויים אלו יכולים לגרום לתופעות מזיקות הכוללות התפתחות יתר לחץ דם, עיבוי שריר הלב של חדר שמאל<sup>73</sup>, התכווצות כלי דם כלילית, תפקוד לקוי של האנדותרל<sup>74-76</sup> (היכול לגרום להאצה בתהליך הטרשתי), שפעול טסיות וייצור של ציטוקינים (Cytokines) מעודדי דלקת<sup>77,78</sup>. מה שיכול לגרום לסיכון מוגבר בהפרעות קצב חדריות<sup>79</sup> ואוטם שריר הלב<sup>80</sup>.

באופן פרטני, ישנה חלוקה של הנחות ומודלים מבוססים בעיקר על תיווך באמצעות מנגנונים ביולוגיים, פסיכולוגיים, של קשב (attention) והתנהגותיים.

מנגנונים פסיכולוגיים הכוללים דיכאון, עוינות והתמודדות לקויה, כולם נקשרו להשפעות בריאותיות שליליות. דיכאון נקשר לסבירות גבוהה יותר למחלות לב וכלי דם, ולמנגנונים שיכולים להסביר את הקשר הזה, כולל הגברת פעילות טסיות, ירידה בשונות קצב הלב, וסבירות גבוהה יותר ליתר לחץ דם.<sup>81</sup>

מנגנונים התנהגותיים הקשורים לטראומה ו-PTSD כוללים שימוש או התמכרות לחומרים (עישון, אלכוהול, סמים, אוכל), חוסר מעורבות באסטרטגיות מניעה כמו פעילות גופנית, תזונה, מין בטוח, טיפולים רפואיים סדירים, וכן ירידה בהיענות לטיפול תרופתי.<sup>15,82,83</sup>

פרופ' זהבה סלומון, מהמובילות בחקר PTSD, הראתה עלייה בתחלואה גופנית (somatic) אצל פדויי השבי שדיווחו על מספר רב יותר של בעיות בריאות בממוצע לעומת קבוצת הבקרה<sup>84</sup>. המחקר הראה עלייה בתסמונת מטבולית, מדד דלקת, טלומרים (telomeres) ותמותה בקרב פדויי שבי. על בסיס הבדיקות הרפואיות נערכו השוואות גם לתסמונת המטבולית ולמדד הדלקת CRP. בפדויי השבי הודגם סיכוי הגבוה פי 2.85 (CI 0.54-11.9) ללקות בתסמונת המטבולית.

בין השאר, הסתמנו הבדלים בולטים בשיעורי סוכרת, מחלות לב, גנחת הסימפונות ובעיות נשימה, בעיות שיניים ותחלואה נוספת ל-CRP שאינו תקין. בדיקות רפואיות הצביעו על סיכוי הגבוה פי 2.85 ללקות בתסמונת המטבולית. נמצא כי שיעורי התמותה היו גבוהים יותר פי 1.6 בקבוצת פדויי השבי לעומת קבוצת הבקרה. תוצאות המחקר הצביעו על כך שפדויי השבי הם קבוצת סיכון גבוה לא רק לתחלואה פסיכיאטרית, אלא גם לתחלואה גופנית הכוללת מחלות לב, סרטן, סוכרת, יתר לחץ דם ותסמונת מטבולית וחשופה לשיעורי תמותה גבוהים מאלה של עמיתיהם. הפגיעות שלהם מסתמנת גם במדדים הביולוגיים, בהם CPR וטלומרים, כך שניכר שכלל שהתגובות המתאימות ל-PTSD קשות יותר כך המחיר הגופני שהן גובות גבוה יותר.

## יתר לחץ דם

### רקע

לפי ה-"IHME", נכון לשנת 2022, לחץ דם סיסטולי גבוה היווה את מספר שנות הנכות (-Disability Adjusted Life Year, DALYs) המתוקננות לגיל הגבוה ביותר שיוחס למחלות קרדיווסקולריות, עם 2,564.9 מקרים לכל 100,000 נפשות ברחבי העולם.

הפתופיזיולוגיה (התהליכים הגופניים ויחסי הגומלין בין המערכות השונות בגוף) של יתר לחץ דם כרוכה באינטראקציות (פעולות גומלין) מורכבות בין גורמים סביבתיים והתנהגותיים, גנטיקה, מערכות הורמונליות, וכן בין מספר מערכות איברים, כולל הכליות, מערכת הלב וכלי הדם, ומערכת העצבים המרכזית<sup>85</sup>. בנוסף, מנגנונים חיסוניים וכלי דם מעורבים בתהליך. חוסר איזון במנגנונים אלו מוביל להתפתחות יתר לחץ דם, אשר אם אינו נשלט, עלול לגרום לנזק איברי כתוצאה מיתר לחץ דם (Hypertension-Mediated Organ Damage, HMOD) ולתוצאים קרדיווסקולריים-Cardio-Vascular שליליים.

יתר לחץ דם ממושך עלול לגרום לנזק לאיברים שונים ובסופו של דבר להוביל למחלות לב, מחלות כלי הדם במוח, ומחלות כליה, אשר מהוות גורמים משמעותיים לנטל העולמי של מחלות כרוניות. האיברים הנפגעים מלחץ דם גבוה כוללים את הלב, המוח, הכליות, העיניים וכלי הדם. איברים אלה עוברים שינויים מבניים ותפקודיים הנובעים מלחץ הדם הגבוה.

### הקשר בין PTSD ליתר לחץ דם

במחקרים שבחנו את הקשר בין PTSD ליתר לחץ דם נמצא כי ישנו קשר בין PTSD לבין יתר לחץ דם, אשר נמדד בדרגות שונות.

במחקר חתך של Cohen וחב' משנת 2009 הודגם קשר בין PTSD ויתר לחץ דם בקרב 30,3223 נשים וגברים ששירתו בעירק ואפגניסטן (OR=1.6-2.9). אצל אלו עם PTSD נמצאה שכיחות יתר של עישון, שימוש באלכוהול, שימוש בסמים, השמנה, דיכאון וחרדה<sup>86</sup>.

Coughlin הראה בשנת 2011 שאלו אשר אובחנו עם PTSD נמצאו בסיכון גבוה ליתר לחץ דם ומחלות קרדיווסקולריות בכלל<sup>87</sup>.

במחקר רטרוספקטיבי קטן על חיילים אמריקאים שפנו למרפאה פסיכיאטרית נמצא יתר לחץ דם אצל אלו שאובחנו עם PTSD (88 חיילים) לעומת אלו ללא PTSD (98 חיילים). המחקר הראה שאלו עם PTSD היו בסיכון גבוה ב-77%-85% לפתח יתר לחץ דם בהשוואה לאלה ללא PTSD. חולי PTSD הראו באופן עקבי לחץ דם סיסטולי ממוצע: 133.8 מילימטר כספית אצל המאובחנים עם PTSD, לעומת 122.3 מילימטר כספית אצל אלו ללא PTSD. לחץ דם דיאסטולי ממוצע: 87.6 מילימטר כספית לעומת 78.6 מילימטר כספית. הבדלים אלה היו מובהקים סטטיסטית והראו קשר ברור בין PTSD ליתר לחץ דם. גם הדופק היה גבוה יותר אצל הסובלים מ-PTSD (78.9 לעומת 73.1). חרדה והפרעות הקשורות לחרדה היו שכיחות יותר בקבוצת החיילים עם PTSD<sup>88</sup>.

בסקירה אפידמיולוגית משנת 2015, הודגם קשר בין PTSD והופעת תסמונת מטבולית הכוללת יתר לחץ דם אצל חיילים ששירתו בווייטנאם<sup>65</sup>.

מחקר מעקב רטרוספקטיבי שכלל 47,514 נשים במשך 22 שנים במסגרת מחקר ה- Nurses Health Study II, מצא קשר בין יתר לחץ דם ו- PTSD כתלות במספר התסמינים של PTSD; HR=1.2 (CI 1.12-1.30) אצל נשים עם 6 תסמינים, HR=1.04 (CI 1.00-1.09) אצל נשים ללא תסמיני PTSD. דווח על השמנת יתר וטיפול בנוגדי דיכאון אשר היו אחראיים ל-30% ו-21% (בהתאמה) של הקשר<sup>89</sup>. במאמר משנת 2020 דיווחו החוקרים שוב על קשר בין PTSD כגורם ליתר לחץ דם<sup>90</sup>.

מאמר משנת 2018 מסכם את הקשר בין יתר לחץ דם ו- PTSD במספר מאמרים<sup>91</sup>.

סקירה מסכמת שיטתית שפורסמה בשנת 2022 ציינה כי PTSD הינו גורם ידוע ומוכר לשורה ארוכה של מחלות מטבוליות כולל סוכרת, יתר לחץ דם ומחלות לב ותמותה ממחלות כאלו<sup>92</sup>.

בסקירה הספרות השיטתית שבוצעה עבור הוועדה, נסקרו 18 מחקרים, ב-16 מתוכם נעשתה הערכה של PTSD כגורם מנבא עצמאי ליתר לחץ דם<sup>93-108</sup>.

מתוך 16 מחקרים אלו:

מחקר מקרה בקרה (Case-Control) שבחן 50 חיילים משוחררים עם PTSD ו-196 ללא PTSD מצא כי הסיכון ליתר לחץ דם היה גבוה יותר בקרב אלו עם PTSD (נמדד על פי קריטריוני DSM-IV) בהשוואה לאלו ללא PTSD (adjusted OR= 1.69; CI 0.91-6.36), מחקר זה דורג כבעל סיכון בינוני להטיה<sup>93</sup>.

נמצאו 5 מחקרי חתך (Cross-Sectional)<sup>94,95,104,106,107</sup> שהדגימו על PTSD כקשור לסיכון מוגבר לפיתוח יתר לחץ דם, גם לאחר התאמה למחלות רקע, משתנים סוציו-אקונומיים, דמוגרפיים והתנהגותיים. כל המחקרים דורגו כבעלי סיכון בינוני להטיה. מתוך 5 מחקרים אלו, מחקר אחד<sup>94</sup> מצא כי הסיכון ליתר לחץ דם בקרב אנשים עם PTSD, היה גבוה פי 2.03 בהשוואה לאלו ללא PTSD (OR=2.03; CI 1.27- 4.82). מחקר אחר<sup>104</sup> מצא כי PTSD היה קשור לסיכון גבוה יותר ליתר לחץ דם בקרב משתתפים שחורים ולבנים כאחד, (RR[Relative Risk]=1.41, CI 1.21-1.65) בקרב שחורים (RR=1.33, CI 1.09-1.63) ובקרב לבנים. במחקר רחב היקף בארצות הברית<sup>95</sup>, נמצא כי PTSD, מלא או חלקי, היה קשור לסיכויים גבוהים יותר ליתר לחץ דם, אך לא בצורה מובהקת סטטיסטית (adjusted OR=1.11; CI 0.97, 1.28; OR=1.13; CI 0.97-1.31). במחקר אחר בקרב מבוגרים מעל גיל 60<sup>106</sup>, נמצא כי PTSD חלקי לא היה קשור סטטיסטית ליתר לחץ דם (adjusted OR=1.2; CI 0.95-1.51) ו- PTSD מלא נמצא קשור בצורה מובהקת סטטיסטית (adjusted OR=1.3; CI 1.03-1.70) לעומת קבוצת הבקרה. מחקר נוסף<sup>107</sup> מצא כי PTSD (ללא קריטריונים

אבחנתיים מוגדרים), היה קשור (מובהק סטטיסטית) לסיכויים מוגברים ליתר לחץ דם (מותאם למאפיינים סוציאקונומיים) (OR = 1.06; CI 1.05-1.08).

10 מחקרי אורך (Longitudinal)<sup>96-103,105,108</sup> מצביעים על קשר בין PTSD לסיכון מוגבר להתפתחות יתר לחץ דם, גם לאחר התאמה למשתנים כמו מחלות רקע, מצב חברתי-כלכלי, גורמים אתניים, דמוגרפיים והתנהגותיים. 6 מהמחקרים דורגו כבעלי סיכון בינוני להטיה, 4 עם סיכון גבוה להטיה ובמחקר אחד, בשל פרסום תקציר בלבד, לא בוצעה הערכת הטיה.

המחקרים מצביעים על סיכון מוגבר ב-57% עד 79% להתפתחות יתר לחץ דם בקרב חולי PTSD, הן לפי OR והן לפי HR; 1.57 (CI 1.14-2.18) ו-1.79 (CI 1.64-1.95) בהתאמה.

יתר לחץ דם נגרם כתוצאה מגורמים שונים ומגוונים מאוד (סביבתיים והתנהגותיים, גנטיים, הרמונליים, של הכלייה, לב וכלי הדם, מערכת העצבים המרכזית ועוד).

נמצא קשר בין PTSD לבין שימוש בחומרים (עישון, שימוש מופרז באלכוהול, סמים ואוכל), חוסר engagement (מעורבות) בתוכניות מניעה (פעילות גופנית, דיאטה, יחסי מין מוגנים, טיפול רפואי סדיר) וכישלון בהיצמדות לטיפול רפואי<sup>15,82,83</sup>.

**המטא-אנליזה הראתה סיכון (hazard ratio; HR) להופעת יתר לחץ דם של 1.79 – 1.58 CI (2.04).**

### מחלת לב כלילית (מחלת לב איסכמית)

#### רקע

מחלה הפוגעת בעורקים הכליליים, המספקים דם, חמצן וחומרי הזנה לשריר הלב.

הגורם העיקרי למחלה כלילית הוא טרשת עורקים (Atherosclerosis), מצב דלקתי שבו שומנים, כולסטרול, סידן וחומרים אחרים מצטברים על דפנות העורקים ויוצרים רובד טרשתי (Plaque). הצטברות זו גורמת להיצרות העורקים, לירידה באספקת הדם לשריר הלב ולסיכון מוגבר לאוטם שריר הלב.

מחלה כלילית – טרשתית הגורמת להיצרות העורקים בכלל והעורקים הכליליים בפרט בדרגות שונות ובמהירות שונה, ירידה באספקת הדם ללב בגלל חסימה חלקית או מלאה, הגורמת לתעוקת חזה (Angina pectoris), אוטם שריר הלב (התקף לב, Myocardial Infarction, MI), אי ספיקת לב ואפילו מוות פתאומי.

על פי ארגון הבריאות העולמי ("World Health Organization, WHO") מחלות לב וכלי דם (CVDs) הן גורם המוות המוביל בעולם, ואחראיות ל-17.9 מיליון מקרי מוות בשנה. מתוך מקרי מוות אלו, כ-85% נגרמים מהתקפי לב ושבץ מוחי, אשר נובעים לרוב ממחלת לב כלילית.

בשנת 2019, מחלת לב כלילית הייתה הגורם של כ-7.4 מיליון מקרי מוות ברחבי העולם, עובדה הממחישה את ההשפעה המשמעותית שלה על התמותה העולמית.

ה-IHME מצא בשנת 2022, כי מחלת לב איסכמית הייתה עם מספר שנות הנכות (DALYs) מתוקנת לגיל הגבוהה ביותר בעולם עם 2,275.9 מקרים לכל 100,000 נפשות.

## הקשר בין PTSD ומחלת לב כלילית

בסקירת הספרות השיטתית שבחנה את הקשר בין PTSD למחלת לב איסכמית נסקרו 16 מחקרים, כולם נבדקה ההשפעה של PTSD כגורם עצמאי לניבוי מחלת לב איסכמית (טבלה 2) –109,118,106,95,96,127.

במחקר שבדק מספר גדול של חיילות משוחררות (835,197), נמצא כי אלו שאובחנו עם PTSD (144,151), לפי קריטריוני ICD-9, ICD-10, היו בסיכון מוגבר למחלת לב איסכמית (מחלת לב כלילית, תעוקה לא יציבה, אוטם שריר הלב) עם ביצוע התאמות לגיל, גורמי סיכון למחלת לב איסכמית, השמנת יתר, מחלה כלייתית כרונית, הפרעות פסיכיאטריות, תלות באלכוהול או בסמים (HR בטווח של 1.21 עד 1.95, עם CI 95% שלא דווח), לעומת אלו ללא PTSD (684,053)<sup>109</sup>. מחקר נוסף, שבדק נשים מאזורי מחייה עם הכנסה נמוכה ועם טראומה מסוג מעורב, הראה סיכון גבוה יותר למחלה כלילית באלו עם אבחנת PTSD (שאובחנה לפי DSM-IV) לעומת אלו ללא PTSD (מותאם לדמוגרפיה, דיכאון בהווה ועישון) (OR=2.29; CI 1.06-4.15)<sup>94</sup>. מחקר בקרב חיילים אמריקאים משוחררים (2,732) לא מצא קשר בין מחלת לב איסכמית ל-PTSD (100) לעומת אלו ללא PTSD (אובחנו עם PCL-S) או הפרעת דיכאון מאג'ורי (2632) (adjusted OR=1.0; CI 0.41-2.42)<sup>110</sup>. במחקר סקירת נתונים מתוך ה-"NSAL" (National Survey of American Life) וה-"NCS-R" (National Comorbidity Survey Replication), מצא כי PTSD (לפי קריטריוני DSM-IV) היה קשור לסיכון גבוה יותר באופן משמעותי למחלת לב, הן באוכלוסייה השחורה והן באוכלוסייה הלבנה האמריקאית מתוך הנתונים (RR=2.4; CI 1.51-3.8) בשחורים ו-RR=3.28; CI 2.35-4.58) בלבנים)<sup>104</sup>. במחקר אחר דווח כי אלו עם PTSD (לא פורט איך אובחנו) היו בסיכון מוגבר יותר, במידה קלה, לפתח מחלת לב כלילית (לא הייתה משמעות סטטיסטית) (בוצעה התאמה למאפיינים סוציו-דמוגרפיים) (OR=1.04; CI 1.0-1.07)<sup>107</sup>. במחקר נוסף<sup>111</sup>, נמצא כי אלו שהוגלו לסיביר בילדותם עם PTSD (80) (לפי קריטריוני DSM-IV) היו עם סיכון מוגבר (מובהק סטטיסטית) לפתח מחלת לב כלילית (adjusted OR=3.8 CI 1.62-8.94) לעומת אלו ללא PTSD (80).

ממצאים מ-8 מחקרי אורך<sup>109,112-118</sup> היו מאוד עקביים, והראו ש-PTSD הוא גורם מנבא חזק למחלת לב איסכמית. באחד ממחקרי האורך<sup>112</sup> נמצא סיכון גבוה יותר למחלת לב איסכמית ב-50 משוחררי צבא עם PTSD לעומת 196 ללא PTSD (adjusted RR=1.56; CI 1.34-3.14). מחקר אחר<sup>115</sup> בדק בקרב שורדי אסון התאומים/11.9 ומצא סיכון גבוה יותר למחלת לב איסכמית ב-1586 מאובחנים עם PTSD (על בסיס קריטריוני PCL) לעומת 12,124 ללא PTSD (adjusted OR=2.4; CI 1.8-3.2). בקרב 3,331 משוחררי צבא עם PTSD (מאובחנים לפי קריטריוני PCL-S) לעומת 56,694 ללא PTSD<sup>113</sup>, נמצא סיכון נמוך יותר למחלת לב כלילית (adjusted OR=0.49; CI 0.16-1.53). בנשים משוחררות מהצבא עם PTSD (129,510) (מאובחנות לפי קריטריוני ICD-9, ICD-10) לעומת כאלו ללא PTSD (259,020) נמצא סיכון גבוה למחלת לב איסכמית (adjusted HR=1.15; CI 1.1-1.19)<sup>116</sup>. במחקר נוסף שבדק נשים משוחררות מהצבא<sup>109</sup>, נמצא סיכון גבוה יותר למחלת לב איסכמית ב-132,923 נשים עם PTSD (מאובחנות לפי קריטריוני ICD-9, ICD-10) לעומת 265,846 ללא PTSD (unadjusted HR=1.44; CI 1.38-1.5). כן, נמצא סיכון גבוה יותר למחלת לב איסכמית ב-5,147 שורדי אסון התאומים/11.9 עם PTSD (מאובחנים לפי קריטריוני PCL) לעומת 34,177 ללא PTSD (adjusted HR=1.62; CI 1.34-1.96) בגברים ו-[adjusted HR=1.68; CI 1.33-2.12] (בנשים)<sup>117</sup>. מבין החיילים האמריקאים שלחמו במלחמת וייטנאם, נמצא סיכון גבוה יותר של מחלת לב כלילית ב-220 חיילים (תאומים גברים בגיל העמידה) עם PTSD לעומת 320 ללא PTSD (בוצעה התאמת מאפיינים דמוגרפיים והתנהגותיים) (RR=1.9, לא דווח CI)<sup>114</sup>. במחקר נוסף על הלוחמים בווייטנאם<sup>118</sup> נמצא סיכון גבוה יותר למחלת לב איסכמית ב-137 חיילים עם PTSD, לעומת 425 ללא PTSD (OR=2.5; CI 1.5-4.4). סוגים שונים של מחלת לב כלילית כגון אוטם שריר הלב, תעוקה ואי ספיקת לב דווחו

ב-2 מהמחקרים שדיווחו גם מחלת לב איסכמית<sup>107,110</sup>, כמו גם בעוד 8 מחקרים<sup>95,100,106,119-123</sup> (כמו במחלת לב איסכמית, ישנה הדגמה של היארעות גבוהה יותר עם PTSD עם טווח בין 1.1 (-0.4 CI) 5.6] (3.5) ל-5.72) ל-OR של אוטם שריר הלב בשני מחקרי חתך. מחקר אחד במאושפזים היה יוצא דופן, כשהדגים סיכון נמוך יותר לאוטם שריר הלב עם עליות ST או ללא עליות ST באק"ג<sup>123</sup>. במטא-אנליזה שנעשתה על מחקרים אלו הודגם כי לאנשים עם PTSD יש סיכון מוגבר של 36% ל-130% לפתח מחלת לב איסכמית עם הערכות משתנות בשיטות אנליטיות שונות. **המטא-אנליזה הראתה סיכון (HR) להופעת מחלת לב כלילית של 1.36 (CI 0.14-12.70).**

## שבץ מוחי

### רקע

אירוע/שבץ מוחי (Cerebro-Vascular Accident, CVA/Stroke) הוא מצב של הפרעה פתאומית ומהירה באספקת הדם למוח, היכולה להיגרם על ידי סיבות שונות במנגנונים שונים. שבץ מוחי מסווג לשני סוגים, על פי התוצאה: חסימת עורק (שבץ איסכמי, Ischemic stroke) או דימום (שבץ המורגי, Hemorrhagic stroke).

לפי מידע של ארגון הבריאות העולמי משנת 2022 שבץ מוחי הוא סיבת המוות השנייה בעולם. בדו"ח שיצא בשנת 2022 נמצא כי הייתה עלייה של 50% במהלך 17 השנים שקדמו לדו"ח, וכעת אחד מתוך ארבעה אנשים צפוי לחלות בשבץ מוחי במהלך חייו. בין 1990 ל-2019 נצפתה עלייה של 70% בהיארעות שבץ מוחי חדש, 43% בתמותה משנית לשבץ מוחי, 102% בשכיחות הכוללת של שבץ מוחי (חדש או ידוע) ועלייה של 143% בדרגות נכות שונות הנמדדות בשנים (DALY).

לפי ה-IHME נכון לשנת 2022, דימום תוך-מוחי ושבץ איסכמי היו הסיבות השכיחות למחלות קרדיווסקולריות, אחרי מחלת לב איסכמית, עם מספר שנות נכות (DALYs) המתקוננות לגיל שנע בין 5,881.0 מקרים לכל 100,000 נפש בדרום אסיה ל-11,342.6 מקרים לכל 100,000 נפש במרכז אסיה.

### הקשר בין PTSD לשבץ מוחי

בסקירת ספרות נרחבת שבחנה את הקשר בין PTSD לשבץ מוחי נסקרו 17 מחקרים, בכולם נבחנה ההשפעה של PTSD כגורם עצמאי לניבוי שבץ מוחי. מתוכם 8 מחקרי אורך<sup>97,100,124-129</sup>, 8 מחקרי חתך<sup>95,104,106,107,110,119,130,131</sup> ומחקר case-control אחד<sup>132</sup>.

טווח ההשפעה של PTSD על שבץ מוחי נמדד על ידי שימוש ב-OR (hazard ratio), OR (odds ratio) ו-RR (risk ratio) והתפרש בין 1.15 (CI 0.95-1.38) ל-2.04 (CI 1.59-2.64) ב-8 מחקרי האורך. הממצאים במחקרי אורך אלו מכוונים לכך ש-PTSD הוא גורם מנבא לשבץ מוחי.

ההשפעה של PTSD על שבץ מוחי במחקרי חתך נבדק על ידי שימוש ב-OR, HR ו-RR וחושב בטווח של בין 0.7 ל-4.28 (CI 0.2-16.55). בין מחקרי חתך אלה 4 מצאו כי PTSD העלה את הסיכון לשבץ מוחי. במחקר שבדק 100 משוחררי צבא אמריקאים עם PTSD ו-2,632 ללא PTSD (אובחן בעזרת PCL-S), מצא סיכון גבוה יותר של מחלות כולל שבץ מוחי (adjusted OR=4.28; CI 1.11-16.55), בוצעה התאמה למאפיינים סוציו-דמוגרפיים, אורח חיים, מצב לחימה שלהם בעת השירות, מספר

אירועי הטראומה שעברו בחייהם<sup>110</sup>. במחקר נוסף שבדק 212 מאובחנים עם PTSD ו-1,202 ללא PTSD, נמצא כי PTSD (מבוסס קריטריוני DSM-IV), הגביר את הסיכון לשבץ מוחי באופן משמעותי (adjusted OR=2; CI 1.1-3.8) לאחר ביצוע התאמה לגיל, מין, השכלה, משך PTSD או דיכאון במהלך החיים, סוכרת, יתר לחץ דם, עישון, משך זמן שתיית אלכוהול מוגברת או תלות בחיים<sup>130</sup>. במחקר שבדק סיכון להתפתחות שבץ מוחי בלבנים ושחורים אמריקאים עם PTSD (מבוסס קריטריוני DSM-IV) עם התאמה לגיל ומין (adjusted RR=2.79; CI 1.49-5.26) ו-RR=2.42; CI 1.3-4.51 (בהתאמה)<sup>104</sup>. מחקר שלקח 398,769 נשים, משוחררות צבא; מהן, 132,293 עם PTSD (נמדד על ידי PCL-S), הדגים סיכון שבץ מוגבר (adjusted HR=1.64; CI 1.43-1.86) עם התאמה לגיל, גורמי סיכון לשבץ, תלות בסמים ואלכוהול, הפרעות נוירואנדוקריניות כדוגמת יתר או תת פעילות של בלוטת התריס, ומספר ביקורים. מחקר זה הוצא מהערכת הטיה בשל מיעוט מידע (הוצג כאבסטרקט בכנס)<sup>128</sup>. לעומת זאת, 4 מחקרי חתך מצאו ש-PTSD הוריד את הסיכון לשבץ מוחי. במדגם בן 1,527 אנשים שכלל 54 עם PTSD ו-1,468 ללא PTSD, נמצא סיכון נמוך יותר לשבץ מוחי במאובחני PTSD (לא נכתב הקריטריון לאבחנה) (adjusted OR=0.89; CI 0.85-0.94) לאחר ביצוע התאמה למאפיינים סוציו-דמוגרפיים<sup>107</sup>.

**המטא-אנליזה הראתה סיכון (HR) להופעת שבץ מוחי של 1.63 (CI 0.998-2.65).**

## פיברומיאלגיה

### רקע

פיברומיאלגיה היא תסמונת כאב כרונית, המאופיינת בכאבים שריריים וגרמיים ממושטים. לכך מתלווים לעיתים קרובות קישיון בשרירים עם היקיצה, תחושת נימול (פאראסטזיות), הפרעה בשינה המלווה בעייפות ודיכאון תגובתי<sup>133,134</sup>.

האבחון הקליני של פיברומיאלגיה, מבוסס ברובו על פי דיווח המטופל<sup>130</sup> אודות כאבים כרוניים וממושטים. מרכיב הכאב דומיננטי בתלונות, ולכן התסמונת "חונה" בשדה הראומטולוגי. יחד עם זאת, חולים רבים מדווחים גם על עייפות, הפרעות בשינה, כאבי ראש, מיסוך קוגניטיבי והפרעות במצב הרוח. מצב זה אינו ייחודי לפיברומיאלגיה וניתן למצוא גם במחלות אחרות כמו מיגרנות, תסמונת המעי הרגיז, תסמונת העייפות הכרונית ומחלות פסיכיאטריות, בהן ניזון הרופא המאבחן בעיקר מתלונותיו של המטופל. בדומה למחלות כרוניות רבות לעיתים מצטרפת לתסמינים אלו תחושה דיספורית (דיכאונית) שהיא תגובתית למחלה עצמה, בדגש על הכאבים הממושכים והליקוי המתיש בשינה<sup>135-139</sup>. פיברומיאלגיה, לעיתים קרובות, נתפסת כתסמונת השנויה במחלוקת וכחלק מהתסמונות הפסיכוסומטיות. כך, למרות שהספרות העדכנית מצביעה על הקשרים אנדוקריניים, אימונולוגיים ונוירולוגיים הנוטלים חלק בפתוגנזה של תסמונת זו<sup>140-143</sup>. גם הקריטריונים לאבחון המחלה מתבססים, בראש ובראשונה, על הערכת חומרתם של הכאבים הממושטים ובמידה פחותה תורמים המרכיבים האחרים - שינה שאינה מרעננת, עייפות, דיכאון, כאבי בטן, כאבי ראש ותסמינים קוגניטיביים<sup>144</sup>. אכן, לעיתים חולים המאובחנים כלוקים בפיברומיאלגיה ממלאים גם קריטריונים של דיכאון מג'ורי עם תסמינים סומאטיים. לפיכך, יש מי שמצדד בטענה, כי בהיעדר מדדים ביולוגיים המאפשרים אבחנה בין פיברומיאלגיה לבין דיכאון הפתולוגיה העיקרית שמדווחת היא למעשה נפשית. אולם התסמונת הפיברומיאלגית, כפי שפורט לעיל וכפי שהוועדה התייחסה אליה, היא בעיקרה תסמונת כאב ממושטת ראומטולוגית ועצמאית שלעיתים, בדומה למחלות כרוניות אחרות, מתלווים אליהם תסמינים פסיכיאטריים.

<sup>30</sup> אשר לקביעת ממצאים על סמך דיווח סובייקטיבי על ידי הוועדות הרפואיות ראו רע"א 5418/18 פלוני נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 31.12.2018).

שיעור ההימצאות של התסמונת הפיברומיאלגית עומדת סביב 2.7% מהאוכלוסייה הבוגרת, אולם יש שוני ניכר בשכיחות התסמונת בין המינים. בעוד שבנשים היא מגיעה, לפי דיווחים שונים, ל-4% ואף יותר, הרי שבגברים שכיחותה נמוכה משמעותית ולרוב מופיעה בשל סיבה נלווית.<sup>145</sup>

יש מגוון רב של גורמים הקשורים להתפתחות פיברומיאלגיה שמובילים להתפתחות התסמונת, ואף בשנים האחרונות חלה התקדמות רבה בהבנתם, כאשר ברור שאל מול הגורמים השונים עומד החוסן האישי של כל פרט ופרט.<sup>146</sup> על פי רוב, בדיקות המעבדה השגרתיות תהיינה תקינות ולא תמצא עדות לתהליך דלקתי המתחולל במערכת העצבים המרכזית או בגוף.

בעוד שבעבר היה מקובל להניח שאין עדות לשינויים פתולוגיים או ביוכימיים מדידים ומשמעותיים בחולים הלוקים בפיברומיאלגיה, הרי שככל שנוקף הזמן מתרבות העדויות הקושרות בין שינויים פונקציונאליים במוח לתסמונת הפיברומיאלגית. הכנסת ה-MRI הפונקציונאלי, המשלב לצד הדגמה אנטומית של המוח גם שלל מרכיבים פונקציונאליים, מצביע על התגובתיות של אזורים שונים בקליפת המוח לתחושת כאב.<sup>147,148</sup> בנוסף, רמות נמוכות של מטבוליטים של סרוטונין דווחו בנוזל חוט השדרה (Cerebro-Spinal Fluid, CSF) בחולי פיברומיאלגיה. ממצא זה יכול להעיד על כך שחוסר בסרוטונין, נוירטרנסמיטר המווסת כאב ושנת NREM, עשוי להיות מעורב בפתוגנזה של פיברומיאלגיה.<sup>149,150</sup>

עם זאת, חוקרים אחרים לא תמיד הצליחו לשחזר ממצאים אלו ונכון להיום אין לבדיקות אלו שימוש קליני בקביעת האבחנה.<sup>151</sup>

כיום רווחת ההנחה שחולי פיברומיאלגיה חווים גירויים (Perceived stimuli), כמו חום או לחץ, ככאבים בדרגה נמוכה יותר בהשוואה לאנשים בריאים.

בשנים האחרונות גם מתרבות עבודות הקושרות בין היבטים אימונולוגיים לבין התפתחות הפיברומיאלגיה.<sup>152,153</sup> Goebel וחב'<sup>143</sup>, תיארו בעבודתם השראה של התנהגות דמוית פיברומיאלגיה בעכברים להם הוזלף נסיוב של חולים. כמו כן יש אזכור של חשיפה לנגיפים וחיידקים שונים המשרים התפתחות של פיברומיאלגיה.<sup>146,154-156</sup>

בין הגורמים שתוארו כתורמים להתפתחות פיברומיאלגיה מוזכרת החשיפה לטראומות גופניות ונפשיות.

שיעור גבוה של אירועי חיים טראומטיים תוארו במחקרים רבים שעסקו בחולים הלוקים בפיברומיאלגיה פ-פגיעות גופניות, נפשיות ואף פגיעות מיניות. לדוגמה: Boisset-Pioro וחב'<sup>157</sup> היו הראשונים לתאר הימצאות גבוהה של פגיעות והתעללות גופנית ומינית בקרב חולים הלוקים בפיברומיאלגיה, כאשר Walker וחב'<sup>158,159</sup> מצאו קשר עצמאי בין תקיפות גופניות ומיניות בבגרות לבין התפתחות פיברומיאלגיה הכרוכה בנכות.

Ablin וחב'<sup>160</sup> הדגימו במחקרם נוכחות גבוהה יותר של כאב מפושט כרוני ותסמינים סומטיים בקרב האוכלוסייה של העיר שדרות שהגיעה לכדי 11.1% מהאוכלוסייה שהוערכה, אשר יוחסה לחשיפה הכרונית למתח (stress). אותו המחבר הדגים בעבודה אחרת שרבע מניצולי שואה שנבדקו ענו לקריטריונים של פיברומיאלגיה.<sup>161</sup> Ciccone וחב'<sup>162</sup> דיווח שבקרב נשים שחוו אונס (על פי דיווחן) נמצא שיעור של פיברומיאלגיה גבוה פי 3.1 בהשוואה לנשים אשר לא חוו פגיעה מינית ( $p < 0.05$ ). כמו כן בנשים שלקו בפיברומיאלגיה נצפה שיעור גבוה יותר של תסמיני PTSD הכוללות מחשבות חודרניות ועוררות יתר שהובילו לאבחנה של PTSD. המחברים הסיקו שהשיעורים הגבוהים של אונס ו-PTSD שקדמו לפיברומיאלגיה מצביעים על כך שיתכן שנוכחות ה-PTSD הייתה גורם להתפתחות הפיברומיאלגיה.

במחקר ישראלי.<sup>163</sup> תואר שיעור גבוה של פיברומיאלגיה בקרב גברים שלקו בתסמונת בתר חבלתית שלאחר פציעה קרבית.

מחקרים אלה הם על פי רוב קטנים בהיקפיהם וכמובן באופן ברור רטרוספקטיביים באופיים, ועל כן יש המקטרגים על איכות הנתונים, הגם שמגמת התוצאות של מחקרים אלה ברורה וקונסיסטנטית. שאלת איכות המחקרים ואיכות המסקנות הנלמדות מהם, המשליכה גם על השאלה מהי האסכולה הרפואית העדכנית שראוי להתבסס עליה, עלתה בדיוני הוועדה. נציגי האיגוד הישראלי לראומטולוגיה הציגו

בפנינו ספרות שמתארת קשר בין טראומה לבין התפתחות פיברומיאלגיה, אולם לדעתם הקיום של קשר סטטיסטי לא בהכרח מצביע על קשר סיבתי שבין PTSD לבין התפתחות פיברומיאלגיה בהמשך.

### הקשר בין PTSD לבין פיברומיאלגיה

כאמור, בפרק ז' לעיל, נסמכת הוועדה על מטא-אנליזה שהוזמנה מגורם מקצועי המיומן בניתוח שיטתי של מאגרי מידע (של חברת KSR) עם סקירת ספרות ביחס לכלל המחלות שבהן דנה הוועדה. להלן יפורטו ממצאי הסקירה ביחס לתסמונת פיברומיאלגיה.

ניתוח זה כלל מחקרים אשר עורכי הסקירה הגדירו כאיכותיים יותר ונשענו על מספר רב יותר של חולים. בחלק מהמחקרים החוקרים עקבו אחר הנבדקים לאורך זמן.

חמישה מחקרי אורך בחנו את הקשר שבין PTSD לבין פיברומיאלגיה, ארבעה מתוכם בחנו את ההשפעה של PTSD כגורם סיכון בלתי תלוי. שניים מתוך המחקרים היו מחקרי עוקבה<sup>164,165</sup>, קרי בחנו את הלוקים ב PTSD לאורך זמן, ושני מחקרים היו מחקרי חתך.

במחקר של Lawrence-Wolff וחב'<sup>164</sup> נבחנה ההשפעה של החשיפה לאזורי קרב על התפתחות PTSD ופיברומיאלגיה. במחקר זה הועברו שאלונים קודם להצבתם של 1,761 חיילים בצבא ארה"ב. שיעור הפיברומיאלגיה עמד על 2% קודם להצבת החיילים באזורי הקרבות ואילו לאחר תום פעילותם עמד השיעור על 8% (OR 8.2) (CI 4.8-14.0). ההימצאות של PTSD היה 20% קודם להצבת החיילים ולאחריה עלה השיעור ל 23% (OR 1.2) (CI 1.0-1.45). כאשר בוצע ניתוח מעמיק יותר נמצא שבקרב החיילים שלקו ב-PTSD אך לא לקו בפיברומיאלגיה קודם להצבתם פיתחו 13% מהם פיברומיאלגיה, זאת בהשוואה ל-6% בלבד מקרב אלה שפיתחו פיברומיאלגיה אך לא לקו קודם להצבתם לא בפיברומיאלגיה ולא ב-PTSD (OR 2.4) (CI 1.64-3.59). בקרב אלה שלא לקו ב-PTSD ובפיברומיאלגיה טרם הצבתם אולם פיתחו PTSD לאחר ההצבה, נמצא כי 23% מהם לקו בפיברומיאלגיה, זאת בהשוואה ל-3% בלבד מקרב אלה שסיימו את שירותם באזורי הקרב ללא PTSD (OR 11.0) (CI 7.3-16.6). הרוב המכריע של חיילים שלקו בפיברומיאלגיה (68%) ענו לקריטריונים של PTSD. בקרב החיילים שפיתחו לאחר הצבתם PTSD 22% פיתחו גם פיברומיאלגיה בהשוואה לחיילים שלא פיתחו PTSD בהם נצפה שרק 2.3% פיתחו פיברומיאלגיה (OR 11.8) (CI 7.2-19.3). במחקר אחר שכלל 2,423 חיילים אמריקאיים, ששירתו באזורי קרבות בעירק ובאפגניסטן, נמצא שפיברומיאלגיה הייתה האבחנה הראומטולוגית השכיחה ביותר בקרבם (הגיעה לשיעור של 27.8% מהחיילים). תסמונת זו הייתה קשורה למין נשי, דום נשימה בשינה, דיכאון, חרדה, PTSD ולהצבה באזורי קרב בעת שהיו קורבנות לחימה רבים בשדה המערכה. כאשר בוצע ניתוח רב משתני, נותר קשר מובהק רק ללוחמה באזורי קרבות רוויים בקורבנות. אולם פיברומיאלגיה והצבה באזורי קרבות עתירי קורבנות היו תלויים באופן בלתי תלוי בנוכחות PTSD<sup>165</sup>.

שני מחקרי חתך נוספים התקבלו בסקירת הספרות<sup>110,166</sup>. בראשון נבחנו 288 פליטים השוכנים בירדן, בהם נמצאו 73.6% עם ביטויים של פיברומיאלגיה בינונית עד חמורה, לביטויים אלה נמצא מתאם לגיל, חרדה ו-PTSD<sup>166</sup>. כאשר נבחנו הנתונים אודות חולים שלקו ב-PTSD הרי שהיה להם סיכוי גבוה יותר לפתח פיברומיאלגיה מאלה ללא אבחנת PTSD (Adjusted OR 1.13) (CI 0.99-1.2). מחקר החתך השני נערך בקרב 2,732 יוצאי צבא ארצות הברית. המחקר כלל 100 יוצאי צבא מאובחני PTSD, כאשר בקבוצה מתוכם שלקתה ב-PTSD ובדיכאון מג'ורי יחדיו, נמצא כי חלו באחוזים גבוהים יותר במחלת לב איסכמית, פיברומיאלגיה, ודלקת מפרקית ראומטואידית בהשוואה לאלה שלקו בדיכאון מג'ורי בלבד<sup>110</sup>. בקרב חולי ה-PTSD נמצא שקיים סיכוי גבוה יותר לפתח פיברומיאלגיה גם כאשר ההשוואה לקחה בחשבון את מספר האירועים הטראומטיים שאליהם נחשפו החולים

(adjusted OR 5.03) (CI 2.63-9.63). כאשר מנתחים את ארבעת המחקרים הללו, הסיכון היחסי המתקבל לפתח בקרב חולי PTSD פיברומיאלגיה מגיע ל-1.13 (CI 0.99-1.2) וכאשר מתבצעת התאמה סטטיסטית המדדים מגיעים לכדי 11 (CI 7.3-16.6).

המאמר החמישי הוא של Amir וחב' שמצאו מקרב קבוצה בת 29 הלוקים ב-PTSD שיעור של 21% שפיתחו פיברומיאלגיה, זאת בהשוואה לאף לא אחד מקבוצה בת 37 פרטים ללא PTSD<sup>167</sup>.

לשיטתנו, ניתן לבסס מסקנות על מחקרי הצבא האמריקאי ולקבוע כי מדובר במחקרים איכותיים, זאת הן בשל טיב/אופי המחקר, עקב היותם מחקרי אורך, עם בידוד ערפילנים, והן לאור כמות הנבדקים הגבוהה.

הוועדה מוצאת עדויות לכך שחולים הסובלים מ-PTSD נמצאים בסיכון מוגבר לסבול מפיברומיאלגיה. לסיכום, המטא-אנליזה שבוצעה מדגימה עלייה ברורה בסיכון לפתח פיברומיאלגיה בקרב חולי PTSD כפי שצוין לעיל בין PTSD לבין התפתחות פיברומיאלגיה, ולא רק בין טראומה לבין פיברומיאלגיה. כמובן שההבנה החלקית של הפתופיזיולוגיה של שתי הפרעות אילו מקשה על הבנת הקשר ביניהן.

## פסוריאזיס

### רקע

פסוריאזיס היא מחלת עור כרונית קשקשית. היא מאוד נפוצה בייחוד בקרב אוכלוסייה ממוצא אשכנזי. יש לה גורמים רבים, בין השאר יש הקשרים גנטיים להופעתה. קיימות משפחות שבהן שיעור הלוקים במחלה עורית זו גבוה במיוחד, דבר המדגיש את המרכיב התורשתי בהתפתחות המחלה. יחד עם זאת, פסוריאזיס מוכרת בכך שלעיתים היא מתפרצת באזורים בעור הגוף שניזוקו, בין אם בחבלה או בניתוח (Koebner phenomenon), ולעיתים הפסוריאזיס מחמיר לאחר חשיפה לדחק<sup>168-170</sup>.

### הקשר בין PTSD לבין פסוריאזיס

במסגרת הפעילות של הוועדה ביקשנו מחברת KSR להמציא מידע אודות הקשר בין PTSD להתפתחות מאוחרת יותר של פסוריאזיס. מבדיקת הספרות על ידי המחברים עלה כי קיים רק מחקר אחד הדן בקשר זה.

במחקר האורך היחיד שפורט נמצאה זיקה בין PTSD לבין התפתחות מאוחרת של פסוריאזיס ואף נמצא ש-PTSD הוא גורם סיכון בלתי תלוי להתפתחות פסוריאזיס<sup>171</sup>. במחקר זה מצאו המחברים בקרב קבוצה שמנתה 9,801 חולים הלוקים ב-PTSD (שהוגדרו על פי קריטריונים של ICD-9 ו-ICD-10) בהשוואה לקבוצה בת 39,204 ללא אבחנה של PTSD סיכון יחסי לאחר התאמת אוכלוסייה (adjusted HR) של 3.81 (CI 1.9-7.67).

מחקר נוסף, אשר לא נכלל במטא-אנליזה, נערך בשבדיה על בסיס מסד נתונים לאומי של רפואה שניונית. במחקר זה נכללו 106,464 אנשים אשר נחשפו על פי רשומה זו לאירועים הקשורים לדחק. קבוצה זו הושוותה ל-1,064,640 אנשים שלא נחשפו לדחק ול-126,652 אחים של הנחשפים<sup>172</sup>. ההגדרה של אירועים הקשורים לדחק הייתה רחבה וכללה בין השאר אנשים עם תגובה חדה לדחק (acute stress reaction), אלה שאובחנו כלוקים בתגובה הסתגלותית (adjustment reaction) וכל

תחלואה נפשית אחרת הקשורה לדחק, ובכלל זאת PTSD. המחקר הכיל נתונים שנאספו בין השנים 1981 ועד 2013. מטרת המחקר הייתה לבחון את השפעת הדחק על הופעת מחלות אוטואימוניות בקרב הנחקרים.

חולים שנחשפו לדחק היו בסיכון גבוה יותר להתפתחות מחלות אוטואימוניות בשיעור של 1.36 (CI), (1.33-1.40) זאת בהשוואה לפרטים אשר לא נחשפו לדחק. כאשר בודדו את הלוקים ב-PTSD מקבוצת הנחשפים לדחק נמצא שיעור גבוה אף יותר של 1.46 (CI 1.32-1.61).

מתוך המחלות האוטואימוניות נמצא ביחס להופעת פסוריאזיס סיכון יחסי להתפתחות המחלה של פי 1.34 (CI 1.26-1.42).

לסיכום, אמנם אין הרבה דיווחים על הקשרים בין PTSD להתפתחות פסוריאזיס, אולם חברי הוועדה סבורים כי הספרות מצביעה על כיוון זה. יתר על כן, דעת יושב ראש החברה הישראלית לפסוריאזיס, פרופ' פבלוצקי, היא שבקליניקה נראה שיש קשר זה בין PTSD להופעה או להחמרה של פסוריאזיס.

### מחלת ריאות חסימתית כרונית

#### רקע

מחלת ריאות חסימתית כרונית (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) היא מחלת ריאות מתמשכת המשפיעה על מיליוני אנשים ברחבי העולם. המחלה מאופיינת בדלקת כרונית וחסמה של דרכי הנשימה, דבר שגורם לקושי בנשימה, לירידה משמעותית באיכות החיים ולקיצור תוחלת החיים.

COPD היא הגורם הרביעי בשכיחותו למוות בעולם, עם כ-3.5 מיליון מקרי מוות בשנת 2021, המהווה כ-5% מכלל המקרי מוות בעולם<sup>173</sup>. ישראל נמצאת בין המדינות עם השכיחות הנמוכה ביותר של COPD בעולם, עם שיעור היארעות מתוקן לגיל (age-standardized incidence rate) של 619.51 ל-100,000 איש בשנת 2019<sup>174</sup>.

במדינות מפותחות עישון טבק הוא גורם הסיכון המרכזי להתפתחות COPD (כ-70% מהמקרים)<sup>173</sup>. שכיחות המחלה משתנה בין גברים ונשים, כאשר גברים סובלים משכיחות גבוהה משמעותית, בין היתר בשל שיעורי עישון גבוהים יותר. הפער הזה הצטמצם בשנים האחרונות עקב עלייה בעישון בקרב נשים. מחקר שנערך בישראל מצא ש-23% מהמעשנים מעל גיל 45 פיתחו COPD<sup>175</sup>.

COPD, בשלביה המתקדמים מובילה לתוחלת חיים מופחתת באופן משמעותי. גורמים משפיעים נוספים כמו גיל, מצב בריאותי כללי, ונוכחות מחלות נלוות כמו מחלות לב וסוכרת משפיעים על תוחלת החיים<sup>176</sup>. הפסקת עישון היא הצעד החשוב ביותר בטיפול ב-COPD, כיוון שהיא עוזרת למנוע התקדמות המחלה, דבר המבליט את הקושי הניצב בפני חולי PTSD הלוקים גם ב-COPD.

### הקשר בין PTSD ל-COPD

על פי הידע המדעי כיום ועל סמך סקירת ספרות שיטתית<sup>177</sup> לא ניתן לבסס סטטיסטית את הקשר בין PTSD לבין COPD, בשל מחסור במחקרים באיכות מספקת שבחנו את הנושא.

יחד עם זאת, כפי שפורט בפרק ו' לעיל אודות סיבתיות רפואית, אין בעובדת היעדר מספיק מחקרים בנושא, כדי להסיק שלא קיים קשר סיבתי בין המחלות. כך, במיוחד, לאור העובדה כי הקשר בין עישון

לבין COPD מבוסס במחקרים רבים ובהינתן שהפסקת עישון היא חלק משמעותי ממניעת התקדמות המחלה.

בסקירה שיטתית של Shevorykin וחב', העוסקת בקשר בין עישון טבק, חשיפה לטראומה ו-PTSD נמצא כי קיים קשר חזק בין PTSD לבין עישון. אנשים עם PTSD נוטים לעשן יותר ולהיות תלויים יותר בניקוטין ועל כן להתקשות יותר להיגמל מעישון. בסקירה נמצא כי עישון טבק ו-PTSD יחדיו מגבירים את הסיכון למחלות ריאה כמו COPD<sup>178</sup>.

לסיכום, אף על פי שאין הוכחות חד-משמעיות לקשר בין PTSD ל-COPD, הוועדה סבורה כי קיים קשר אפשרי כאמור שכן, PTSD עלול להעלות את הסיכון להתפתחות COPD בגלל שכיחות יתר של עישון בקרב אוכלוסייה זאת.

בהתבסס על מחקר הספרות השיטתי ומחקרים נוספים, ניתן לקבוע כי חולים הסובלים מ- PTSD נמצאים בסיכון מוגבר להתפתחותן או להחמרתן של מחלות כרוניות. הקשר מבוסס על מנגנונים פיזיולוגיים הכוללים, בין השאר, הפעלה כרונית של מערכת הדחק, שינויים במערכת החיסון, דלקתיות מוגברת והשפעות על המערכת הקרדיווסקולרית והמטבולית, לצד מנגנונים נוספים ובהם השפעות התנהגותיות כגון עישון, תזונה לקויה, ירידה בפעילות גופנית, שיבושים בשינה והיענות נמוכה לטיפול תרופתי ומעקב רפואי.

## סיכום

**סוכרת, יתר לחץ דם ותחלואת לב וכלי דם (כולל שבץ מוחי)** הן מחלות עם גורמים גנטיים וסביבתיים רבים התורמים להתפתחותן. ההשפעות של PTSD על הרגלי חיים (תזונה, פעילות גופנית, עישון והפרעות שינה) וממצאי המחקרים המנגנוניים והאפידמיולוגיים, מעידים ש-PTSD הוא גורם סיכון למחלות אלה עם השפעה על המנגנונים שאחראים להתפתחותן. יש לקחת בחשבון את מגבלות המחקרים ואפשרות של הטיה במחקרים השונים. עם זאת, במרבית העבודות נראה כי PTSD היה כרוך בסיכון מוגבר להתפתחות סוכרת, יתר לחץ דם ומחלות לב וכלי דם וכן ממצאי המטא-אנליזה תומכים בטענה ש-PTSD הוא **גורם סיכון** שתורם להתפתחות מחלות אלה. אף שקיים קושי מובנה בכימות התרומה היחסית של PTSD להתפתחות סוכרת, יתר לחץ דם ומחלות לב וכלי דם אצל האדם הבודד, הוועדה קבעה שניתן לראות קשר עקבי בין PTSD ובין מחלות אלו, ולכן יש להכיר בכך ש-PTSD תרם להתפתחותן.

**פיברומיאליגיה** - המטא-אנליזה שבוצעה מדגימה עלייה ברורה בסיכון לפתח פיברומיאליגיה בקרב הלוקים ב- PTSD. PTSD עלול לתרום להתפתחות פיברומיאליגיה המשנית להשפעות הדחק הנפשי הכרוני על מערכת העצבים המרכזית עם הגברת פעילות נוירטרנסמיטרים המעורבים בכאב כרוני והשפעות על תהליכים דלקתיים כרוניים. העובדה שמדובר בשתי הפרעות מורכבות, עם הבנה חלקית בלבד של הפתופיזיולוגיה, מקשה על קביעת קשר סיבתי מוחלט, אך הוועדה מצאה עדויות לכך שחולים הלוקים ב- PTSD נמצאים בסיכון מוגבר לפתח פיברומיאליגיה וכי הממצאים מחזקים את ההשערה ש-PTSD הוא גורם סיכון להתפתחות פיברומיאליגיה.

**פסוריאזיס** - למרות מספר מועט של מחקרים ישירים, הספרות המדעית ודיווח מהקליניקה מצביעים על קשר אפשרי בין PTSD להופעה או להחמרה של פסוריאזיס. מנגנון אפשרי לכך הוא הפעלה כרונית של המערכת הדלקתית, לה תפקיד מפתח בהתפתחות פסוריאזיס. יתר על כן, גורמים פסיכו-נוירו-אימונולוגיים משחקים תפקיד חשוב במחלות אוטואימוניות וייתכן כי דחק כרוני עלול להשפיע על האיזון של מערכת החיסון ולהגביר את הסיכון להופעת או להחמרת המחלה.

**COPD** - על אף מיעוט נתונים, ידוע כי שיעור העישון בקרב הסובלים מ-PTSD, כמו בקרב הסובלים ממחלות פסיכיאטריות אחרות, הוא גבוה משמעותית לעומת שכיחות העישון באוכלוסייה הכללית. לאור שכיחות גבוהה של עישון, ולאור הקשר הידוע שבין עישון ל- COPD, נראה כי מדובר בגורם מתווך הגורם לשכיחות יתר של COPD בקרב אוכלוסייה זו. הפעילות הדלקתית המועצמת בחולים הלוקים ב-PTSD בהחלט יכולה להוות חוליה מקשרת לפעילות הדלקתית במחלה ולהחמרת דרגתה. לפיכך, ניתן להניח כי PTSD מהווה גורם עקיף להתפתחות ולהחמרת COPD, בעיקר בשל השפעות התנהגותיות ובשל הגברת תהליכים של דלקת כרונית.

**לסיכום**, ממצאי המטא-אנליזה מצביעים על כך ש-PTSD הוא גורם סיכון להתפתחות של מחלות פיזיות כרוניות שונות או להחמרתן. PTSD עלול לתרום להתפתחות המחלות הנדונות, כתוצאה משילוב של מנגנונים ביולוגיים (דלקתיים והורמונליים) והתנהגותיים.

## פרק ט' - המלצות

כפי שפורט בפרק ב' דלעיל, בחרה הוועדה להתמקד במחלות שמהוות את הרוב המכריע של המחלות שבגינן הוגשו פניות לוועדה רפואית להכרה כנכות מוסבת, לפי תקנה 9. שבע המחלות הן: סוכרת, יתר לחץ דם, מחלת לב איסכמית, שבץ מוחי, פיברומיאליגיה, פסוריאזיס, מחלת ריאות חסימתית.

ברור לחברי הוועדה, כאמור, כי אין ברשימה זו כדי לתת מענה לכל הנכים ולכל המחלות שנכים הסובלים מ PTSD נמצאים בסיכון מוגבר לסבול מהם. יחד עם זאת, להתרשמותנו, יש במודל הפתרון שיוצע להלן כדי ליתן מענה לחלק הארי של הפניות.

בצד זאת, כפי שנעשה ביחס למחלות נוספות, למשל בנושא הפיזיים לגזת<sup>30</sup>, יש צורך בלמידה ובחינה מתמשכת של הידע המדעי בנושא, הן האפידמיולוגי והן ביחס להבנת המנגנונים להתפתחות תופעות פיזיות בעקבות PTSD.

הוועדה ערה לכך שבנסיבות העניין, בשים לב למנדט שקיבלה הוועדה ועל מנת שלא לעכב את מסקנותיה פרק זמן נוסף, ככל הנראה אין פתרון אופטימאלי שלם שישפק את נכי כוחות הביטחון. עם זאת, ראו חברי הוועדה חשיבות מהמעלה העליונה להישאר נאמנים לאמות המידה המדעיות ולספרות המקצועית, כפי שפורטו בדו"ח זה, תוך הבנתם של התהליכים אשר הוזכרו.

אין לכחד - בדומה למצבים אחרים שבהם הדין מנסה להתמודד עם שאלת הקשר הסיבתי בין חשיפה לתחלואה, הרי בראש ובראשונה, במציאות הישראלית, אף שההחלטה לגבי מנגנוני הטיפול והפיזיו ואופן יישומם חייבת להישען על הידע המדעי הקיים, היא בבסיסה החלטה חברתית – ערכית<sup>30</sup>.

חברי הוועדה מודעים לכך שלמרות הידע הרב על מדדי קשר משמעותיים שנמצאו בין PTSD למחלות פיזיות המפורטים בחוות דעת זו, ייתכנו חולשות בנתונים המחקריים מסיבות שונות:

כפי שבואר בפרק ו' לעיל, למדע האפידמיולוגיה בכלל ולביסוס ממצאים על סמך מחקר ספרות שיטתי בפרט קיימים חסרונות מבניים, הן ביחס לאופן עריכת המחקרים והן בהינתן שהידע המדעי הקיים מתפתח באופן תדיר.

יתר על כן, כפי שבואר בפרק ח' באשר ליתר לחץ דם, מחלת לב איסכמית, שבץ מוחי, מחלת ריאות חסימתית, וסוכרת, ברור שהסיבות להופעתן תלויה במשתנים שונים. אלו מחלות מורכבות, שהסיבות להיווצרותן הן מולטי-פקטוריאליות ודינמיות. צוות המומחים מבין ש- PTSD שנושא בחובו תופעות של דחק מתמשך מעלה את הסיכון ללקות במחלות אלו באופן בלתי תלוי, אולם גם באופן תלוי במשתנים כהשמנת יתר, עישון, אי נטילת תרופות וכדומה. זאת ועוד, דחק מתמשך כשלעצמו והופעת PTSD עלולים "לעודד" את הנכים הלוקים בו לעשן יותר, לעלייה במשקל הגוף ולהתנהגויות נוספות שמהוות גורמי סיכון ובכך תורמות, באופן עקיף, להתפתחות המחלות או להחמרתן.

אשר לתסמונת הפיברומיאליגיה למרות שקיימים מחקרים הקושרים בין דחק, טראומה ו- PTSD לבין פיברומיאליגיה, הרי שאין די מחקרי אורך המבהירים את ההקשר לאורך זמן. יחד עם זאת, הוועדה מצאה שהממצאים מחזקים את ההשערה ש- PTSD הוא גורם סיכון להתפתחות פיברומיאליגיה.

ביחס לפסוריאזיס יש מיעוט בולט של מחקרים ולמעשה קיים מחקר איכותי אחד בלבד. בצד זאת, עמדת המומחים בתחום, כפי שהושמעה בפני הוועדה על ידי יו"ר החברה לפסוריאזיס, פרופ' פליקס

<sup>30</sup> ראו חוק לפיזיו נפגעי גזת, תשנ"ד-1994 והתקנות שהותקנו מכוחו.  
<sup>30</sup> ראו למשל, פרשת הצלילות בנחל הקישון כמבואר בדו"ח שמגר ובדוחות מאוחרים יותר.

פבלוצקי, היא שקיימת הסכמה רחבה בקרב קהיליית המומחים שחולים הסובלים מ- PTSD נמצאים בסיכון מוגבר לסבול מ פסוריאזיס.

באשר לקשר שבין PTSD ל- COPD, כמות הידע המדעי והמחקרים בנושא מאוד מצומצמת. אולם ברור לצוות המומחים שהחשיפה לדחק מתמשך גורם לעליה בשכיחות המעשנים בקרב חולי PTSD, דבר שמוביל באופן ברור ל- COPD על כן חרף היעדרם של מחקרים ראויים אנו סבורים שאף שבאשר ל- COPD לא קיימת ספרות רפואית המצביעה על זיקה בינה לבין PTSD, סביר להניח שהעלייה בשכיחות העישון בקרב חולי PTSD אכן גורמת לסיכון מוגבר ל- COPD. לאור זאת חברי הוועדה סבורים שעל אגף השיקום, בנושא פרטני זה, להחיל את העקרונות המוצעים על נכי מערכת הביטחון הלוקים ב- PTSD גם ביחס ל- COPD מוסבת.

בראי האמור לעיל, להלן ההמלצות שגיבשה הוועדה:

### המלצה א' - מודל "מסלול ירוק" בבקשות להכרה בנכות מסוימת (מוסבת) לפי תקנה 9

להלן יפורט מודל של "מסלול ירוק" אשר מיועד לנכי צה"ל וכוחות הביטחון אשר הוכרו כלוקים ב- PTSD ומבקשים הכרה בנכות מסוימת (מוסבת) בהתאם לסעיף 9, ביחס לרשימת המחלות שנבחרו ונחקרו בחוות דעת זו.

בטרם נפנה אל הפתרון המוצע, נסקור את התובנות שעמדו לנגד עיננו, בעת ניסוחו:

- א. ההסדרים החוקיים מקורם במדיניות שתכליתה ערכית ואשר נועדה לשיקום, לטיפול רפואי, לתגמולים ולמתן זכויות נוספות ללוקים ב- PTSD ולבני משפחתם.
- ב. הסדרים אלו חייבים להתבטא, בין היתר, בפישוט הליכים בירוקרטיים וקיצור זמן ההכרה בנכות המוסבת.
- ג. קיימת מגבלה ביחס למידע הרפואי הקיים בכל רגע נתון, המתבסס על ספרות שנשענת ביסודה על מחקרי תצפית רטרוספקטיביים ברובם ולפיכך יש צורך להתעדכן באופן תדיר בידע המדעי הקיים.
- ד. בדומה להחלטות אחרות המתקבלות במדיניות ציבורית (כדוגמת הכללת טכנולוגיות חדשות בוועדת סל הבריאות) יש למערכת מגבלות מובנות, כולל בתחום התקציב והמשאבים, שאינם בלתי מוגבלים.

### מודל הפתרון המוצע:

הוועדה ממליצה לייסד "מסלול ירוק"<sup>9</sup> לנכי צה"ל וכוחות הביטחון, המוכרים כלוקים ב- PTSD והמעוניינים להגיש בקשה להכרה בנכות מסוימת (מוסבת) בגין אחת משבע המחלות שהוועדה חקרה<sup>10</sup>.

**בהיבט מעשי**, על הנכים יהיה לפנות לוועדה הרפואית בצירוף אסמכתאות רפואיות מתאימות, ביחס לנכות המוסבת שבה הם מבקשים הכרה לפי תקנה 9. לאחר מכן, יופנו הנכים לוועדה רפואית אשר תקבע את שיעור נכות המחלה המוסבת (אחוזי הנכות שיש לקבוע בגין המחלה הנוספת, בהתאם לכללים הנוהגים כיום).

<sup>9</sup> ראו תרשים א'.

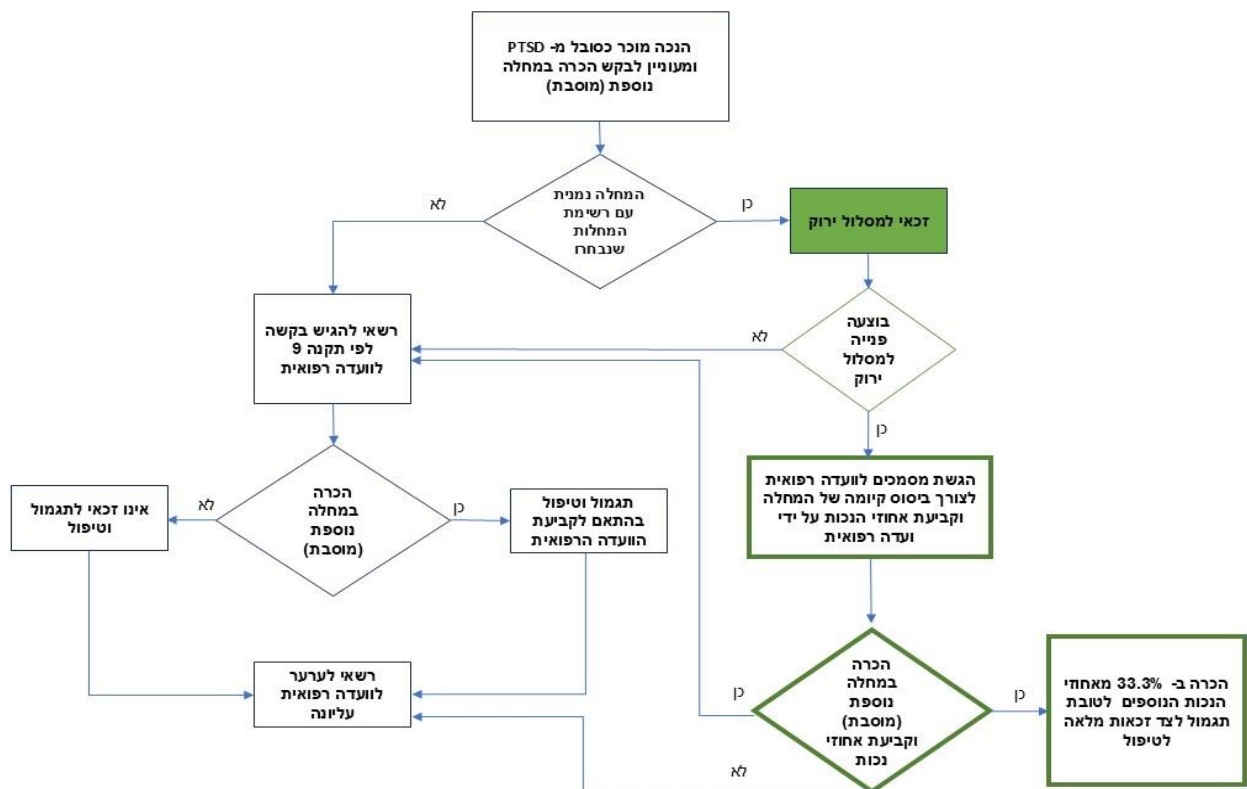
<sup>10</sup> למען הסר ספק, המלצת הוועדה מתייחסת אך ורק למחלות שמנויות ברשימת המחלות שהוועדה בדקה. אין לוועדה עמדה באשר למחלות אחרות.

ה"מסלול הירוק" יושתת על בסיס אחוזי הנכות המוסבת שאותם תאשר הוועדה הרפואית. משעה שוועדה רפואית תקבע את אחוזי הנכות בגין המחלה המוסבת, כאמור, יוכר הנכה באופן **אוטומטי, ללא צורך בהוכחת קשר סיבתי** בין הפגימה המוכרת (PTSD) לבין הנכות המוסבת, באופן **ששליש (33.3%) מהנכות המוסבת יוכר לצרכי קצבה**. כמו כן יזכה הנכה בהכרה מלאה לצרכי טיפול רפואי, על ידי אגף השיקום.

יובהר, כי אין בפניה ל"מסלול הירוק" או הימנעות מפנייה כאמור, כדי לקפח את זכותו של הנכה לפנות לוועדה רפואית, פרטנית, בבקשה להכרה מלאה בנכותו, או כזו העולה על 33.3% מאחוז הנכות שנקבע לו בוועדה הרפואית, לפי תקנה 9.

יחד עם זאת, במצב זה, שבו הנכה יחליט לפנות לוועדה רפואית פרטנית, תהיה וועדה רפואית זו סוברנית לקבוע כל קביעה שתראה לנכון, לגופו של עניין ובהתאם למידע הרפואי הקונקרטי שיונח לפניו<sup>10</sup>. כך, הן ביחס לקיומו (או היעדרו) של קשר סיבתי רפואי במקרה הספציפי והן ביחס לאחוזי הנכות שהמחלה המוסבת-הנוספת, אם תוכר ככזו, תזכה את הנכה (לרבות הסמכות לגרוע מאחוזי הנכות שהקנה לו המסלול הירוק, תוך אזהרת הנכה ביחס לאפשרות זו, בהתאם לכללים הקיימים כיום<sup>11</sup>). חזקה על הוועדה הרפואית כי בעשותה כן, יעמדו לנגד עיניה גם הממצאים שפורטו בחוות דעת זו ומסקנות הוועדה הנגזרות מהם, והנמקתה את החלטתה תנוסח בהתאם.

### תרשים א':



<sup>10</sup> לאור הדברים שהושמעו לפנינו על ידי יושבי ראש הוועדות הרפואיות – מוצע, כי יונח לפני הוועדה הרפואית מלוא המידע הרפואי הרלוונטי, לרבות מידע מקופות החולים ומידע על רקעו האישי של הנכה ובכלל זאת מצבו המשפחתי, נתוני תעסוקה וכיוצא"ב.  
<sup>11</sup> ראו רע"א 10572/06 פרג' נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 1.5.2007); רע"א 5716/13 שאהין נ' קצין התגמולים (פורסם בנבו, 30.3.2014); ע"ו (חיפה) 26903-02-21 פלוני נ' מדינת ישראל-משרד הבטחון (אגף השיקום)-קצין התגמולים (פורסם בנבו, 12.10.2021).

## המלצה ב' - הקמת גוף לאומי לניהול נתונים על PTSD בישראל

התמודדות עם PTSD היא נושא מורכב ומשמעותי בכל העולם ובוודאי בישראל, נוכח מצב החירום המתמשך במדינה. לאור העלייה בשכיחות של PTSD בקרב חיילים ואזרחים בכלל ולאחר הטבח של השבעה באוקטובר 2023 והמלחמה שפרצה בעזה ובחזיתות רבות אחרות, בפרט, הקמת גוף לאומי שינהל מסד נתונים מקיף בנושא הוא צעד חשוב וחיוני לשיפור ההתמודדות, המחקר וקביעת המדיניות בתחום ויטיב את המידע הקיים בתחום. כיום ישנם גופים רבים העוסקים בנושא, מסדי נתונים שונים, מומחים ומקבלי החלטות מתחומים מגוונים, אשר החיבור ביניהם אינו מיטבי, דבר הפוגע באפשרות לתת מענה הוליסטי למי שלקה ב-PTSD.

לאור זאת, סבורה הוועדה, כי קיים צורך ראשון במעלה, בהקמת גוף לאומי אשר ייתן מענה רחב, מתכלל וטוב יותר למי שנזקק לכך וזאת, באופן ישיר ורציף לסוגיות שעמדו לפתחה של הוועדה.

### מטרות הגוף הלאומי

1. איסוף נתונים ממקורות שונים: הגוף יאסוף נתונים ממערכת הבריאות, כולל קופות החולים ובתי החולים, מערך בריאות הנפש, מערכת הרווחה, ביטוח לאומי ומשרד הביטחון וכל גוף אשר בידיו נתונים רלבנטיים. נתונים אלו יכללו תוצאות של בדיקות הסקר (Screening Tests) המומלצות על ידי הוועדה (ראו המלצה ג' להלן), מעקב ארוך טווח והשוואה בין קבוצות אוכלוסייה שונות<sup>50</sup>.
2. מחקר ומעקב: הנתונים ישמשו למחקר ומעקב אחר התפתחויות בתחום ה-PTSD, ויסייעו בקביעת מדיניות לאומית כוללת ויעילה יותר מזו הקיימת כיום.
3. השוואות בינלאומיות: הגוף יאפשר השוואות בינלאומיות עם מדינות אחרות שמתמודדות עם בעיות דומות, ויאפשר לישראל ללמוד מניסיון ולשתף פעולה במחקרים משותפים.
4. עריכת כנסים וסדנאות: הגוף יארגן כנסים וסדנאות בנושא PTSD שיאפשרו למומחים מתחומים שונים לשתף ידע ולדון בפתרונות חדשניים.

### יתרונות הגוף הלאומי

1. שיפור הטיפול: על ידי איסוף נתונים מקיף, ניתן יהיה לזהות צרכים ספציפיים של קבוצות שונות ולפתח תוכניות טיפול מותאמות.
2. מחקר ופיתוח: הנתונים יאפשרו מחקר מעמיק יותר על הגורמים ל-PTSD ועל יעילות שיטות הטיפול השונות.
3. שיתוף פעולה בינלאומי: הגוף יאפשר שיתוף פעולה עם מדינות אחרות, דבר שיעזור לישראל להיות מעודכנת בטכנולוגיות ובשיטות טיפול חדשות.

<sup>50</sup> בדיקות הסקר חשובות שכן הספרות הרפואית מציגה כי הסובלים מ PTSD מפתחים מחלות שונות עם השנים שנוקפות. לבדיקות הסקר ישנה משמעות למניעה. ראו את המחקר של זהבה סלומון על פדויי שבי אשר הראה שכלל שנוקפות השנים יכולות להתגלות עוד מחלות:

Zahava Solomon, Danny Horesh, Tsachi Ein-Dor, Avi Ohry, Predictors of PTSD trajectories following captivity: A 35-year longitudinal study, Psychiatry Research, Volume 199, Issue 3, 2012, Pages 188-194, ISSN 0165-1781, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.035>.

## אתגרים והמלצות

1. רגולציה ואבטחת נתונים: יש להבטיח כי הנתונים יהיו מוגנים ופרטיות המטופלים תישמר. הדבר יעשה, בין היתר, גם על ידי רגולציה שתחייב העברת הנתונים באופן הנכון, עם יכולת של הצלבה בין מסדי נתונים ומצד שני שמירה על פרטיות. נעיר, כי כבר כיום קיימות אפשרויות מסוג זה, כגון מערכת תמנע ועוד.
2. שיתוף פעולה בין משרדים: יש לעודד שיתוף פעולה בין משרד הבריאות, משרד הביטחון ומשרד הרווחה כדי ליצור מערכת טיפול שלמה. מניסיון עבר בפרויקטים דומים נדרשת מנהיגות ותמיכה פוליטית ברמת ראשי המשרדים השונים, לצד רצון טוב ואמון ברמות הביניים, אשר יובילו את תהליך בניית הגוף הלאומי, תוך שיתוף כלל הגורמים הרלוונטיים.
3. תקציב ומימון: יש להבטיח הקצאת תקציב ומימון יציב לפעילות הגוף ולמחקרים שיבוצעו, לאורך שנים. זאת, בכמה רבדים, לרבות תקני כוח אדם ייעודיים; תקציב ייעודי למחקרים; מערכות תקשוב מתקדמות לניהול נתונים וניתוחם לשם הצגתם למקבלי החלטות; תקציב לעריכת כנסים, ימי עיון וסדנאות לבעלי העניין השונים וכיוצ"ב.

לסיכום, הקמת גוף לאומי לאיסוף וניהול נתונים על PTSD מהווה צעד חשוב וקריטי לשיפור הטיפול והמחקר בתחום, שכיום הוא מאוד פרגמנטרי. הגוף יאפשר איסוף נתונים מקיף, מחקר ומעקב, השוואות בינלאומיות, גיבוש קהילה של חוקרים, מטפלים ומקבלי החלטות ותרגום ידע למדיניות, באופן שיתרום לפיתוח מדיניות לאומית יעילה יותר לטיפול ב- PTSD, כחלק מחובתנו הלאומית לשקם את אלו המתמודדים עם לקות זו ובכך לסייע להם ולבני משפחותיהם.

## המלצה ג' – בדיקות סקר

הרפואה המונעת (Preventive Medicine) עוסקת במניעת מחלות לפני שהן מתפתחות או מחמירות. היא כוללת התערבויות כמו חיסונים, ייעוץ לאורח חיים בריא, הפסקת עישון, תזונה מאוזנת ופעילות גופנית. רפואה מונעת מחולקת לשלוש רמות: מניעה ראשונית (כגון חיסונים והימנעות מגורמי סיכון), מניעה שניונית (כגון בדיקות סקר ואבחון מוקדם), ומניעה שלישונית (כגון שיקום ומעקב למניעת סיבוכים אצל חולים כרוניים).

בדיקות סקר הן כלי חיוני ברפואה המונעת, שמטרתן לזהות מחלות או גורמי סיכון בשלב מוקדם, עוד לפני הופעת תסמינים. בדיקות אלו מבוצעות על אוכלוסיות בסיכון על פי קריטריונים רפואיים, כגון גיל, היסטוריה משפחתית ואורח חיים. דוגמאות נפוצות כוללות בדיקות ממוגרפיה לסרטן השד, קולונוסקופיה לגילוי מוקדם של סרטן המעי הגס, ובדיקות לחץ דם וסוכר לזיהוי יתר לחץ דם וסוכרת. המטרה היא לאפשר גילוי מוקדם והתערבות רפואית בזמן, מה שמפחית תחלואה, משפר את תוצאות הטיפול ומוריד את שיעורי התמותה ממחלות כרוניות.

**סוכרת, יתר לחץ דם ותחלואת לב וכלי דם (כולל שבץ מוחי)** נגרמות כתוצאה מגורמי סיכון רבים ומגוונים.

בסקירת הספרות ומטא האנליזה שנערכו כחלק מעבודת הוועדה, נמצא כי באנשים הלוקים ב- PTSD ישנה עליה בהיארעות גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים ואף במחלות קרדיווסקולריות.

על כן, אנו ממליצים להתייחס לאבחנה של PTSD כאחד מגורמי הסיכון למחלות קרדיווסקולריות ובהתאם, על ביצוע בדיקות סקר תקופתיות למעקב אצל רופא המשפחה, כמומלץ במעקב גורמי סיכון "קונבנציונליים" במסגרת הרפואה הראשונית, כגון: מעקב אחר לחץ דם, פרופיל שומנים, גלוקוז, תפקודי כליה, ומעקב אחר משקל, לצד עידוד אורח חיים בריא יותר, ובכלל זאת, פעילות גופנית וגמילה מעישון ובמקרה הצורך להערכה במסגרת מרפאת ריאות.

שילוב של בדיקות סקר עם גישות רפואה מונעת מפחית משמעותית את הנטל הרפואי והכלכלי של מחלות כרוניות, ומשפר את איכות החיים של האוכלוסייה בכלל ושל הלוקים ב-PTSD, בפרט, לאור האתגרים שעימם הם מתמודדים אף ללא התחלואה הנוספת.

לבדיקות הסקר והטיפול המיטבי, כאמור, חשיבות עצמאית מעבר למעקב ולטיפול ב-PTSD. תכליתם למניעה של מחלות קרדיווסקולריות ולאיוזן מיטבי של גורמי הסיכון כבר ברפואה הראשונית.

שילוב של בדיקות סקר עם גישות רפואה מונעת מפחית משמעותית את הנטל הרפואי והכלכלי של מחלות כרוניות, ומשפר את איכות החיים של האוכלוסייה בכלל ושל הלוקים ב-PTSD, בפרט, לאור האתגרים שעימם הם מתמודדים אף ללא התחלואה הנוספת.

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (Arlington, 2013). doi:10.1176/appi.books.9780890425787.
2. Pacella, M. L., Hruska, B. & Delahanty, D. L. The physical health consequences of PTSD and PTSD symptoms: a meta-analytic review. *Journal of Anxiety Disorders* **27**, 33–46 (2013).
3. Schnurr, P. P. & Green, B. L. Understanding relationships among trauma, post-traumatic stress disorder, and health outcomes. *Advances in mind-body medicine* **20**, 18–29 (2004).
4. Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E. J., Hughes, M. & Nelson, C. B. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* **52**, 1048–1060 (1995).
5. Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O. & Walters, E. E. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* **62**, 617–627 (2005).
6. Forman-Hoffman, V. L. *et al.* Correlates of Lifetime Exposure to One or More Potentially Traumatic Events and Subsequent Posttraumatic Stress among Adults in the United States: Results from the Mental Health Surveillance Study, 2008-2012. in *CBHSQ Data Review* (Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Rockville (MD), 2012).
7. Su, Y.-J. & Chen, S.-H. Negative Cognitions Prior to Trauma Predict Acute Posttraumatic Stress Disorder Symptomatology. *Journal of Traumatic Stress* **31**, 14–24 (2018).
8. Hoge, C. W. *et al.* Combat Duty in Iraq and Afghanistan, Mental Health Problems, and Barriers to Care. *N Engl J Med* **351**, 13–22 (2004).
9. Kordel, P. *et al.* Acute Stress Disorder among 2022 Ukrainian war refugees: a cross-sectional study. *Front. Public Health* **12**, 1280236 (2024).
10. Holbrook, T. L., Hoyt, D. B., Stein, M. B. & Sieber, W. J. Perceived Threat to Life Predicts Posttraumatic Stress Disorder after Major Trauma: Risk Factors and Functional Outcome: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* **51**, 287–293 (2001).
11. Geoffrion, S. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis on Acute Stress Disorder: Rates Following Different Types of Traumatic Events: *Trauma, Violence, & Abuse* 1524838020933844 (2020) doi:10.1177/1524838020933844.
12. Neria, Y., DiGrande, L. & Adams, B. G. Posttraumatic stress disorder following the September 11, 2001, terrorist attacks: A review of the literature among highly exposed populations. *American Psychologist* **66**, 429–446 (2011).
13. Yehuda, R. & LeDoux, J. E. Response Variation following Trauma: A Translational Neuroscience Approach to Understanding PTSD. *Neuron* **56**, 19–32 (2007).
14. Brackbill, R. M. *et al.* Asthma and posttraumatic stress symptoms 5 to 6 years following exposure to the World Trade Center terrorist attack. *JAMA* **302**, 502–516 (2009).

15. van den Berk-Clark, C. *et al.* Association between posttraumatic stress disorder and lack of exercise, poor diet, obesity, and co-occurring smoking: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychology* **37**, 407–416 (2018).
16. Hall, K. S., Hoerster, K. D. & Yancy, W. S. Post-Traumatic Stress Disorder, Physical Activity, and Eating Behaviors. *Epidemiologic Reviews* **37**, 103–115 (2015).
17. Bartoli, F. *et al.* Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* **76**, 1253–1261 (2015).
18. Pagoto, S. L. *et al.* Association of Post-Traumatic Stress Disorder and Obesity in a Nationally Representative Sample. *Obesity* **20**, 200–205 (2012).
19. Kronish, I. M., Edmondson, D., Li, Y. & Cohen, B. E. Post-traumatic stress disorder and medication adherence: Results from the Mind Your Heart Study. *Journal of Psychiatric Research* **46**, 1595–1599 (2012).
20. Sandahl, H., Lindberg, L. G., Lykke Mortensen, E. & Carlsson, J. Factors affecting adherence to psychotropics in trauma-affected refugees: data from a randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research* **169**, 272–278 (2024).
21. Stanicic, F., Zah, V., Grbic, D., De Angelo, D. & Bibeau, W. Treatment patterns and characteristics of patients with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A retrospective claims analysis among commercially insured population. *PLoS ONE* **19**, e0309704 (2024).
22. Takemoto, E., Van Oss, K. R., Chamany, S., Brite, J. & Brackbill, R. Post-traumatic stress disorder and the association with overweight, obesity, and weight change among individuals exposed to the World Trade Center disaster, 2003–2016. *Psychol. Med.* **51**, 2647–2656 (2021).
23. Boscarino, J. A. Posttraumatic Stress Disorder and Mortality Among U.S. Army Veterans 30 Years After Military Service. *Annals of Epidemiology* **16**, 248–256 (2006).
24. Evans, M. I., Krantz, D. S., Shank, L. M. & Goodie, J. L. Post-traumatic stress disorder (PTSD) as a systemic disorder: Pathways to cardiovascular disease. *Health Psychology* (2021) doi:10.1037/hea0001127.
25. Hannibal, K. E. & Bishop, M. D. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical Therapy* **94**, 1816–1825 (2014).
26. Passos, I. C. *et al.* Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The Lancet Psychiatry* **2**, 1002–1012 (2015).
27. Speer, K. E., Upton, D., Semple, S. & McKune, A. J. Systemic low-grade inflammation in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Journal of Inflammation Research* **11**, 111–121 (2018).
28. Sun, Y., Qu, Y. & Zhu, J. The Relationship Between Inflammation and Post-traumatic Stress Disorder. *Frontiers in Psychiatry* **12**, 707543 (2021).
29. Tong, R. *et al.* Stress circuitry: mechanisms behind nervous and immune system communication that influence behavior. **14**, (2023).

30. Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T. & Ayers, D. Physiology, Stress Reaction. (2019).
31. de Kloet, C. S., Vermetten, E., Rademaker, A. R., Geuze, E. & Westenberg, H. G. M. Neuroendocrine and immune responses to a cognitive stress challenge in veterans with and without PTSD. *European Journal of Psychotraumatology* **3**, 16206 (2012).
32. Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E. & Chrousos, G. P. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. (2016).
33. Segerstrom, S. C. & Miller, G. E. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin* **130**, 601–630 (2004).
34. Hori, H. & Kim, Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **73**, 143–153 (2019).
35. Lee, D.-H. *et al.* Neuroinflammation in Post-Traumatic Stress Disorder. *Biomedicines* **10**, 953–953 (2022).
36. Katrinli, S., Oliveira, N. C. dos S., Felger, J. C., Michopoulos, V. & Smith, A. K. The role of the immune system in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry* **12**, (2022).
37. Bin Kim, I., Lee, J.-H. & Park, S. C. The Relationship between Stress, Inflammation, and Depression. *Biomedicines* **10**, 1929–1929 (2022).
38. Björkman, F. & Ekblom, Ö. Physical Exercise as Treatment for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Military Medicine* (2021) doi:10.1093/milmed/usab497.
39. Martínez-Calderon, J., Villar-Alises, O., García-Muñoz, C., Pineda-Escobar, S. & Matias-Soto, J. Multimodal exercise programs may improve posttraumatic stress disorders symptoms and quality of life in adults with PTSD: An overview of systematic reviews with meta-analysis. *Clinical Rehabilitation* (2024) doi:10.1177/02692155231225466.
40. Kamp, M. M. van de *et al.* Body-and movement-oriented interventions for posttraumatic stress disorder: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Traumatic Stress* **36**, 835–848 (2023).
41. Diaz Brochero, C. *et al.* Decoding mpox: a systematic review and meta-analysis of the transmission and severity parameters of the 2022–2023 global outbreak. *BMJ Glob Health* **10**, e016906 (2025).
42. Cifuentes-González, C. *et al.* The Global Epidemiology of Scleritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Ophthalmology* **273**, 13–32 (2025).
43. Zhang, Z. *et al.* Prevalence and Risk Factors of Cognitive Impairment in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Health Nursing* phn.13524 (2025) doi:10.1111/phn.13524.
44. Peyser Cardoso, R. *et al.* Impact of intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring on minimally invasive esophagectomy outcomes for esophageal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Diseases of the Esophagus* **38**, doae116 (2025).
45. Wimalawansa, S. J. Enhancing the Design of Nutrient Clinical Trials for Disease Prevention—A Focus on Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrition Reviews* nuae164 (2025) doi:10.1093/nutrit/nuae164.

46. Taylor, K. W. *et al.* Fluoride Exposure and Children's IQ Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr* **179**, 282 (2025).
47. Kitano, T. *et al.* Age- and sex-stratified risks of myocarditis and pericarditis attributable to COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiologic Reviews* **47**, 1–11 (2025).
48. Feigerlova, E. Prevalence of detransition in persons seeking gender-affirming hormonal treatments: a systematic review. *The Journal of Sexual Medicine* **22**, 356–368 (2025).
49. Tirta, M., Rahbek, O., Kold, S. & Husum, H.-C. Risk Factors for Developmental Dysplasia of the Hip Before 3 Months of Age: A Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* **8**, e2456153 (2025).
50. Wang, \*Huangchi, Hsu, W., Chang, T., Chang, C. & Chu, S. SLEEP ARCHITECTURE CHANGES IN DEPRESSION AND SLEEP-RELATED DISORDERS. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **28**, i246–i247 (2025).
51. Finkelhor, D. Meta-Analysis and Crossnational Comparisons of Sexual Violence Against Children. *JAMA Pediatr* **179**, 229 (2025).
52. Leung, M.-Y. M., Pollack, L. M., Colditz, G. A. & Chang, S.-H. Life Years Lost and Lifetime Health Care Expenditures Associated With Diabetes in the U.S., National Health Interview Survey, 1997–2000. *Diabetes Care* **38**, 460–468 (2015).
53. Rawshani, A. *et al.* Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **376**, 1407–1418 (2017).
54. Rawshani, A. *et al.* Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **379**, 633–644 (2018).
55. Hackett, R. A. & Steptoe, A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress — a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol* **13**, 547–560 (2017).
56. O'Donnell, C. J. *et al.* Posttraumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease: State of the Science, Knowledge Gaps, and Research Opportunities. *JAMA Cardiol* **6**, 1207 (2021).
57. Levine, G. N. *et al.* Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **143**, (2021).
58. Liberzon, I. & Abelson, J. L. Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron* **92**, 14–30 (2016).
59. Kraynak, T. E., Marsland, A. L. & Gianaros, P. J. Neural Mechanisms Linking Emotion with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* **20**, 128 (2018).
60. Yoo, J.-K. *et al.* Abnormal sympathetic neural recruitment patterns and hemodynamic responses to cold pressor test in women with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **318**, H1198–H1207 (2020).
61. Donath, M. Y., Meier, D. T. & Böni-Schnetzler, M. Inflammation in the Pathophysiology and Therapy of Cardiometabolic Disease. *Endocrine Reviews* **40**, 1080–1091 (2019).

62. Hotamisligil, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* **542**, 177–185 (2017).
63. Von Känel, R. *et al.* Altered Blood Coagulation in Patients With Posttraumatic Stress Disorder: *Psychosomatic Medicine* **68**, 598–604 (2006).
64. Maia, D. B. *et al.* Abnormal serum lipid profile in Brazilian police officers with post-traumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders* **107**, 259–263 (2008).
65. Bartoli, F. *et al.* Posttraumatic Stress Disorder and Risk of Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Psychiatry* **76**, e1253–e1261 (2015).
66. Suliman, S. *et al.* Posttraumatic Stress Disorder, Overweight, and Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry* **24**, 271–293 (2016).
67. Sumner, J. A., Nishimi, K. M., Koenen, K. C., Roberts, A. L. & Kubzansky, L. D. Posttraumatic Stress Disorder and Inflammation: Untangling Issues of Bidirectionality. *Biological Psychiatry* **87**, 885–897 (2020).
68. Vancampfort, D. *et al.* Type 2 Diabetes Among People With Posttraumatic Stress Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* **78**, 465–473 (2016).
69. Scherrer, J. F. *et al.* The Role of Obesity in the Association Between Posttraumatic Stress Disorder and Incident Diabetes. *JAMA Psychiatry* **75**, 1189 (2018).
70. Knol, M. J. *et al.* Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* **49**, 837–845 (2006).
71. Esler, M. *et al.* The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* **39**, 295–300 (1982).
72. Veith, R. C. *et al.* Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* **51**, 411–422 (1994).
73. Schlaich, M. P. *et al.* Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* **108**, 560–565 (2003).
74. Rubanyi, G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* **22 Suppl 4**, S1-14 (1993).
75. Ghiadoni, L. *et al.* Mental Stress Induces Transient Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation* **102**, 2473–2478 (2000).
76. Spieker, L. E. *et al.* Mental Stress Induces Prolonged Endothelial Dysfunction via Endothelin-A Receptors. *Circulation* **105**, 2817–2820 (2002).
77. Brydon, L. *et al.* Psychological stress activates interleukin-1beta gene expression in human mononuclear cells. *Brain Behav Immun* **19**, 540–546 (2005).
78. Von Känel, R., Kudielka, B. M., Preckel, D., Hanebuth, D. & Fischer, J. E. Delayed response and lack of habituation in plasma interleukin-6 to acute mental stress in men. *Brain, Behavior, and Immunity* **20**, 40–48 (2006).

79. Meredith, I. T., Broughton, A., Jennings, G. L. & Esler, M. D. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* **325**, 618–624 (1991).
80. Wittstein, I. S. *et al.* Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med* **352**, 539–548 (2005).
81. Dhar, A. K. & Barton, D. A. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry* **7**, 33 (2016).
82. Taggart Wasson, L. *et al.* Posttraumatic stress disorder and nonadherence to medications prescribed for chronic medical conditions: A meta-analysis. *J Psychiatr Res* **102**, 102–109 (2018).
83. Zen, A. L., Whooley, M. A., Zhao, S. & Cohen, B. E. Post-traumatic stress disorder is associated with poor health behaviors: findings from the heart and soul study. *Health Psychol* **31**, 194–201 (2012).
84. McEwen, B. S. & Stellar, E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* **153**, 2093–2101 (1993).
85. Schnurr, P. P. & Jankowski, M. K. Physical health and post-traumatic stress disorder: review and synthesis. *Semin Clin Neuropsychiatry* **4**, 295–304 (1999).
86. Solomon, Z. *et al.* The Implication of Combat Stress and PTSD Trajectories in Metabolic Syndrome and Elevated C-Reactive Protein Levels: A Longitudinal Study. *J. Clin. Psychiatry* **78**, e1180–e1186 (2017).
87. Brown, M. A. *et al.* Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* **72**, 24–43 (2018).
88. Oparil, S. *et al.* Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* **4**, 18014 (2018).
89. Coughlin, S. S. Post-traumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease. *TOCMJ* **5**, 164–170 (2011).
90. Paulus, E. J., Argo, T. R. & Egge, J. A. The Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Blood Pressure and Heart Rate in a Veteran Population. *Journal of Traumatic Stress* **26**, 169–172 (2013).
91. Sumner, J. A. *et al.* Post-traumatic stress disorder symptoms and risk of hypertension over 22 years in a large cohort of younger and middle-aged women. *Psychol. Med.* **46**, 3105–3116 (2016).
92. Sumner, J. A. *et al.* Not all posttraumatic stress disorder symptoms are equal: fear, dysphoria, and risk of developing hypertension in trauma-exposed women. *Psychol. Med.* **50**, 38–47 (2020).
93. Persu, A., Petit, G., Georges, C. & De Timary, P. Hypertension, a Posttraumatic Stress Disorder?: Time to Widen Our Perspective. *Hypertension* **71**, 811–812 (2018).
94. Van Den Berk Clark, C. *et al.* How does PTSD treatment affect cardiovascular, diabetes and metabolic disease risk factors and outcomes? A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research* **157**, 110793 (2022).
95. Ahmadi, N. *et al.* The Long-Term Clinical Outcome of Posttraumatic Stress Disorder With Impaired Coronary Distensibility. *Psychosom Med* **80**, 294–300 (2018).

96. Gill, J. M., Szanton, S., Taylor, T. J., Page, G. G. & Campbell, J. C. Medical conditions and symptoms associated with posttraumatic stress disorder in low-income urban women. *J Womens Health (Larchmt)* **18**, 261–267 (2009).
97. Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M. & Grant, B. F. Medical comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in US adults: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* **73**, 697–707 (2011).
98. Bullman, T. & Schniederma, A. I. Comorbidity Risks of a Cohort of Vietnam Veterans Diagnosed with Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Military and Veterans' Health*.
99. Ebrahimi, R. *et al.* Pathways Linking Post-Traumatic Stress Disorder to Incident Ischemic Heart Disease in Women: Call to Action. *JACC Adv* **3**, 100744 (2024).
100. Howard, J. T. *et al.* Associations of Initial Injury Severity and Posttraumatic Stress Disorder Diagnoses With Long-Term Hypertension Risk After Combat Injury. *Hypertension* **71**, 824–832 (2018).
101. Howard, J. T. *et al.* Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens* **38**, 1293–1301 (2020).
102. Kang, H. K., Bullman, T. A. & Taylor, J. W. Risk of selected cardiovascular diseases and posttraumatic stress disorder among former World War II prisoners of war. *Ann Epidemiol* **16**, 381–386 (2006).
103. Krantz, D. S. *et al.* PTSD, Comorbidities, Gender, and Increased Risk of Cardiovascular Disease in a Large Military Cohort. *medRxiv* 2024.04.13.24305769 (2024) doi:10.1101/2024.04.13.24305769.
104. Mendlowicz, V. *et al.* Post-traumatic stress disorder as a predictor for incident hypertension: a 3-year retrospective cohort study. *Psychol Med* **53**, 132–139 (2023).
105. Nash, M. C., Kip, K. E., Wang, W., Custer, M. & O'Rourke, K. Post-traumatic stress disorder and hypertensive disorders of pregnancy among military women. *Paediatr Perinat Epidemiol* **33**, 238–247 (2019).
106. Nobles, C. J. *et al.* Black-white disparities in the association between posttraumatic stress disorder and chronic illness. *J Psychosom Res* **85**, 19–25 (2016).
107. O'Toole, B. I. & Catts, S. V. Trauma, PTSD, and physical health: an epidemiological study of Australian Vietnam veterans. *J Psychosom Res* **64**, 33–40 (2008).
108. Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M. & Grant, B. F. Physical Health Conditions Associated with Posttraumatic Stress Disorder in U.S. Older Adults: Results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J American Geriatrics Society* **60**, 296–303 (2012).
109. Tsai, J. & Shen, J. Exploring the Link Between Posttraumatic Stress Disorder and inflammation-Related Medical Conditions: An Epidemiological Examination. *Psychiatr Q* **88**, 909–916 (2017).
110. Mendez-Vigo Wolfe Macey. Veterans, PTSD Severity, and Health Conditions Over Time. *Loma Linda University* (2018).

111. Moazen-Zadeh, E., Khoshdel, A., Avakh, F. & Rahmani, A. Increased blood pressures in veterans with post traumatic stress disorder. *Int J Psychiatry Med* **51**, 576–586 (2016).
112. Stevelink, S. A. M. *et al.* Probable PTSD, depression and anxiety in 40,299 UK police officers and staff: Prevalence, risk factors and associations with blood pressure. *PLoS One* **15**, e0240902 (2020).
113. Rosenbaum, S. *et al.* The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* **64**, 926–933 (2015).
114. Wolf, E. J. *et al.* Longitudinal associations between post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome severity. *Psychol Med* **46**, 2215–2226 (2016).
115. Heppner, P. S. *et al.* The association of posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome: a study of increased health risk in veterans. *BMC Med* **7**, 1 (2009).
116. Jin, H. *et al.* Association of posttraumatic stress disorder with increased prevalence of metabolic syndrome. *J Clin Psychopharmacol* **29**, 210–215 (2009).
117. Weiss, T. *et al.* Posttraumatic stress disorder is a risk factor for metabolic syndrome in an impoverished urban population. *General Hospital Psychiatry* **33**, 135–142 (2011).
118. Kim, K., Tsai, A. C., Sumner, J. A. & Jung, S. J. Posttraumatic stress disorder, cardiovascular disease outcomes and the modifying role of socioeconomic status. *J Affect Disord* **319**, 555–561 (2022).
119. Walczewska, J., Rutkowski, K., Wizner, B., Cwynar, M. & Grodzicki, T. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder. *Eur Heart J* **32**, 730–736 (2011).
120. Ebrahimi, R. *et al.* Association of Posttraumatic Stress Disorder and Incident Ischemic Heart Disease in Women Veterans. *JAMA Cardiol* **6**, 642–651 (2021).
121. Nichter, B., Norman, S., Haller, M. & Pietrzak, R. H. Physical health burden of PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. veteran population: Morbidity, functioning, and disability. *J Psychosom Res* **124**, 109744 (2019).
122. Ahmadi, N., Larijani, V. N., Hajsadeghi, F. & Budoff, M. Posttraumatic stress disorder is associated with impaired coronary distensibility and predicts major adverse cardiovascular events. *Circulation* **130**, (2014).
123. Brackbill, R. M., Cone, J. E., Farfel, M. R. & Stellman, S. D. Chronic physical health consequences of being injured during the terrorist attacks on World Trade Center on September 11, 2001. *Am J Epidemiol* **179**, 1076–1085 (2014).
124. Crum-Cianflone, N. F. *et al.* Impact of combat deployment and posttraumatic stress disorder on newly reported coronary heart disease among US active duty and reserve forces. *Circulation* **129**, 1813–1820 (2014).

125. Jordan, H. T., Miller-Archie, S. A., Cone, J. E., Morabia, A. & Stellman, S. D. Heart disease among adults exposed to the September 11, 2001 World Trade Center disaster: results from the World Trade Center Health Registry. *Prev Med* **53**, 370–376 (2011).
126. Vaccarino, V. *et al.* Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol* **62**, 970–978 (2013).
127. Niyas, A. M., Haseefa, F., Movahed, M. R., Hashemzadeh, M. & Hashemzadeh, M. The occurrence of ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI in patients with post traumatic stress disorder (PTSD) using the large nationwide inpatient sample (NIS). *Am J Cardiovasc Dis* **14**, 172–179 (2024).
128. Singh, V. *et al.* Post-traumatic Stress Disorder and Traumatic Brain Injury Are Associated with Increased Incidence of Stroke and Myocardial Infarction in US Veterans (P11-4.008). *Neurology* **102**, 6750 (2024).
129. Roy, S. S., Foraker, R. E., Girton, R. A. & Mansfield, A. J. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health* **105**, 757–763 (2015).
130. Beristianos, M. H., Yaffe, K., Cohen, B. & Byers, A. L. PTSD and Risk of Incident Cardiovascular Disease in Aging Veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* **24**, 192–200 (2016).
131. Spitzer, C. *et al.* Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. *Psychosom Med* **71**, 1012–1017 (2009).
132. Yu, S., Alper, H. E., Nguyen, A.-M. & Brackbill, R. M. Risk of Stroke Among Survivors of the September 11, 2001, World Trade Center Disaster. *J Occup Environ Med* **60**, e371–e376 (2018).
133. Swain, N. R. *et al.* Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent non-fatal, self-reported stroke. *J Psychosom Res* **79**, 130–136 (2015).
134. Rosman, L. *et al.* Posttraumatic Stress Disorder and Risk for Stroke in Young and Middle-Aged Adults: A 13-Year Cohort Study. *Stroke* **50**, 2996–3003 (2019).
135. Cohen, B., Neylan, T., Bertenthal, D. & Yaffe, K. Association of posttraumatic stress disorder and incident cerebrovascular disease in a veterans administration population. *J Gen Intern Med* **28**, (2013).
136. Gaffey, A. E. *et al.* Posttraumatic Stress Disorder, Antidepressant Use, and Hemorrhagic Stroke in Young Men and Women: A 13-Year Cohort Study. *Stroke* **52**, 121–129 (2021).
137. Chen, M.-H. *et al.* Risk of stroke among patients with post-traumatic stress disorder: nationwide longitudinal study. *Br J Psychiatry* **206**, 302–307 (2015).
138. Sawchuk, C. N. *et al.* The relationship between post-traumatic stress disorder, depression and cardiovascular disease in an American Indian tribe. *Psychol Med* **35**, 1785–1794 (2005).
139. Ebrahimi, R. *et al.* Abstract 12929: Association of Posttraumatic Stress Disorder With Stroke in Women Veterans. *Circulation* **146**, (2022).

140. Goldenberg, D. L. Introduction: fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* **69 Suppl 2**, 4–5 (2008).
141. Bar-On, Y., Shalev, V., Weitzman, D., Chodick, G. & Amital, H. Old obstacles but new hopes: trying to understand the fibromyalgia construct. *Isr. Med. Assoc. J.* **16**, 625–626 (2014).
142. Faucett, J. A. Depression in painful chronic disorders: the role of pain and conflict about pain. *J Pain Symptom Manage* **9**, 520–526 (1994).
143. Gerontoukou, E.-I., Michaelidou, S., Rekleiti, M., Saridi, M. & Souliotis, K. Investigation of Anxiety and Depression in Patients with Chronic Diseases. *Health Psychol Res* **3**, 2123 (2015).
144. Ma, Y., Xiang, Q., Yan, C., Liao, H. & Wang, J. Relationship between chronic diseases and depression: the mediating effect of pain. *BMC Psychiatry* **21**, 436 (2021).
145. Moussavi, S. *et al.* Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* **370**, 851–858 (2007).
146. Zhu, C. S., Lian, Z. W. & Cui, Y. M. [Association between depression and chronic diseases among middle-aged and older Chinese adults]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **55**, 606–611 (2023).
147. Yunus, M. B. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev* **11**, 70–85 (2015).
148. Clauw, D. J. Fibromyalgia and related syndromes. in *Rheumatology* 736–745 (Elsevier, Philadelphia, PA, 2019).
149. Grayston, R. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* **48**, 933–940 (2019).
150. Goebel, A. *et al.* Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest* **131**, e144201 (2021).
151. Wolfe, F. *et al.* 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **46**, 319–329 (2016).
152. Queiroz, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* **17**, 356 (2013).
153. Savin, E. *et al.* The possible onset of fibromyalgia following acute COVID-19 infection. *PLoS One* **18**, e0281593 (2023).
154. Harris, R. E. *et al.* Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **58**, 903–907 (2008).
155. Lutz, J. *et al.* White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum.* **58**, 3960–3969 (2008).
156. Choy, E. H. S. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol* **11**, 513–520 (2015).

157. Wu, Y.-L., Chang, L.-Y., Lee, H.-C., Fang, S.-C. & Tsai, P.-S. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res* **96**, 89–97 (2017).
158. Baumeister, D. *et al.* No evidence for altered plasma NGF and BDNF levels in fibromyalgia patients. *Sci Rep* **9**, 13667 (2019).
159. Mahroum, N. & Shoenfeld, Y. Autoimmune Autonomic Dysfunction Syndromes: Potential Involvement and Pathophysiology Related to Complex Regional Pain Syndrome, Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Silicone Breast Implant-Related Symptoms and Post-COVID Syndrome. *Pathophysiology* **29**, 414–425 (2022).
160. Malkova, A. M. & Shoenfeld, Y. Autoimmune autonomic nervous system imbalance and conditions: Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, silicone breast implants, COVID and post-COVID syndrome, sick building syndrome, post-orthostatic tachycardia syndrome, autoimmune diseases and autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Autoimmun Rev* **22**, 103230 (2023).
161. Buskila, D., Atzeni, F. & Sarzi-Puttini, P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev* **8**, 41–43 (2008).
162. Colafrancesco, S., Perricone, C., Tomljenovic, L. & Shoenfeld, Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol* **70**, 309–316 (2013).
163. A critical appraisal of 'chronic Lyme disease' - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sheba.idm.oclc.org/17914043/>.
164. Boisset-Pioro, M. H., Esdaile, J. M. & Fitzcharles, M. A. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* **38**, 235–241 (1995).
165. Walker, E. A. *et al.* Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med* **59**, 572–577 (1997).
166. Walker, E. A. *et al.* Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. *Psychosom Med* **59**, 565–571 (1997).
167. Ablin, J. N. *et al.* A tale of two cities - the effect of low intensity conflict on prevalence and characteristics of musculoskeletal pain and somatic symptoms associated with chronic stress. *Clin. Exp. Rheumatol.* **28**, S15-21 (2010).
168. Ablin, J. N., Cohen, H., Eisinger, M. & Buskila, D. Holocaust survivors: the pain behind the agony. Increased prevalence of fibromyalgia among Holocaust survivors. *Clin Exp Rheumatol* **28**, S51-56 (2010).
169. Ciccone, D. S., Elliott, D. K., Chandler, H. K., Nayak, S. & Raphael, K. G. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. *Clin J Pain* **21**, 378–386 (2005).
170. Amital, D. *et al.* Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? *J Psychosom Res* **61**, 663–669 (2006).

171. Comorbid Development of Fibromyalgia and Posttraumatic Stress Disorder after Exposure to a Combat Environment. *ACR Meeting Abstracts* <https://acrabstracts.org/abstract/comorbid-development-of-fibromyalgia-and-posttraumatic-stress-disorder-after-exposure-to-a-combat-environment/>.
172. Association of Fibromyalgia, PTSD and Combat Deployments in Active Duty Military. *ACR Meeting Abstracts* <https://acrabstracts.org/abstract/association-of-fibromyalgia-ptsd-and-combat-deployments-in-active-duty-military/>.
173. Al-Smadi, A. M. *et al.* Relationship between anxiety, post-traumatic stress, insomnia and fibromyalgia among female refugees in Jordan: A cross-sectional study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* **28**, 738–747 (2021).
174. Amir, M. *et al.* Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res* **42**, 607–613 (1997).
175. Dai, Y.-X., Tai, Y.-H., Chang, Y.-T., Chen, T.-J. & Chen, M.-H. Posttraumatic Stress Disorder and the Associated Risk of Autoimmune Skin Diseases: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Psychosom Med* **83**, 212–217 (2021).
176. Song, H. *et al.* Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA* **319**, 2388–2400 (2018).
177. WHO - COPD. (2024).
178. Wang, H., Ye, X., Zhang, Y. & Ling, S. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease from 1990 to 2019. *Front. Physiol.* **13**, 925132 (2022).
179. Stav, D. & Raz, M. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Smokers Aged 45 and Up in Israel. *IMAJ* 800–802 (2007).
180. Halpin, D. M. G. Mortality of patients with COPD. *Expert Rev Respir Med* **18**, 381–395 (2024).
181. Abrams, T. E., Blevins, A. & Weg, M. W. V. Chronic obstructive lung disease and posttraumatic stress disorder: current perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **10**, 2219–2233 (2015).
182. Teixeira, P. J. Z. *et al.* Post-traumatic Stress Symptoms and Exacerbations in COPD Patients. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* **12**, 90–95 (2015).
183. Shevorykin, A. *et al.* Tobacco use, trauma exposure and PTSD: a systematic review. *Health Psychology Review* **18**, 649–680 (2024).

---

## נספחים

---

## נספח א' - כתב מינוי



מדינת ישראל  
משרד הביטחון  
בלמ"ס

### לשכת המנהל הכללי

תאריך: י"ח אייר תשפ"ג  
09 מאי 2023  
טלפון: 03-6975386/4  
פקס: 03-6976717  
סימוכין: נ-מנכל-300423-004565

אלי"מ (במילי) מאיה הלר  
פרופ' מארק וייזר  
פרופ' הווארד עמיטל  
עו"ד שרון צימרין

הנדון: כתב מינוי – צוות מומחים לבחינת הקשר שבין PTSD למחלות שונות  
כחלק מיישום רפורמת "נפש אחת", ובהתאם לסעיף 4/ג' להחלטת הממשלה 981 מיום 9 במאי 2021, ובהתאם להחלטת הממשלה מישיבתה ביום 7.5.2023, החלטתי להקים צוות מומחים שיבחן את הקשר הסיבתי הרפואי בין פוסט טראומה למחלות שונות שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה.

#### 1. מטרה ותפקידי הצוות:

- א. בחינת הקשר הסיבתי הרפואי בין הפרעת דחק בתר חבלתית (PTSD) לבין מחלות שונות, תוך התבססות על מחקר ספרות שיטתי (Systematic Literature Review) בנושא זה.
- ב. גיבוש המלצות באשר להכרה בקשר סיבתי רפואי בין הפוסט טראומה למחלות שונות שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה.

#### 2. חברי הצוות:

- א. אלי"מ (במילי) מאיה הלר – יו"ר
- ב. פרופ' מארק וייזר – חבר
- ג. פרופ' הווארד עמיטל – חבר
3. מזכירת הצוות: עו"ד שרון צימרין.

#### 4. הצוות יגיש המלצותיו בתוך 90 ימים ממועד חתימת כתב המינוי.

ב ב ר כ ה,  
אלוף (במילי) אייל זמיר  
מנכ"ל משרד הביטחון

עמוד 1 מתוך 1

## נספח ב' - כתב מינוי מעודכן



מדינת ישראל  
משרד הביטחון  
בלמים

### לשכת המנהל הכללי

תאריך: י"א אדר ב תשפ"ד  
21 מרץ 2024  
טלפון: 03-6975386/4  
פקס: 03-6976717  
סימוכין: נ-מנכל-300423-3004565

אלי"מ (במיל') מאיה הלר  
פרופ' מארק ויזר  
פרופ' הווארד עמיטל  
פרופ' נדב דוידוביץ'  
פרופ' גיל לייבוביץ'  
ד"ר אורית קרני  
עו"ד שרון צימרין

### הנדון: כתב מינוי מעודכן – צוות מומחים לבחינת הקשר שבין PTSD למחלות שונות

כחלק מיישום רפורמת "נפש אחת", ובהתאם לסעיף 4/ג' להחלטת הממשלה 981 מיום 9 במאי 2021, ובהתאם להחלטת הממשלה משיבתה ביום 7.5.2023, החלטתי להקים צוות מומחים שיבחן את הקשר הסיבתי הרפואי בין פוסט טראומה למחלות שונות שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה.

לאחר שהצוות החל עבודתו בחודש מאי 2023, עלה צורך להוסיף לוועדה חברים נוספים שהנם מומחים מתחומי רפואה רלוונטיים, וכן לעדכן את המועד האחרון להגשת המלצות הצוות. בהתאם – הריני לעדכן את רשימת חברי הצוות והמועד להגשת המלצות.

#### 1. מטרה ותפקידי הצוות:

- א. בחינת הקשר הסיבתי הרפואי בין הפרעת דחק בטר חבלתית (PTSD) לבין מחלות שונות, תוך התבססות על מחקר ספרות שיטתי (Systematic Literature Review) בנושא זה.
- ב. גיבוש המלצות באשר להכרה בקשר סיבתי רפואי בין הפוסט טראומה למחלות שונות שבהן לקו נפגעי פוסט טראומה.

#### 2. חברי הצוות:

- א. אלי"מ (במיל') מאיה הלר – יו"ר

עמוד 1 מתוך 2



מדינת ישראל  
משרד הביטחון  
בלמ"ס

לשכת המנהל הכללי

- ב. פרופ' מארק וייזר – חבר
- ג. פרופ' הווארד עמיטל – חבר
- ד. פרופ' גיל לייבוביץ' – חבר
- ה. פרופ' נדב דוידוביץ' – חבר
- ו. ד"ר אורית קרני – חברה

3. מזכירת הצוות: עו"ד שרון צימרין.

4. הצוות יגיש המלצותיו עד לחודש אפריל 2025. באחריות מזכירת הצוות להעביר עדכוני ביניים מדי 3 חודשים.

ב ב א ב כ ה,  
אלוף (במיל') אייל זמיר  
מנכ"ל משרד הביטחון

עמוד 2 מתוך 2

## נספח ג' - הסכם עם חברת KSR

משרד הביטחון  
יחונתן לוי  
סגן בכיר לחשב המשרד

### SERVICE AGREEMENT

This Service Agreement is made on the 17 day of June, 2024 (hereinafter called the "Effective Date") by and between the Ministry Of Defense / Government Of Israel represented by א.א.כ, (hereinafter called "Client")

AND

Kleijnen Systematic Reviews Ltd of Unit 6, Escrick Business Park, Riccall Road, Escrick, YO19 6FD, England (hereinafter called "Contractor"), VAT number GB 865 7613 87.

**WHEREAS**, Client requires Systematic review and meta-analysis of post-traumatic stress disorder (PTSD) on developing comorbid/consequent illnesses in military veterans (hereinafter called "the review");

**WHEREAS**, Contractor has indicated its interest in and ability to provide the review;

Both parties agreed in terms and conditions set forth in this agreement as follows.

#### 1. PURPOSE

The purpose of this Agreement is to provide Systematic review and meta-analysis of post-traumatic stress disorder (PTSD) on developing comorbid/consequent illnesses in military veterans.

#### 2. INCORPORATION OF REFERENCE DOCUMENTS

Contractor's proposal dated March 2024 is hereby incorporated and attached as an integral part of this Agreement (Annex A)

#### 3. ORDER OF PRECEDENCE

In the event that Client should determine that there exists a conflict of intent or interpretation between any sections of this Agreement and Annex A, the order of precedence shall be: (1) Service Agreement, (2) Annex A.

#### 4. GENERAL SCOPE OF WORK

The Contractor shall complete the work as set forth in **Annexure A: Contractor's proposal**, which is attached hereto and incorporated herein by reference. The Contractor warrants that the work shall be performed and completed in accordance with the Cochrane Handbook and the Centre for Reviews and Dissemination.

#### 5. SPECIFIC SCOPE OF WORK

The main requirement is to prepare systematic reviews synthesising the literature published on the relationship between the presence of a PTSD diagnosis and the development/incidence of each of following medical illnesses:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Cerebrovascular accident (CVA)

Diabetes

Fibromyalgia

Hypertension

Ischemic heart disease

Psoriasis

The results of these reviews will be used to inform the question of whether these conditions are the result of the PTSD which began during military service, are partially related to the PTSD, or are entirely unrelated to PTSD. Where sufficient data is available, the potential mechanisms by which PTSD may affect the development of medical conditions will also be explored.

The Contractor hereby agrees to provide service according to its proposal and this Agreement.

#### **6. PENALTIES**

- A. The contractor is obligated to submit the final review, completed in full, within 28 weeks after signing this agreement and in accordance with contractor's obligations in the proposal and the timetable that was offered by the contractor in its proposal.
- B. In case of a delay in submitting the interim report, report draft or the final report, the contractor will be entitled to a grace period of 4 weeks. If the abovementioned deliverables will not be submitted within the grace period, the client will be entitled to an agreed compensation of 0.5% of the contract price for each month of delay.
- C. If the review report is incomplete or fails to comply with Agreement terms or with contractor's proposal, the client will notify the contractor and the contractor will do all necessary actions in order to fully comply with the agreement and contractor's proposal.

#### **7. PAYMENT**

The Contractor shall provide an invoice statement along with any deliverable submitted to the client. The contractor will be entitled for payment as outlined below. Furthermore, receipt or payment by Client of any invoice statement shall not preclude Client from questioning the correctness thereof at any time. Any invoices will be paid within 30 days of the date of the invoice.

The services shall cost €151,250.00 (ONE HUNDRED FIFTY ONE THOUSAND, TWO HUNDRED FIFTY EUROS), not including V.A.T., and shall be invoiced in the following manner:

- |                              |                         |
|------------------------------|-------------------------|
| • Upon Signature of Contract | 50% of contract price   |
| • Submission of draft report | 40% of contract price   |
| • Acceptance of final report | 10% of contracted price |

The deliverables and invoices should be mailed to: [Yehudit\\_Itzhak@mod.gov.il](mailto:Yehudit_Itzhak@mod.gov.il)

The method of payment by Client to the Contractor shall be through bank direct transfer.

#### **8. INDEPENDENT CONTRACTOR STATUS/CONFLICT OF INTEREST**

The Contractor is an independent Contractor of Client. The Contractor is required to inform the Client of such conflict of interest. Failure by the Contractor to notify Client of such conflicts of interest shall result in termination of the Agreement pursuant to Section 9.

#### **9. TERM & TERMINATION**

This Agreement shall commence as of the Effective Date and expires, unless extended by mutual agreement of the parties, after completion of the service.

For default, Client may, at its option, terminate the Agreement if the Contractor fails to deliver the draft report according to the timetable included in contractor's proposal or violates

any of the general terms and conditions as listed in this agreement. If the Agreement is terminated for default, Client shall pay fees based upon the percentage of services completed at the time of termination, subject to the Penalty Clause.

#### **10. OWNERSHIP OF WORKS**

The Contractor represents and warrants that all work created pursuant to this Agreement shall be original work and that no third party shall hold any rights in or to such work. Contractor further agrees that: (a) all work created hereunder shall be deemed a "work made for hire" by Contractor for Client under the Israeli copyright laws; (b) all right, title, and interest in and to the work shall be vested in Client; (c) Contractor shall, upon request of Client, provide to Client all originals, copies, or other media containing the work.

#### **11. CONFIDENTIALITY**

Contractor may receive confidential information about the Client in connection with the performance of this Agreement. Contractor shall not disclose any confidential information about the Client to any person or other third-party, or make use of such confidential information for Contractor's own purposes at any time without Client's prior written consent provided, however, that confidential information may be disclosed to government authorities if the disclosure is required by law and Contractor has provided Client notice and a reasonable opportunity to defend against such disclosure.

Confidential information of Client shall mean any information (written, oral, or observed) relating to Client's including information specifically designated confidential by Client or which Contractor knows or reasonably should know is not generally known to the public. Notwithstanding the forgoing, confidential information of Client shall not include any information that is generally known to the public or readily ascertainable from publicly available sources.

#### **12. CLIENT'S NAME**

Contractor shall not use Client's name in any form of publicity or disclose any information relating to Contractor's work under this Agreement to the general public without the Client's prior written consent.

#### **13. COMPLIANCE WITH LAWS**

Contractor shall comply with all laws, regulations, and orders applicable to Contractor in connection with the performance of this Agreement.

#### **14. LEGAL NOTICE**

Any legal notice required or permitted by this Agreement shall be delivered in person or by courier or sent by first-class mail (certified mail, return receipt requested) to the address of the party set forth herein or to such other address as shall be furnished in writing by a party hereto. Notices to Client shall be addressed "Attention: adv. Sharon Zimrin".

Notices transmitted and/or received outside Israel shall be deemed to have been given on the earlier of the date delivered in person or by courier or twenty (20) days after the date mailed.

#### **15. INDEMNITY**

Contractor shall defend, indemnify, and hold Client harmless from and against any and all losses, claims, damages, liabilities, and related expenses (including attorney's fees) incurred by or asserted against Client arising out of or in connection with Contractor's performance of this Agreement.

#### **16. LIMITATIONS ON LIABILITY**

A. Client shall not be liable for:

- i. Any third-party claims, losses, and expenses that may arise from Contractor's negligence, recklessness, or intentional act or omission that is related to or in connection with this Agreement, and/or
- ii. Compensation for the death, disability, or other hazards that may be suffered by the employees, vendors, agents, or other representatives of Contractor arising from Contractor's performance in connection with this Agreement.

B. Client has no obligation to provide other or additional support to the Contractor for performing the current assignment or for any other purposes.

#### 17. ENTIRE AGREEMENT

This Agreement states the complete Agreement of the parties and supersedes any prior or contemporaneous Agreements, whether oral or written, with respect to the subject matter hereof.

#### 18. GOVERNING LAWS

This Agreement shall be construed and enforced in accordance with, and governed by the laws of the state of Israel.

#### 19. CERTIFICATION REGARDING TERRORISM

The Contractor hereby certifies that it has not provided and will not provide money, material support, or resources to any individual, company, or organization that it knows, or has reason to know, is an individual, company or organization that advocates, plans, sponsors, engages in, or has engaged in an act of terrorism.

#### 20. AMENDMENTS AND MODIFICATIONS

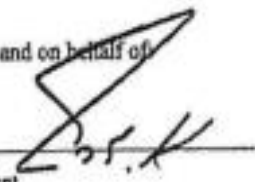
This Agreement may not be amended or modified except in writing signed by all parties hereto.

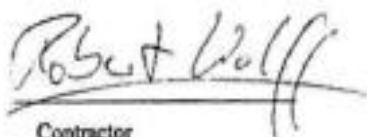
#### 21. SEVERABILITY

If any provision of this Agreement shall be held invalid, illegal, or unenforceable, then the validity, legality, and enforceability of the remaining provisions of this Agreement will not in any respect be affected or impaired thereby.

IN WITNESS WHEREOF the parties hereto have executed these presents on the day, month, and year above written as follows:

For and on behalf of

  
Client

  
Contractor

משרד הביטחון  
הרשות להגנה  
סגן חשב בכיר במשרד ה...

## נספח ד' - נוסח קול קורא

### "קול קורא" לנכי צה"ל המתמודדים עם פוסט טראומה ומחלות נלוות

### מאת: הוועדה לבחינת הקשר הסיבתי בין פוסט טראומה ומחלות נלוות

ביום 09.05.2023 מינה מנכ"ל משרד הביטחון, אלוף (מיל") אייל זמיר, ועדה ציבורית שתפקידה לבחון את הקשר הסיבתי בין פוסט טראומה ומחלות נלוות.

לצורך כך, מבקשת הוועדה ללמוד מנכי ונכות צה"ל, המתמודדים עם פוסט טראומה וסובלים גם ממחלות אחרות וקוראת לכם לשתף מניסיונכם והיכרותכם.

מי יכולה לפנות ?

כל מי שהוכרה כסובלת מפוסט טראומה והגישה פניה למשרד הביטחון, בחמש (5) השנים האחרונות, להכרה באחת מהמחלות הנלוות, המנויות מטה, לפי תקנה 9 לתקנות הנכים (מבחנים לקביעת דרגות נכות), תש"ל – 1969.

רשימת המחלות :

מחלה ריאתית חסימתית כרונית (Chronic obstructive pulmonary disease-COPD)

שבץ/אירוע מוחי (Cerebrovascular accident - CVA)

סכרת (Diabetes)

פיברומיאלגיה (Fibromyalgia)

יתר לחץ דם (Hypertension)

מחלת לב איסכמית (Ischemic heart disease)

פסוריאזיס (Psoriasis)

נשמח לשמוע את עמדתכם !\*

ניתן להעביר פניות, התייחסויות ורעיונות לתיבת המייל: shikum\_kol\_koreh\_sd@mod.gov.il עד לתאריך 31.7.2024.

\* מובהר בזאת כי הוועדה לבחינת הקשר הסיבתי בין פוסט טראומה ומחלות נלוות לא מהווה ערכאת ערעור על החלטת הוועדה הרפואית, ואין בסמכותה לשנות החלטה שניתנה.

## נספח ה' – רשימת מוזמנים

### ישיבת הוועדה מיום 16.6.2024

נציגי הוועדות הרפואיות (מחוזית ועליונה) באגף השיקום במשרד הביטחון:

1. ד"ר אורי זנדבנק – מומחה לרפואת שיניים, יושב ראש ועדות רפואיות מחוזיות (מטה), לשעבר ממונה ארצי על הוועדות הרפואיות המחוזיות במשרד הביטחון;
2. פרופ' יצחק שילר - נירולוג, יושב ראש ועדות מחוזיות של משרד הביטחון במחוז חיפה;
3. ד"ר נחשון קנולר - נירוכירורג, ממונה על ועדות עליונות של משרד הביטחון (ארצי) ויו"ר וועדות רפואיות עליונות (מטה);
4. פרופ' פנחס סירוטה – פסיכיאטר, יושב ראש ועדות מחוזיות וחבר בוועדות הרפואיות (מטה) במשרד הביטחון;
5. פרופ' דוד עזרא - מומחה ברפואה פנימית ובפרמקולוגיה קלינית. יושב ראש וחבר ועדות רפואיות מחוזיות (מטה);
6. ד"ר אלכס גביש - קרדיולוג, יו"ר וחבר בוועדות רפואיות עליונות (מטה) משרד הביטחון;
7. ד"ר עופר אלישוב - אורתופד, יושב ראש וחבר ועדות עליונות של משרד הביטחון במחוז ירושלים;
8. פרופ' נחום הלפרין - אורתופד, יושב ראש וחבר ועדות עליונות של משרד הביטחון (מטה), לשעבר ממונה ארצי על ועדות רפואיות עליונות;
9. ד"ר טל כרמי אילוז - רופאת משפחה, ממונה ארצית על הוועדות הרפואיות המחוזיות במשרד הביטחון ויו"ר ועדות רפואיות מחוזיות (מטה);
10. ד"ר אודיל רוביצ'ק - פסיכיאטרית, יושבת ראש וחברה בוועדות רפואיות עליונות במחוז חיפה.

נציגות מנהלת הוועדות הרפואיות:

11. עו"ד לילך רובין - היועצת המשפטית של הוועדות הרפואיות;
12. גב' מירב קורט זגדון - ראש היחידה לניהול הוועדות הרפואיות;

### ישיבת הוועדה מיום 7.7.2024

1. ד"ר אור דואק - פסיכולוג קליני, חוקר במחלקה לאפידמיולוגיה וביו-סטטיסטיקה באוניברסיטת בן-גוריון;
2. ד"ר שירלי פורטוגיז - מומחית בפסיכיאטריה ובמנהל רפואי. לשעבר מנהלת בית החולים הפסיכיאטרי שער מנשה, גזברית איגוד הפסיכיאטריה, חברה במועצה הלאומית לבריאות הנפש וכן במועצה הלאומית לפוסט טראומה;
3. ד"ר קרן דואניס-ברק - מנהלת יחידת הפוסט טראומה במרכז סגול לרפואה היפרברית, בית חולים שמיר, אסף הרופא.
4. פרופ' אדי קרניאלי - אנדוקרינולוג, חבר בוועדה הרפואית העליונה של אגף השיקום, לשעבר מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם בבית החולים רמב"ם.

#### **ישיבת הוועדה מיום 4.8.2024**

1. פרופ' צבי פרידלנדר - מומחה ברפואה פנימית ובמחלות ריאה, יושב ראש האיגוד הישראלי לרפואת ריאות;
2. ד"ר אבשלום לייבוביץ' - מנהל מחלקה פנימית במרכז הרפואי שיבא, תל השומר. רופא בכיר ביחידה ליתר לחץ דם;
3. פרופ' בניה רוזן צבי - מנהל המערך לנפרולוגיה וליתר לחץ דם במרכז הרפואי רבין, יושב ראש האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם;
4. עו"ד עידן קליימן - יושב ראש ארגון נכי צה"ל.

#### **ישיבת הוועדה מיום 1.9.2024**

1. פרופ' מירב לידר - מומחית לראומטולוגיה ורפואה פנימית. מנהלת היחידה לראומטולוגיה במרכז הרפואי שיבא, תל השומר, יושבת ראש האיגוד הישראלי לראומטולוגיה;
2. פרופ' דפנה פארן - מומחית לרפואה פנימית וראומטולוגיה, מנהלת אשפוז יום ראומטולוגי בבית החולים איכילוב;
3. פרופ' דן בוסקילה - מומחה במחלות מפרקים דלקתיות ותסמונות כאב ותסמונת תשישות כרונית;
4. פרופ' יעקב אבלין - מומחה לרפואה פנימית וראומטולוגיה, מנהל מחלקה פנימית בבית החולים איכילוב. מייסד ומנהל לשעבר של המרפאה לפיברומיאליגיה במסגרת המכון הראומטולוגי בבית החולים איכילוב;
5. פרופ' אורי אלקיים - מומחית בראומטולוגיה וברפואה פנימית, מנהלת המכון הראומטולוגי בבית החולים איכילוב;
6. פרופ' אייל פרוכטר - מומחה לפסיכיאטריה, יושב ראש הוועדה הלאומית לפוסט טראומה, מנהל האגף הפסיכיאטרי בקריה הרפואית לבריאות האדם בבית החולים רמב"ם, חוקר בתחום הטיפול והמניעה של פוסט טראומה, לשעבר ראש מחלקת בריאות הנפש של חיל הרפואה, צה"ל.
7. פרופ' זרבה סלומון – פרופסור לעבודה סוציאלית באוניברסיטת תל אביב, מומחית וחוקרת בעלת שם עולמי בחקר השפעות פוסט טראומה ובתחום האפידמיולוגיה הפסיכיאטרית, לשעבר ראש ענף מחקר במחלקה לבריאות הנפש בחיל הרפואה, צה"ל;
8. פרופ' פליקס פבלוצקי - מנהל מכון פסוריאזיס ופוטותרפיה במרכז הרפואי שיבא, תל השומר, יושב ראש החוג לפסוריאזיס בישראל.

#### **ישיבת הוועדה מתאריך 8.9.2024**

1. פרופ' אלון חן - חוקר מוח ישראלי, נשיא מכון ויצמן למדע;
2. סגן ניצב ע' ד' – נכה מערכת הביטחון;
3. רפ"ק עו"ד י' ק' – נכה מערכת הביטחון.

#### **ישיבת הוועדה מתאריך 27.10.2024**

1. פרופ' שי לין - אפידמיולוג, דיקן הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות באוניברסיטת חיפה, לשעבר ראש בית הספר לבריאות הציבור באוניברסיטת חיפה וראש היחידה לאפידמיולוגיה קלינית במרכז הרפואי רמב"ם;

2. פרופסור אבי עורי - רופא שיקומי, פרופסור אמריטוס לרפואה שיקומית באוניברסיטת תל אביב, לשעבר מנהל החטיבה לשיקום בבית החולים השיקומי "רעות" בתל אביב;
3. עו"ד מירב וייס קרטייה - ממלאת מקום ועדת נכים תגמולים ושיקום בלשכת עורכי הדין;
4. עו"ד תמי סיוון - שותפה במשרד צדקוני סיון;
5. עו"ד שרון מאירי;
6. עו"ד עומר יעבץ - יושב ראש משותף של ועדת נכים, תגמולים ושיקום בלשכת עורכי הדין;
7. עו"ד ענת גינסבורג - יושבת ראש משותף של ועדת נכים, תגמולים ושיקום בלשכת עורכי הדין, לשעבר סגן פרקליט מחוז תל אביב;
8. עו"ד אסנת בוגוד - מייצגת את קצין התגמולים והוועדות הרפואיות בבתי המשפט;
9. פרופסור גלעד טוויג - מנהל מרכז המחקר לרפואת אוכלוסיות במכון גרטנר במרכז הרפואי שיבא, תל השומר ופרופסור בבית הספר לבריאות הציבור של אוניברסיטת תל אביב, לשעבר מפקד מערך המחקר והאקדמיה של חיל הרפואה, צה"ל.

#### **4.11.2024 ישיבת הוועדה מתאריך**

1. פרופ' דוד טנה - נירולוג מומחה בכיר, פרופסור מן המניין לנורולוגיה בטכניון, מנהל מכון שבץ מוח וקוגניציה בבית החולים רמב"ם ויושב ראש החברה לנורולוגיה קוגניטיבית בישראל.

#### **12.1.2025 ישיבת הוועדה מתאריך**

1. סא"ל ד"ר מיכל ליפשיץ – ראש ענף תעצמות בחיל הרפואה, צה"ל, לשעבר ראש ענף קליני במפקדת קצין רפואה ראשי, צה"ל.

#### **2.3.2025 ישיבת הוועדה מתאריך**

1. ד"ר גניה אהרון חננאל - מומחית ברפואה פנימית ובאנדוקרינולוגיה, מנהלת יחידת המחקרים הקליניים בסוכרת בבית החולים הדסה עין כרם.

**Systematic literature review (SLR) of  
post-traumatic stress disorder (PTSD) on  
developing comorbid/consequent illnesses**



**A final report by Kleijnen Systematic Reviews Ltd**

**for Professor Mark Weiser, representing a committee  
appointed by the Israeli Ministry of Defense**

**March 2024**

Kleijnen Systematic Reviews Ltd  
FAO: Robert Wolff  
Unit 6, Escrick Business Park  
Riccall Road  
Escrick  
York, YO19 6FD  
United Kingdom

Telephone: +44 (0)1904 727980  
Fax: +44 (0)1904 720429  
Email: [robert@systematic-reviews.com](mailto:robert@systematic-reviews.com)  
Website: [www.systematic-reviews.com](http://www.systematic-reviews.com)

## Table of tables

Table 1: Design 3 and 4 studies .....	117
Table 2: Study characteristics .....	121
Table 3: Baseline characteristics .....	127
Table 4: Risk of bias summary – by domain.....	132
Table 5: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for CVA.....	137
Table 6: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for diabetes .....	141
Table 7: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for fibromyalgia .....	144
Table 8: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for hypertension .....	147
Table 9: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for IHD .....	151
Table 10: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for psoriasis .....	154

## Table of figures

Figure 1: Study flowchart.....	115
Figure 2: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (OR). .....	155
Figure 3: Distribution of True effects (OR) for PTSD and Hypertension presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations. ....	156
Figure 4: Forest plot of hazard ratios (HRs) for PTSD and hypertension, stratified by population type. ....	157
Figure 5: Distribution of True effects (HR) for PTSD and Hypertension presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations. ....	157
Figure 6: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (OR). .....	158
Figure 7: Distribution of True effects (OR) for PTSD and DM presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations. ....	158
Figure 8: Forest plot of hazard ratios (HRs) for PTSD and Diabetes mellitus, stratified by population type.....	159
Figure 9: Distribution of True effects (HR) for PTSD and DM presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations. ....	160

Figure 10: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (OR). .....	160
Figure 11: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (HR). .....	161
Figure 12: Forest plot illustrating the observed outcomes and the pooled estimate from the random-effects model for odds ratios (OR).....	161
Figure 13: Forest plot illustrating the observed outcomes and the pooled estimate from the random-effects model for hazard ratios (HR).....	162
Figure 14: Distribution of True effects (HR) for PTSD and CVA presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations. ....	163

## Abbreviations

AOR	Agent Orange Registry
APR	adjusted prevalence ratio
BMI	body mass index
BP	hypertension
CAD	coronary artery disease
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHD	coronary heart disease
CI	confidence interval
CITs	critical incident traumas
CKD	chronic kidney disease
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CVA	cerebrovascular accident
CVD	cardiovascular disease
DBP	diastolic blood pressure
DM	diabetes mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FMS	fibromyalgia syndrome
HF	heart failure
HR	hazard ratio
ICD	International Classification of Diseases
IHD	ischaemic heart disease
KSR	Kleijnen Systematic Reviews Ltd
MDD	major depressive disorder
MHD	mental health disorders
MI	myocardial infarction
MR	Mendelian Randomisation
NA	not applicable

NCS-R	National Comorbidity Survey Replication
NL	The Netherlands
NR	not reported
NSAL	National Survey of American Life
NSTEMI	non-ST elevated myocardial infarction
NZ	New Zealand
OR	odds ratio
PCL-S	Posttraumatic Checklist–Specific
PCL-C	Posttraumatic Checklist–Civilian
PF	prognostic factor
POW	prisoners of World War II
PTEs	potentially traumatic events
PTSD	post-traumatic stress disorder
PWV	pulse wave velocity
QUIPS	Quality in Prognostic Studies
RR	risk ratio
SBP	systolic blood pressure
SD	standard deviation
SLR	systematic literature review
UK	United Kingdom
US	United States
USA	United States of America
WTC	World Trade Center
yrs	years

# Executive summary

## Background

To inform the committee, systematic reviews synthesising the literature published on the relationship of each of these seven medical illnesses with post-traumatic stress disorder (PTSD) are needed:

1. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
2. Cerebrovascular accident (CVA)
3. Diabetes
4. Fibromyalgia (also known as fibromyalgia syndrome [FMS])
5. Hypertension
6. Ischaemic heart disease (IHD) (also referred to as coronary artery disease [CAD])
7. Psoriasis

The primary aim of this project was to collect and synthesise evidence to inform the question of whether these conditions are the result of the PTSD, are partially related to the PTSD, or are entirely unrelated to PTSD.

## Methods

The systematic review methods followed the principles outlined in the Cochrane Handbook and the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) guidance for undertaking reviews in health care.

## Inclusion criteria

**Population:** Adults ( $\geq 18$  years of age) and any of the following:

- with a diagnosis of PTSD only – study type 1 (see “Study design” below)
- with a diagnosis of PTSD and controls without PTSD – study type 2
- with a diagnosis of PTSD and those without a diagnosis of PTSD (with or without exposure to trauma) – study types 3 and 4

**Intervention:** Not applicable – exposure is trauma resulting in a diagnosis of PTSD

**Comparator:** Unexposed population, i.e. has not been diagnosed with PTSD, regardless of trauma exposure (applies to study designs 2-4)

**Outcome(s):** Incidence of the following medical conditions - COPD, CVA; stroke, diabetes mellitus (DM), fibromyalgia, hypertension, IHD, psoriasis

**Timing:** Any reported time frame

**Study design:** Studies were placed in one of four categories:

1. Studies which report only the incidence or prevalence of the specified clinical conditions in people with PTSD.
2. Studies which report the incidence or prevalence of the specified clinical conditions in people with PTSD and in the general population (un-matched controls).

3. Studies (preferably prospective longitudinal) which compare the rates of the specified clinical conditions in people with PTSD to rates in matched (e.g., for age, sex, other risk factors) controls; and
4. Regression modelling studies, where a specified clinical condition (e.g., CVA) is the dependent variable and PTSD is one of the independent variables. Covariates could include both intrinsic factors (e.g., age, sex, family history) and extrinsic factors (e.g., smoking, diet, alcohol use, illicit drug use), some of which are likely to be increased in PTSD and may be mediators/effect modifiers of any observed association with clinical outcomes.

Studies were included for full data extraction in a hierarchical manner, for each outcome (medical condition). All studies of type 3 or 4 (observational comparisons of people with PTSD and matched controls, and regression modelling studies) will be included. Type 1 and 2 were only to be included if there were no type 3 or 4 studies for a particular outcome.

## Results

Eleven thousand, two hundred and fifty-three records were obtained from the searches, from which, after deduplication, 6,954 were screened as titles/abstracts. Of these, 221 were identified for screening at the full paper stage. Five were not obtainable, which left 216 to screen. From these 216, there were 111 that met the inclusion criteria, 105 have been excluded. Of the 111 included studies, 59 are of the higher quality type 3 or 4 design, from which all relevant available data have all been fully data extracted.

The total number of participants in the studies according to the available reports were 8,432,439 (1,674,024 with PTSD), although there was a huge variation in sample sizes ranging from 66 (29 with PTSD) to 1,621,382 (282,382 with PTSD). They were conducted in 25 countries, with most of them conducted in the United States of America (USA) (n=41). Thirty of these studies were in veterans, all but four of which were in the USA (one each from the United Kingdom [UK], Canada, Australia and Iran) and three in active-duty soldiers, all in the USA. There were also 15 studies in the general population, with the type of trauma either mixed or unknown. Most studies were of longitudinal design (n=40), which is better for making inferences about the relationship between PTSD and outcomes, and most studies used standard definitions of PTSD, either using International Classification of Diseases (ICD) ICD-9 or ICD-10 codes (n=18) or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), versions III, III-R, or IV (n=18). There was a lower percentage of those with anxiety and depression at baseline in those with PTSD as compared to those without PTSD, although some studies did adjust for this in regression analyses. However, no studies were judged to be of low risk of bias, with over half at high risk, most because of study attrition.

With regard to the outcomes measured, many studied the association between PTSD and IHD (n=16), hypertension (n=18), DM (n=17), and CVA (n=17). There were also some studies that studied the association between PTSD and a specific form of IHD, either angina, myocardial infarction (MI) or heart failure (HF) (n=8) However, very few related to fibromyalgia (n=5) or psoriasis (n=1), and there were none of COPD. The following is a summary of the results by outcome.

### Cerebrovascular accident

Seventeen studies investigated the relationship between PTSD and CVA. Of these, eight studies had a longitudinal design, eight cross-sectional and one case-control. Results of all of the longitudinal studies suggest that PTSD is a predictor of CVA. The range of the effects of PTSD on CVA, measured

using adjusted hazard ratio (HR), odds ratio (OR), and risk ratio (RR), varied between 1.15; 95% confidence interval (CI) (0.95, 1.38) and 2.04; 95% CI (1.59, 2.64) in the longitudinal studies.

## Diabetes

Seventeen studies investigated the relationship between PTSD and DM. Of these, nine studies were longitudinal, six studies were cross-sectional, one study had a case-control design, and the design of one study remained unclear. Results from seven longitudinal studies suggest that PTSD is a predictor of DM, with effects ranging between 1.06; 95% CI (0.94, 1.2) and 2.31; 95% CI (1.07, 4.97). Five of the cross-sectional studies found that PTSD increased the odds, risk or rate of DM, with adjusted OR, RR, and adjusted prevalence ratio (APR) ranging between 1.1; 95% CI (0.86, 1.46) and 1.5; 95% CI (0.7, 3.1).

## Fibromyalgia

Four studies reported PTSD to be associated with greater odds of developing FMS, with adjusted OR varying between 1.13; 95% CI (0.99, 1.2) and 11; 95% CI (7.3, 16.6), the highest value being from the only longitudinal study. A fifth study showed an increased percentage of FMS in those with PTSD.

## Hypertension

In five cross-sectional studies, the range of effects of PTSD on hypertension measured using adjusted OR or RR varied between 0.71 (95% CI 0.63, 0.8) and 2.03 (95% CI 1.27, 4.82). Results from ten longitudinal studies suggest that PTSD is a predictor of hypertension, the range of effects of PTSD on hypertension measured using adjusted OR, RR, or HR varying between 1.06 (95% CI [1.05, 1.08]) and 2.14 (95% CI 1.71, 2.68).

## Ischaemic heart disease

In two case-control studies, the effects of PTSD on IHD measured using adjusted OR or HR varied between 1.11 (95% CI 1.04, 1.17) and 7.5 (95% CI 2.3, 15.2). In six cross-sectional studies, the range of effects of PTSD on IHD measured using adjusted OR, HR or RR varied between 1.0 (95% CI 0.41, 2.42) and 3.8 (95% CI 1.62, 8.94). In seven of eight longitudinal studies, PTSD seemed to increase the rate or risk of hypertension, the range of effects of PTSD on IHD measured using adjusted OR, RR, or HR varying between 1.15 (95% CI 1.1, 1.19) and 2.5 (95% CI 1.5, 4.4).

## Psoriasis

The only study, which was longitudinal, reported higher risk of psoriasis in those with PTSD (adjusted HR = 3.81; 95% CI 1.9, 7.67).

## Meta-analyses results

Overall, the analyses revealed a hierarchical pattern of associations between PTSD and cardiometabolic conditions. Hypertension emerged as having the most robust association with PTSD, demonstrating consistent findings across both OR (OR = 1.57, 95% CI: 1.14–2.18) and HR analyses (HR = 1.79, 95% CI: 1.64–1.95). The narrow confidence intervals and statistical significance support PTSD as a meaningful risk factor for hypertension development.

Ischemic heart disease showed substantial but less definitive associations, with ORs indicating doubled risk (OR = 2.05, 95% CI: 0.86–4.89) and HRs showing a 36% increased risk (HR = 1.36, 95% CI: 1.11–1.19). These findings align with the broader systematic review, which identified 24 studies

examining PTSD and various forms of IHD, suggesting consistent positive associations despite methodological variations.

Cerebrovascular accidents demonstrated moderate evidence of association (HR = 1.63, 95% CI: 0.998–2.65), while diabetes mellitus showed more tentative relationships (OR = 1.20, 95% CI: 0.84–1.71; HR = 1.43, 95% CI: 0.89–2.28). These findings must be interpreted within the context of the broader systematic review, which included 17 studies each for both conditions.

## Conclusions

A high-quality systematic review was conducted, to examine the impact of PTSD on other illnesses, COPD, CVA, diabetes, hypertension, IHD and psoriasis. One hundred and ten were included studies, of which 58 made some attempt to control for confounding, mostly by adjustment via a regression model. Nearly half of the studies (n=27) studied veterans, and mostly in the USA. Many studied the association between PTSD and IHD (n=16), hypertension (n=18), DM (n=17), and CVA (n=17). In addition to the 16 IHD studies, there were also eight more that examined the association between PTSD and specific forms of IHD (angina, HF and MI). However, very few related to fibromyalgia (n=5) or psoriasis (n=1), and there were none of COPD. Although none of the studies were judged to be at low risk of bias and there was much variation in the factors adjusted for, all but two studies showed that PTSD predicted the occurrence of the other illness. Meta-analyses supported these findings, showing a consistent pattern of increased cardiometabolic (hypertension, diabetes and ischaemic heart disease) risk. Further research is required on the impact of PTSD beyond veterans and on non-cardiometabolic illnesses.

# Background

## Post-traumatic stress disorder

Post-traumatic stress disorder (PTSD) arises as a delayed and/or protracted response to a stressful event or situation (either short- or long-lasting) of an exceptionally threatening or catastrophic nature, which is likely to cause pervasive distress in almost anyone (e.g. natural or man-made disaster, combat, serious accident, witnessing the violent death of others, or being the victim of torture, terrorism, rape, or other crime).<sup>1</sup>

It is characterised by all of the following: 1) re-experiencing the traumatic event or events in the present (intrusive memories, flashbacks, or nightmares); 2) avoidance of thoughts and memories of the event(s), or avoidance of activities, situations, or people reminiscent of the event(s); and 3) persistent perceptions of heightened current threat. These symptoms persist for at least several weeks and cause significant impairment in functioning.<sup>2</sup>

## Post-traumatic stress disorder in military personnel

Military personnel are at high risk of witnessing, or otherwise being involved in, potentially traumatic events (PTEs), also sometimes referred to as critical incident traumas (CITs) in the literature. For military personnel, these incidents can arise during humanitarian, peacekeeping or combat duties, and involve serious threat to the life of the personnel or those in their environment.<sup>3</sup>

According to a recent Cochrane Review assessing pre-deployment programmes for building resilience in military and frontline emergency service personnel,<sup>3</sup> research conducted with United States (US) soldiers returning from the Afghan War found that approximately 7% to 13.5% developed PTSD.<sup>4</sup> More variable rates have been reported for veterans of the Iraq War, where 4% to 17% of US veterans met the criteria for PTSD.<sup>5</sup> The prevalence appears to be higher among Vietnam War veterans, where rates as high as 30.9% have been reported.<sup>6</sup> These rates contrast with those in the general non-military population, where a lifetime prevalence is estimated to be approximately 3.9%.<sup>7</sup>

## Diagnostic criteria

According to the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR), which lists PTSD under the header “Trauma- and Stressor-Related Disorders”, the criteria for PTSD are as follows:<sup>8-10</sup>

- **Criterion A (one required):** The person was exposed to: death, threatened death, actual or threatened serious injury, or actual or threatened sexual violence, in the following way(s):
  - Direct exposure
  - Witnessing the trauma (in person)
  - Learning that the trauma happened to a close relative or close friend
  - Indirect exposure to aversive details of the trauma, usually in the course of professional duties (e.g., first responders, medics)
- **Criterion B (one required):** The traumatic event is persistently re-experienced, in the following way(s):
  - Unwanted upsetting memories

- Nightmares
- Flashbacks
- Emotional distress after exposure to traumatic reminders
- Physical reactivity after exposure to traumatic reminders
- **Criterion C (one required):** Avoidance of trauma-related stimuli after the trauma, in the following way(s):
  - Trauma-related thoughts or feelings
  - Trauma-related reminders
- **Criterion D (two required):** Negative thoughts or feelings that began or worsened after the trauma, in the following way(s):
  - Inability to recall key features of the trauma
  - Overly negative thoughts and assumptions about oneself or the world
  - Exaggerated blame of self or others for causing the trauma
  - Negative affect
  - Decreased interest in activities
  - Feeling isolated
  - Difficulty experiencing positive affect
- **Criterion E (two required):** Trauma-related arousal and reactivity that began or worsened after the trauma, in the following way(s):
  - Irritability or aggression
  - Risky or destructive behavior
  - Hypervigilance
  - Heightened startle reaction
  - Difficulty concentrating
  - Difficulty sleeping
- **Criterion F (required):** Symptoms last for more than 1 month.
- **Criterion G (required):** Symptoms create distress or functional impairment (e.g., social, occupational).
- **Criterion H (required):** Symptoms are not due to medication, substance use or other illness.

**Two specifications:<sup>10</sup>**

- **Dissociative Specification.** In addition to meeting criteria for diagnosis, an individual experiences high levels of either of the following in reaction to trauma-related stimuli:
  - **Depersonalisation.** Experience of being an outside observer of or detached from oneself (e.g., feeling as if "this is not happening to me" or one were in a dream).
  - **Derealisation.** Experience of unreality, distance, or distortion (e.g., "things are not real").
- **Delayed Specification.** Full diagnostic criteria are not met until at least 6 months after the trauma(s), although onset of symptoms may occur immediately.

## Request for proposal

On 12 March 2024, Professor Mark Weiser contacted Kleijnen Systematic Reviews (KSR) Ltd with a request for a proposal. He stated that he is part of a “committee appointed by the Israeli Ministry of Defense, dealing with the impact PTSD may have on developing comorbid/consequent illnesses in IDF veterans”.

To inform the committee, systematic reviews synthesising the literature published on the relationship of each of these seven medical illnesses with PTSD are needed:

1. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
2. Cerebrovascular accident (CVA)
3. Diabetes
4. Fibromyalgia (also known as fibromyalgia syndrome [FMS])
5. Hypertension
6. Ischaemic heart disease (IHD) (also referred to as coronary artery disease [CAD])
7. Psoriasis

The primary aim of this project was to collect and synthesise evidence to inform the question of whether these conditions are the result of the PTSD, are partially related to the PTSD, or are entirely unrelated to PTSD.

## Considerations on relevant study design(s)

Based on an initial review of the available evidence, numerous studies on PTSD and adverse clinical outcomes are available. One might categorise the likely literature into four broad study types:

1. Studies which report only the incidence or prevalence of the specified clinical conditions in people with PTSD,
2. Studies which report the incidence or prevalence of the specified clinical conditions in people with PTSD and in the general population (un-matched controls),
3. Studies (preferably prospective longitudinal) which compare the rates of the specified clinical conditions in people with PTSD to rates in matched (e.g., for age, sex, other risk factors) controls, and
4. Regression modelling studies, where a specified clinical condition (e.g., CVA) is the dependent variable and PTSD is one of the independent variables. Covariates could include both intrinsic factors (e.g., age, sex, family history) and extrinsic factors (e.g., smoking, diet, alcohol use, illicit drug use), some of which are likely to be increased in PTSD and may be mediators/effect modifiers of any observed association with clinical outcomes.

Considering these categories further, one might argue that:

- 1) are of very limited value. While results of these studies could be used to inform comparisons with population data from other sources, there is no consideration of potential confounders thus these studies cannot provide any information about the extent to which any observed differences in incidence or prevalence may or may not be driven by PTSD,
- 2) would not require the acquisition of additional data for the general population but has similar limitation to 1),

- 3) is arguably more useful (than the previously mentioned study types 1 and 2) in establishing a 'true' difference between the PTSD and control populations, but cannot be used to attribute a causal relationship or to provide information about any potential mechanism/mediator for any observed PTSD-related effect, and
- 4) might be considered the most useful study type as it could (potentially) be used to a) determine whether PTSD is an independent predictor of a given clinical outcome, b) explore potential mediators (e.g., by comparing the results from models which do or do not include certain extrinsic factors), and c) study the effects of trauma-related factors e.g., type of exposure, duration of exposure, and time since exposure.

## Objectives of the project

To prepare a systematic review synthesising the literature published on the relationship between the presence of a PTSD diagnosis and the development/incidence of each of these medical illnesses:

- COPD
- CVA
- Diabetes
- Fibromyalgia (also known as FMS)
- Hypertension
- IHD (also referred to as CAD)
- Psoriasis

The results of these systematic reviews were used to inform the question of whether these conditions are likely to be the result of PTSD, partially related to PTSD, or unrelated to PTSD. Where sufficient data are available, the potential mechanisms by which PTSD may affect the development of medical conditions was also explored.

## Methods

The systematic review methods followed the principles outlined in the Cochrane Handbook and the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) guidance for undertaking reviews in health care.<sup>11, 12</sup>

### Inclusion criteria

**Population:** Adults ( $\geq 18$  years of age) and any of the following:

- with a diagnosis of PTSD only – study type 1 (see “Study design” below)
- with a diagnosis of PTSD and controls without PTSD – study type 2
- with a diagnosis of PTSD and those without a diagnosis of PTSD (with or without exposure to trauma – study types 3 and 4

**Intervention:** Not applicable – exposure is trauma resulting in a diagnosis of PTSD

**Comparator:** Unexposed population, i.e. has not been diagnosed with PTSD, regardless of trauma exposure (applies to study designs 2-4)

**Outcome(s):** Incidence of the following medical conditions - COPD, CVA; stroke, diabetes mellitus (DM), fibromyalgia, hypertension, IHD, psoriasis

**Timing:** Any reported time frame

**Study design:** Studies were included in a hierarchical manner, for each outcome (medical condition), see “Considerations on relevant study design(s)” above and studies conducted in military personnel will be prioritised. All studies of type 3 or 4 (observational comparisons of people with PTSD and matched controls, and regression modelling studies) will be included. Type 2 studies will only be included where no type 3 or 4 studies have been identified for a given outcome (medical condition). Type 1 studies will only be included where no type 2, 3 or 4 studies have been identified for a given outcome (medical condition).

### Literature searches

Search strategies were developed to identify studies on the relationship of the seven named medical conditions with PTSD. All searching was undertaken to the highest standard to meet best practice requirements recommended by the CRD and the Cochrane Collaboration Handbook.<sup>11, 12</sup>

Search strategies were developed specifically for each database and the keywords and thesaurus terms were adapted according to the configuration of each database. Candidate search terms were identified from target references, browsing database thesauri (e.g. MEDLINE MeSH and Embase Emtree), existing reviews and initial scoping searches. Strategy development involved an iterative approach testing candidate text and indexing terms across a sample of bibliographic databases, aiming to reach a satisfactory balance of sensitivity and specificity. Only studies conducted in humans were sought. Searches were not limited by language, date of publication or publication status (unpublished or published).

The following databases were searched on 12 August 2024 for relevant studies from inception to the present:

- MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily (Ovid): 1946 to August 09, 2024
- Embase (Ovid): 1974 to 2024 August 09
- CINAHL (EBSCO): 1981 to 12.8.24
- PsycINFO (Ovid): 1806 to July Week 5 2024
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley): Issue 8 of 12, August 2024
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley): Issue 7 of 12, July 2024
- PTSD pubs (<https://www.proquest.com/ptsdpubs/index>): to 12.8.24
- KSR Evidence (KSR Ltd) (Internet) (<https://ksrevidence.com/>): to 12.8.24

Full search strategies are presented in Appendix 1.

## Quality assurance within the search process

For all searches undertaken by the KSR information team, the main Embase strategy was independently peer reviewed by a second KSR information specialist. Strategy peer review was informed by items based on the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) checklist.<sup>11, 12</sup>

## Methods of study selection, data extraction, and quality assessment

Two reviewers independently screened the titles and abstracts of all reports identified by the searches and any discrepancies were resolved by discussion or consultation with a third reviewer. Full copies of all studies deemed potentially relevant, after discussion, were obtained and two reviewers independently assessed these for inclusion; any disagreements were resolved by consensus or discussion with a third reviewer.

Where available, data were extracted on the following: population characteristics including risk factors for the clinical outcome assessed, type of trauma, criteria used to diagnose PTSD, study design, length of follow-up/time since diagnosis of PTSD, clinical outcome, covariables included in any regression model. Data were extracted by one reviewer, using piloted data extraction forms. A second reviewer checked the data extraction, and any disagreements were resolved by consensus or discussion with a third reviewer.

The methodological quality of included studies has been assessed using the appropriate tool i.e. Quality in Prognostic Studies (QUIPS).<sup>13</sup> Assessment of methodological quality was completed by one reviewer and checked by a second reviewer; any disagreements were resolved by consensus or discussion with a third reviewer.

All included studies have been summarised briefly via a 'mini data extraction' in terms of study design, exposure and outcome. This enabled prioritisation of types 3 and 4 in military personnel for data extraction (see Classification above). For example, for the outcome diabetes, if at least one type 3 or 4 design study is identified, then no type 1 or 2 studies will be extracted. However, if a type 3 or 4 study is not available for diabetes then any type 2 studies will be extracted. Type 1 studies will only be extracted in the absence of any type 2, 3 or 4 studies.

## Synthesis

The results of this project have been summarised by clinical condition, and further stratified by relevance (studies conducted in military personnel with conflict-related trauma, studies conducted in other professions with trauma exposure [e.g. emergency workers], studies conducted in non-combatants/civilians with any exposure to trauma, studies conducted in people [including military personnel] with other types of trauma) and level of evidence (regression models, comparative observational studies of people with PTSD and controls).

The focus was on the effect of PTSD as an independent predictor of each outcome (expressed for example as an OR), noting that as such PTSD might also be regarded as a prognostic factor in longitudinal studies.

## Meta-analysis methods

Meta-analyses were considered of questionable validity due to the high degree of heterogeneity, particularly in regression analysis variable adjustment.<sup>14</sup> Nevertheless, those analyses have been conducted, the purpose being to examine the relationship between PTSD and the various outcomes through multiple meta-analytic frameworks, addressing methodological nuances and potential biases. By integrating sensitivity analyses, subgroup comparisons, and alternative statistical approaches, we hope to provide complete transparency and enhance the reliability of our conclusions. Sensitivity analyses and multiple modelling techniques are recommended in meta-analysis to assess stability and account for biases or inconsistencies (Borenstein et al., 2009; Thompson & Higgins, 2002).<sup>15, 16</sup> Note that only longitudinal studies have been used given that substantive advantage in inference in comparison to cross-sectional or case-control studies.

We employ two R packages *metafor* (Viechtbauer, 2010) and *meta* (Schwarzer et al., 2015) to facilitate flexible modelling and evaluate how technical choices influence effect estimates, heterogeneity quantification, and prediction intervals.<sup>17, 18</sup> The *rma* function (*metafor*) provides extensive flexibility for specifying random-effects models, incorporating moderators, and conducting sensitivity analyses, making it essential for exploring complex data structures (Viechtbauer, 2010).<sup>18</sup> Meanwhile, the *metagen* function (*meta*) automates processes such as back-transforming log odds ratios to odds ratios, streamlining the generation of publication-ready forest plots. This transformation enhances interpretability, as odds ratios are more intuitive for many readers compared to log-transformed values.

These supplementary analyses demonstrate our commitment to methodological rigor. By explicitly demonstrating how variations in statistical modelling impact findings, we enhance confidence in our results while emphasizing the importance of methodological transparency (IntHout et al., 2015; Harrer et al., 2021).<sup>19, 20</sup> This approach allows us to evaluate the robustness of key findings under alternative assumptions, a critical component of comprehensive systematic reviews and meta-analyses (Borenstein et al., 2009; Higgins et al., 2021).<sup>11, 15</sup>

All analyses employed random-effects models to account for between-study heterogeneity. Effect sizes—including odds ratios (ORs) and hazard ratios (HRs)—were first analyzed on the log scale to stabilize variances and approximate normality. Final estimates were back-transformed to the ratio scale using the *metagen* function to enhance clinical interpretability (Schwarzer et al., 2015).<sup>17</sup> Log-transformed effect sizes (log ORs, log HRs) were modeled using the *rma* function in the *metafor* package (Viechtbauer, 2010), with restricted maximum-likelihood (REML) estimation for between-study variance ( $\tau^2$ ) (Viechtbauer, 2005). Tests and confidence intervals were computed

using the Knapp and Hartung adjustment (Knapp & Hartung, 2003), which accounts for uncertainty in  $\tau^2$ .<sup>20</sup>

For analyses involving only two studies, both fixed-effect (common-effect) and random-effects estimates were reported, as heterogeneity measures ( $\tau^2$ ,  $I^2$ ) are unreliable with limited data. Prediction intervals were calculated for analyses with  $k \geq 4$  studies (Riley et al., 2011). While standard prediction intervals assume a z-distribution, which approximates normality in large samples, we additionally calculated PI using a t-distribution to address uncertainty inherent in meta-analyses with small  $k$  or substantial variability in true effects. Heterogeneity was evaluated using Cochran's Q-test, with  $p < 0.10$  indicating significant variability, and the  $I^2$  statistic (Higgins & Thompson, 2002), which quantifies the proportion of total variability attributable to heterogeneity.<sup>16</sup>

Potential outliers were identified using studentized residuals, with studies flagged if their residuals exceeded a Bonferroni-corrected threshold (e.g.,  $\pm 2.4977$  for  $k = 4$  studies). Influential studies were detected using Cook's distance, where values exceeding the median plus six times the interquartile range were considered overly influential (Viechtbauer & Cheung, 2010).<sup>18</sup> Sensitivity analyses included re-estimating models after excluding potentially influential studies to assess robustness. Funnel plot asymmetry was assessed using the Begg and Mazumdar rank correlation test and Egger's regression test.<sup>11</sup> For studies reporting multiple effect sizes (e.g., HRs for PTSD severity subgroups), a two-step approach addressed dependencies. First, subgroup estimates were combined using fixed-effects meta-analysis. The pooled estimate was then included in the primary random-effects model.

Pre-specified subgroup analyses compared populations (e.g., Active Duty vs. Veteran) where data permitted. Sensitivity analyses evaluated robustness through three approaches: (1) exclusion of outliers or influential studies, (2) comparison of fixed-effect and random-effects models, and (3) recomputation of estimates using alternative  $\tau^2$  estimators (e.g., DerSimonian-Laird). Analyses were conducted in R (version 4.3.3) using the metafor (version 4.4.0) and meta packages. Forest plots, funnel plots, and prediction intervals were generated to visualize results.

### Outcome-Specific Considerations

- **Hypertension:** Subgroup analyses stratified by population type (Active Duty vs. Veteran) to explore differential risk profiles.
- **Diabetes Mellitus:** High heterogeneity prompted post hoc exploration of clinical moderators (e.g., study design).
- **Ischemic Heart Disease:** A fixed-effects model was applied to  $k = 2$  studies due to unreliable  $\tau^2$  estimation.
- **Cerebrovascular Accidents:** Both fixed-effect and random-effects estimates were reported for  $k = 2$  studies, given the instability of heterogeneity metrics.

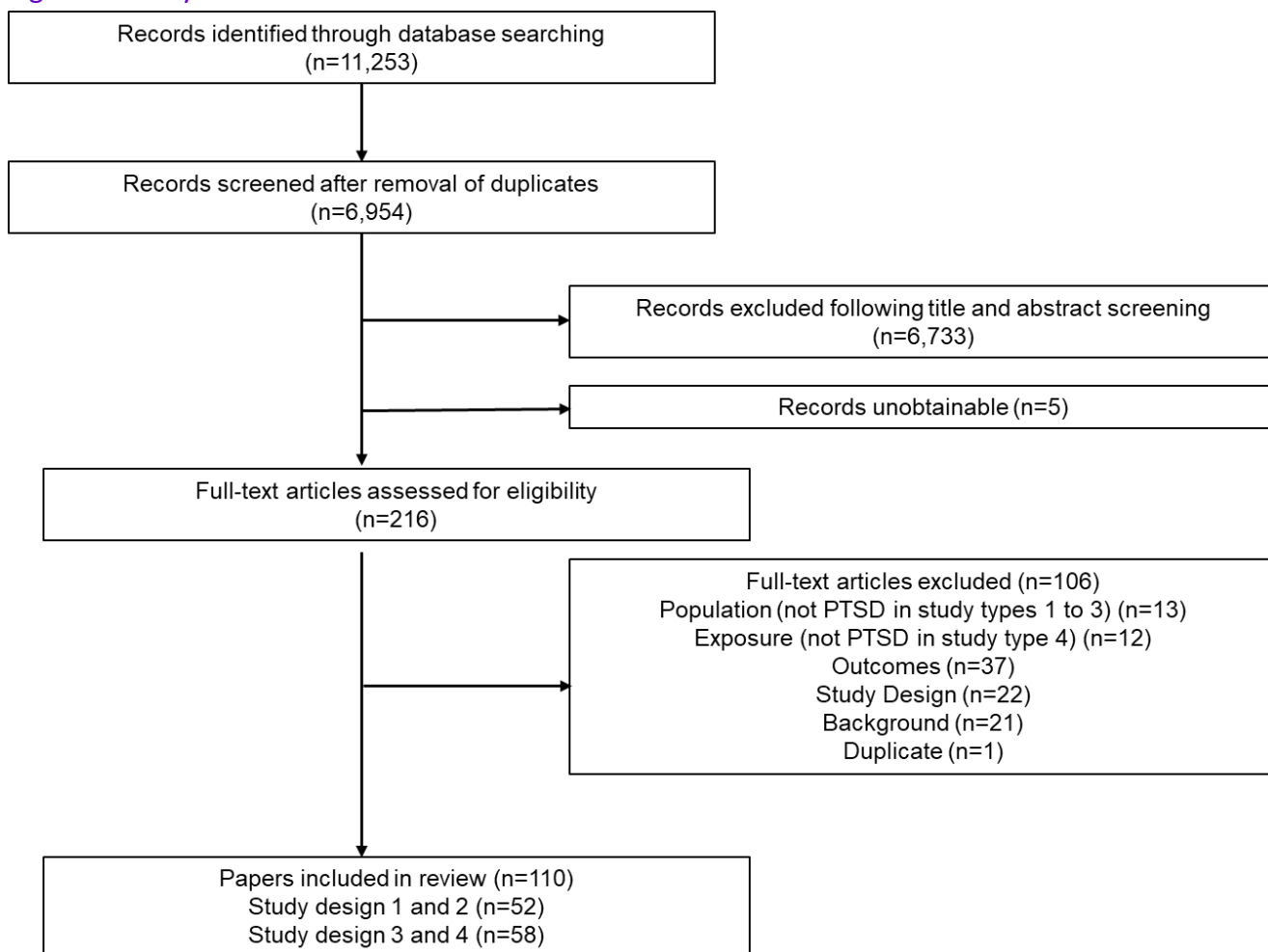
Results were contextualized using prediction intervals to reflect uncertainty in generalizability. Consistency across models (e.g., ORs vs. HRs) and robustness to sensitivity analyses were emphasized to support causal inferences.

# Results

## Included studies

Figure 1 showed that 11,253 records were obtained from the searches (see Appendix 1), from which, after deduplication, 6,954 were screened as titles/abstracts. Of these, 221 were identified for screening at the full paper stage. Five were unobtainable (see Appendix 2), which left 216 to screen. From these 216, 110 met the inclusion criteria, 106 were excluded (see Appendix 2, arranged by reason for exclusion, i.e., population followed by exposure, etc.).

Figure 1: Study flowchart



PTSD = post-traumatic stress disorder

Of the 110 included studies, 58 were of the higher quality type 3 or 4 design. Given that every outcome had at least one of these types of study, the 52 type 1 and 2 studies will not be data extracted any further and are included in Appendix 3. The type 3 and 4 studies are summarised in Table 1: all relevant available data have all been fully data extracted.

Note that all but four type 3 studies (Lawrence-Wolff 2016,<sup>21</sup> Moazen-Zadeh 2016,<sup>22</sup> Stevelink 2020 in veterans,<sup>23</sup> and Amir 1997,<sup>24</sup>) were also type 4 studies in that they estimated the effect of PTSD as an independent predictor of each outcome via regression analysis.



Table 1: Design 3 and 4 studies

Study	N outcomes	BP	IHD	DM	CVA	FMS	COPD	Psoriasis	N with PTSD	N without PTSD
<b>Type 3 (matched control) studies</b>										
Ahmadi 2014 <sup>25</sup>	1		IHD						50	196
Ahmadi 2018 <sup>26</sup>	3	BP	IHD	DM					196	50
Amir 1997 <sup>24</sup>	1					FMS			29	37
Bergman 2022 <sup>27</sup>	1			DM					Unclear	Unclear
Chen 2015 <sup>28</sup>	1				CVA				5,217	20,868
Crum-Cianflone 2014 <sup>29</sup>	3	BP	IHD	DM					3,331	56,694
Dai 2021 <sup>30</sup>	1							Psoriasis	9,801	39,204
Ebrahimi 2022 <sup>31</sup>	1				CVA				Unclear	Unclear
Gaffey 2021 <sup>32</sup>	4	BP		DM	CVA				240	267
Gill 2009 <sup>33</sup>	2	BP		DM					164	86
Kim 2022 <sup>34</sup>	3	BP	IHD		CVA				53,749	161,247
Lawrence-Wolff 2016 <sup>21</sup>	1					FMS			Unclear	Unclear
Moazen-Zadeh 2016 <sup>22</sup>	4	BP	IHD	DM	CVA				50	50
Niyas 2024 <sup>35</sup>	1		MI						745	400,740
Pietrzak 2011 <sup>36</sup>	4	BP	MI	DM	CVA				2,463	26,716
Vaccarino 2011 <sup>37</sup>	1		IHD						110	110
Walczewska 2011 <sup>38</sup>	4	BP	IHD	DM	CVA				80	70
<b>Type 4 (regression analysis) studies</b>										
Agyemang 2012 <sup>39</sup>	1			DM					4,649	100,531
Al-Smadi 2021 <sup>40</sup>	1					FMS			Unclear	Unclear
Baumert 2012 <sup>41</sup>	1			DM					Unclear	Unclear
Beristianos 2016 <sup>42</sup>	2		HF, MI		CVA				4,041	134,300
Boyko 2010 <sup>43</sup>	1			DM					1,641	Unclear
Brackbill 2014 <sup>44</sup>	1		IHD						1,586	12,124
Bullman 2018 <sup>45</sup>	1	BP							2,874	8,537
Cohen 2013 <sup>46</sup>	1				CVA				185,911	371,231

Study	N outcomes	BP	IHD	DM	CVA	FMS	COPD	Psoriasis	N with PTSD	N without PTSD
Derbas 2020 <sup>47</sup>	1		MI						Unclear	Unclear
Dizmang 2022 <sup>48</sup>	1					FMS			Unclear	Unclear
Ebrahimi 2020 <sup>49</sup>	1		IHD						129,510	259,020
Ebrahimi 2020 <sup>50</sup>	1		IHD						151,144	684,053
Ebrahimi 2021 <sup>51</sup>	1		IHD						132,923	265,846
Ebrahimi 2022 <sup>52</sup>	3	BP	IHD	DM					132,293	265,846
Ebrahimi 2024 <sup>53</sup>	1		IHD						132,923	265,846
Ebrahimi 2024 <sup>54</sup>	1				CVA				104,046	104,046
Hirai 2022 <sup>55</sup>	1			DM					4,170	14,364
Howard 2018 <sup>56</sup>	1	BP							2,214	1,632
Howard 2020 <sup>57</sup>	1	BP							Unclear	Unclear
Jiang 2007 <sup>58</sup>	1			DM					436	2,437
Jordan 2011 <sup>59</sup>	1		IHD						Unclear	Unclear
Kang 2006 <sup>60</sup>	3	BP	MI		CVA				3,254	25,783
Krantz 2024 <sup>61</sup>	1	BP							2,308	49,775
Mendlowicz 2023 <sup>62</sup>	1	BP							47	273
Miller-Archie 2014 <sup>63</sup>	1			DM					5,265	31,643
Nash 2019 <sup>64</sup>	1	BP							522	33,367
Nichter 2019 <sup>65</sup>	5	BP	IHD	DM	CVA	FMS			100	2,491
Nobles 2016 <sup>66</sup>	3	BP	IHD	DM	CVA				12,934	11,828
O'Toole 2008 <sup>67</sup>	1	BP							Unclear	Unclear
Pietrzak 2012 <sup>68</sup>	4	BP	MI	DM	CVA				1,014	7,519
Roberts 2015 <sup>69</sup>	1			DM					1,897	14,914
Rosman 2019 <sup>70</sup>	1				CVA				282,382	705,473
Roy 2015 <sup>71</sup>	1		HF						1,712	6,536
Sawchuk 2005 <sup>72</sup>	1				CVA				Unclear	Unclear
Sommer 2022 <sup>73</sup>	2	BP		DM					585	2,268
Spitzer 2009 <sup>74</sup>	3		IHD	DM	CVA				62	3,109

Study	N outcomes	BP	IHD	DM	CVA	FMS	COPD	Psoriasis	N with PTSD	N without PTSD
Stavelink 2020 <sup>23</sup>	1	BP							1,474	36,318
Swain 2015 <sup>75</sup>	1				CVA				Unclear	Unclear
Tsai 2017 <sup>76</sup>	4	BP	IHD	DM	CVA				54	1,468
Vaccarino 2013 <sup>77</sup>	1		IHD						281	281
Wolfe 2018 <sup>78</sup>	2	BP		DM					415	0
Yu 2018 <sup>79</sup>	1				CVA				211	532

BP = hypertension, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CVA = cerebrovascular accident, DM = diabetes mellitus, FMS = fibromyalgia syndrome, HF = heart failure, IHD = ischaemic heart disease, MI = myocardial infarction, PTSD = post-traumatic stress disorder

## Study characteristics

Fifty-eight studies were included. They were conducted in 25 countries, with most of them conducted in the United States of America (USA) (n=41), followed by United Kingdom (UK) (n=2), Taiwan (n=2), and Germany (n=2).

Twenty-seven of these studies were in veterans, all but four of which were in the USA (one each from the UK, Canada, Australia and Iran) and three in active-duty soldiers, all in the USA. Fifteen were in a general population, one in Native Americans and one each in female nurses (USA) and police employees (UK), all with trauma type mixed or not reported. Four were in 9/11 (World Trade Center [WTC] survivors). There were also two in asylum seekers (Jordan and The Netherlands [NL]), and one each in disaster survivors (USA), Fukushima evacuees, deportees (Poland), and stroke survivors (several countries).

The total number of participants in the studies according to the available reports were 8,432,439, with sample sizes ranging from 66 (Amir 1997<sup>24</sup>) to 1,621,382 (Niyas 2024<sup>35</sup>).

The total number of people with PTSD included were 1,674,024, with sample sizes of people with PTSD ranging from 29 (Amir 1997<sup>24</sup>) to 282,382 (Rosman 2019<sup>70</sup>).

Thirty-nine studies had a longitudinal design. Among these, 16 studies reported median follow-up time, which ranged between 2.4 and 37 years. Sixteen studies were cross-sectional, and three were case-control. The study design of one study Baumert 2012<sup>41</sup> was unclear as the available report was a conference abstract with little information.

The data source in 24 studies was specific to the study (e.g. a survey). In 15 studies, the data source was a database, in 10 studies, data were taken from patient registries, and in seven studies, routinely collected records were the data source. In two studies, the data source was either not reported or unclear.

Eighteen studies relied on International Classification of Diseases (ICD)-9 or ICD-10 codes for the diagnosis of PTSD. Similarly, 18 studies measured PTSD with the DSM, versions III, III-R, or IV, and eight studies diagnosed PTSD using the Posttraumatic Checklist–Specific (PCL-S) or Posttraumatic Checklist–Civilian (PCL-C). One study used a combination of these instruments (Rosman 2019<sup>70</sup>). Four studies used a different instrument, including the Impact of Event Scale, the Trauma Screen Questionnaire, an ad hoc PTSD questionnaire, and a PTSD checklist. The instrument used to measure PTSD was not reported or was unclear in seven studies.

With regard to the outcomes measured, 18 studies explored the association between PTSD and hypertension, 17 studies studied the association between PTSD and CVA, and 17 studies investigated the link between PTSD and DM. Moreover, 24 studies explored the association between PTSD and some form of IHD, including IHD generally (n=16), or more specifically myocardial infarction (MI) (n=9), heart failure (HF) (n=4), and angina pectoris (n=2). Lastly, n=5 studies included fibromyalgia as an outcome, and only one included study explored the link between PTSD and psoriasis (n=1).

Table 2: Study characteristics

Study design	Population	Study ID	Country	Follow-up time - median (years)	N recruited	N with PTSD	Data source	PTSD criteria/scale	Outcome
Longitudinal	Veteran	Ahmadii 2018 <sup>26</sup>	USA	4.2	246	50	Study specific (e.g. survey)	DSM-IV	DM
									Hypertension
			IHD/CAD						
		Bergman 2022 <sup>27</sup>	UK	37	78,157	NR		ICD-9, ICD-10	DM
		Beristianos 2016 <sup>42</sup>	USA	NR	138,341	4,041	Database		HF
				MI					
		Boyko 2010 <sup>43</sup>		3	44,754	1,595	Study specific (e.g. survey)	PCL-S	DM
		Cohen 2013 <sup>46</sup>		NR	557,142	185,911	Patient registry	NR	CVA
		Crum-Cianflone 2014 <sup>29</sup>		5.6 (mean)	60,025	3,331	Study specific (e.g. survey)	PCL-S	IHD/CAD
		Derbas 2020 <sup>47</sup>		NR	NR	NR	Database	NR	MI
		Ebrahimi 2020 <sup>49</sup>		5.2	388,530	129,510	Patient registry	ICD-9, ICD-10	IHD/CAD
		Ebrahimi 2021 <sup>51</sup>	4.6	398,769	132,923	Database	IHD/CAD		
			4.9				IHD/CAD		
			5.3				IHD/CAD		
		Ebrahimi 2022 <sup>52</sup>	NR	398,139	132,293	Routinely collected records	DM		
		Ebrahimi 2024 <sup>54</sup>	6.42 (mean)	630,710	104,046		Hypertension		
			5.82 (mean)			CVA			
		Gaffey 2021 <sup>32</sup>		2.14	988,090	276,141	Database		CVA
		Howard 2018 <sup>56</sup>	3.9	3,846	1,632	Hypertension			
			4			Hypertension			
4.4	Hypertension								
Howard 2020 <sup>57</sup>		NR	38,734	1,197	Patient registry	PCL-C	Hypertension		
Kang 2006 <sup>60</sup>		10	29,170	3,254	Database	ICD-9, ICD-10	CVA		
							Hypertension		

Study design	Population	Study ID	Country	Follow-up time - median (years)	N recruited	N with PTSD	Data source	PTSD criteria/scale	Outcome
									MI
		O'Toole 2008 <sup>67</sup>	Australia	NR	1,000	NR	Study specific (e.g. survey)	DSM-III	Hypertension
		Rosman 2019 <sup>70</sup>	USA	13	987,855	282,382	Routinely collected records	ICD-9, ICD-10, DSM-IV and PTSD checklist	CVA
		Roy 2015 <sup>71</sup>		7.2	8,248	1,712	Study specific (e.g. survey)	ICD-9, ICD-10	HF
		Sommer 2022 <sup>73</sup>	Canada	NR	2,941	673	Database	DSM-IV	DM
		Vaccarino 2011 <sup>37</sup>	USA	15	540	220	Patient registry	Unclear	IHD/CAD
		Vaccarino 2013 <sup>77</sup>		13	307 pairs	137		DSM-III	IHD/CAD
		Wolfe 2018 <sup>78</sup>		NR	415	NR	Routinely collected records	Los Angeles Symptom Checklist	DM
	Active duty soldiers	Krantz 2024 <sup>61</sup>			49,656		Database	ICD-9, ICD-10	Hypertension
		Lawrence-Wolff 2016 <sup>21</sup>		1,761	NR	NR/unclear	NR	FMS	
	General	Ahmadi 2014 <sup>25</sup>		4.1	246	50	Study specific (e.g. survey)		IHD/CAD
		Chen 2015 <sup>28</sup>	Taiwan	NR	26,085	5,217	Database	CD-9-CM codes 309.81	CVA
		Dai 2021 <sup>30</sup>		5.98	49,005	9,801	Routinely collected records	ICD-9, ICD-10	Psoriasis
		Jiang 2007 <sup>58</sup>	USA	NR	3,084	154	NR/unclear	DSM-IV	DM
		Mendlowicz 2023 <sup>62</sup>	Brazil		320	47	Study specific (e.g. survey)	PCL-IV-TR	Hypertension
	Female nurses	Roberts 2015 <sup>69</sup>	USA		49,739	4,765		DSM-IV	DM
	9/11 survivors	Brackbill 2014 <sup>44</sup>			14,087	1,586	Patient registry	PTSD checklist	IHD/CAD
		Jordan 2011 <sup>59</sup>		2.9 (mean)	39,324	5,147			IHD/CAD
		Nash 2019 <sup>64</sup>		NR	34,176	809	Database	ICD-9, ICD-10	Hypertension
		Yu 2018 <sup>79</sup>			42,527	6,858	Patient registry	PCL-S	CVA

Study design	Population	Study ID	Country	Follow-up time - median (years)	N recruited	N with PTSD	Data source	PTSD criteria/scale	Outcome
	Disaster survivors	Miller-Archie 2014 <sup>63</sup>			36,899	5,267		PCL	DM
	Fukushima evacuees	Hirai 2022 <sup>55</sup>	Japan	4.4	18,534	4,170	Database		DM
	Stroke survivors	Swain 2015 <sup>75</sup>	Colombia, Mexico, US, Peru, Japan, NZ, Belgium, France, Germany, Italy, NL, Spain, Northern Ireland, Portugal, Romania, Poland, Israel	NR	45,288	NR	Study specific (e.g. survey)	DSM-IV	CVA
Case-control	General	Kim 2022 <sup>34</sup>	Korea	6.56 (mean)	214,996	53,749	Database	ICD-9, ICD-10	CVA IHD/CAD
Cross-sectional	Veteran	Bullman 2018 <sup>45</sup>	USA	NA	11,411	2,874	Patient registry	DSM-III/III-R/IV	Hypertension
		Ebrahimi 2020 <sup>50</sup>			83,5197	151,144	Routinely collected records	DSM-IV	IHD/CAD
		Ebrahimi 2022 <sup>31</sup>			398,769	132,293			CVA
		Moazen-Zadeh 2016 <sup>22</sup>	Iran		100	50	Study specific (e.g. survey)	PCL-S	Hypertension
		Nichter 2019 <sup>65</sup>	USA		2,732	100			CVA
	Active duty soldiers	Dizmang 2022 <sup>48</sup>	USA		2,423	NR		NR	FMS IHD/CAD MI

Study design	Population	Study ID	Country	Follow-up time - median (years)	N recruited	N with PTSD	Data source	PTSD criteria/scale	Outcome
	General	Amir 1997 <sup>24</sup>	Israel		66	29		DSM-IV	FMS
		Gill 2009 <sup>33</sup>	USA		250	86			Hypertension
									IHD/CAD
		Niyas 2024 <sup>35</sup>			1,621,382	3,186	Database	ICD-9, ICD-10	MI
		Nobles 2016 <sup>66</sup>			12,934	918		DSM-IV	CVA
									DM
									Hypertension
									IHD/CAD
		Pietrzak 2011 <sup>36</sup>			31,650	4,934	Study specific (e.g. survey)		CVA
									DM
									Hypertension
									MI
		Pietrzak 2012 <sup>68</sup>			8,533	1,014			CVA
									DM
						Hypertension			
						MI			
Spitzer 2009 <sup>74</sup>	Germany	3,171	62			Angina			
						CVA			
						DM			
						HF			
						MI			
Tsai 2017 <sup>76</sup>	USA	1,527	54			NR	Angina		
							CVA		
							HF		
							Hypertension		
							IHD/CAD		
							MI		

Study design	Population	Study ID	Country	Follow-up time - median (years)	N recruited	N with PTSD	Data source	PTSD criteria/scale	Outcome
	Native American	Sawchuk 2005 <sup>72</sup>			1,414	212		DSM-IV	CVA
	Asylum seeker	Agyemang 2012 <sup>39</sup>	NL		105,180	4,648	Database		DM
		Al-Smadi 2021 <sup>40</sup>	Jordan		288	NR	Study specific (e.g. survey)	PTSD questionnaire was developed by Shakeeb 2012	FMS
	Deportees	Walczewska 2011 <sup>38</sup>	Poland		150	80		DSM-IV	IHD/CAD
	Police employees	Stevellink 2020 <sup>23</sup>	UK		40,299	1,471		Trauma Screen Questionnaire	Hypertension
Unclear	General	Baumert 2012 <sup>41</sup>	Germany	NR	2,970	NR	Impact of Event Scale, the Posttraumatic Diagnostic Scale and interview data	DM	

CAD = coronary artery disease; CVA = cerebrovascular accident; DM = diabetes mellitus; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; FMS = fibromyalgia syndrome; HF = heart failure; ICD = International Classification of Diseases; IHD = ischaemic heart disease; MI = myocardial infarction; NA = not applicable; NL = The Netherlands; NR = not reported; NZ = New Zealand; PCL-S = Posttraumatic Checklist-Specific; PTSD = post-traumatic stress disorder; UK = United Kingdom; US = United States; USA = United States of America

## Baseline characteristics

Three studies evaluated PTSD in the 9/11 terrorist attack survivors,<sup>59, 64, 79</sup> four in active duty soldiers,<sup>21, 48, 61, 80</sup> two in asylum seekers,<sup>39, 40</sup> one in deportees to Siberia,<sup>38</sup> one in disaster survivors,<sup>63</sup> one in female nurses,<sup>69</sup> one in Fukushima evacuees,<sup>55</sup> one in Native Americans,<sup>72</sup> one in Police employees,<sup>23</sup> one in stroke survivors,<sup>75</sup> 27 in veterans<sup>22, 26, 27, 29, 31, 32, 37, 42, 43, 45-47, 49-52, 54, 56, 57, 60, 65, 67, 70, 71, 73, 77, 78</sup> and 15 in the general population.<sup>24, 25, 28, 30, 33-36, 41, 58, 62, 66, 68, 74, 76</sup>

The sample sizes ranged from 29 in Amir 1997<sup>24</sup> to 1,621,382 in Niyas 2024.<sup>35</sup> In those with PTSD, the mean age ranged from 25.2 in Howard 2020<sup>56</sup> to 70.2 years in Kang 2006<sup>60</sup> whereas in those without PTSD the mean age ranged from 25.5 in Howard 2019<sup>56</sup> to 71.08 in Niyas 2024.<sup>35</sup> The percentage of obesity at baseline in those with PTSD ranged from 15.7% in Crum-Cianflone 2014<sup>29</sup> to 41.7% in Ebrahimi 2021<sup>51</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 10.5%<sup>29</sup> and 41.9% respectively.<sup>51</sup> The percentage of hypertension at baseline in those with PTSD ranged from 4.6% in Stevelink 2020<sup>23</sup> to 83.3% in Walczewska 2011<sup>38</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 6% in Moazen-Zadeh 2016<sup>22</sup> to 95.4% in Stevelink 2020.<sup>23</sup> The percentage of hyperlipidaemia at baseline in those with PTSD ranged from 11.1% in Ebrahimi 2024<sup>54</sup> to 77.5% in Walczewska 2011<sup>38</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 9.6% in Ebrahimi 2024<sup>54</sup> to 65.7% in Walczewska 2011.<sup>38</sup> The percentage of diabetes at baseline in those with PTSD ranged from 0.3% in Moazen-Zadeh 2016<sup>22</sup> to 35.8% in Niyas 2024<sup>35</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 1.2% in Vaccarino 2013<sup>77</sup> to 24.1% in Beristianos 2016.<sup>42</sup> The percentage of current smokers at baseline in those with PTSD ranged from 4.4% in Roberts 2015<sup>69</sup> to 61% in Sawchuk 2005<sup>72</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 4.7% in Kim 2022<sup>34</sup> to 55.7% in Walczewska 2011.<sup>38</sup> The percentage of those with alcohol dependence at baseline in those with PTSD ranged from 1.6% in Ebrahimi 2024<sup>54</sup> to 61% in Sawchuk 2005<sup>72</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 1.1% in Ebrahimi 2024<sup>54</sup> to 40.7% in Crum-Cianflone 2014.<sup>29</sup> The percentage of those with non-alcohol (drug) dependence at baseline in those with PTSD ranged from 1.6% in Ebrahimi 2021<sup>51</sup> to 33.5% in Roy 2015<sup>71</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 0.8% in Beristianos 2016<sup>42</sup> and Ebrahimi 2024<sup>54</sup> to 13.3% in Roy 2015.<sup>71</sup> The percentage of those with depression at baseline in those with PTSD ranged from 9.9% in Ebrahimi 2024<sup>54</sup> to 74.2% in Spitzer 2009<sup>74</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 1.4% in Crum-Cianflone 2014<sup>29</sup> to 30.9% in Kim 2022.<sup>34</sup> The percentage of those with anxiety at baseline in those with PTSD ranged from 8.1% in Ebrahimi 2021<sup>51</sup> to 46.2% in Gaffey 2021<sup>32</sup> whereas in those without PTSD it ranged between 0.8% in Crum-Cianflone 2014<sup>29</sup> to 22.1% in Gaffey 2021<sup>32</sup>

In summary there was a lower percentage of those with anxiety and depression at baseline in those with PTSD as compared to those without PTSD.

Table 3: Baseline characteristics

Study ID	Population	Subgroup	N	Mean age (yrs)	% males	% obesity	% hypertension	% hyperlipidaemia	% diabetes	% current smoking	% alcohol dependence	% non-alcohol (drug) dependence	% depression	% anxiety	
Agyemang 2012 <sup>39</sup>	Asylum seeker	Female	36,433	NR	0	2.7	NR	NR	2.9	9.3	NR	NR	5	NR	
		Male	68,747		100	0.7			1.7	30.3			2.5	NR	
Ahmadi 2014 <sup>25</sup>	General	Whole sample	246	63	88	NR			NR	NR			NR	NR	
Ahmadii 2018 <sup>26</sup>	Veteran	No PTSD	196	62	70		53	52	15	38				NR	NR
		PTSD	50	61	74		56	58	18	42				NR	NR
Al-Smadi 2021 <sup>40</sup>	Asylum seeker	Whole sample	288	52.5	0		24.6	2.7	3.4	NR				NR	
Amir 1997 <sup>24</sup>	General	No PTSD	37	36.2	35.1		NR	NR	NR					NR	
		PTSD	29	34.4	38									NR	
Baumert 2012 <sup>41</sup>		Whole sample	2,970	NR	NR									NR	
Bergman 2022 <sup>27</sup>	Veteran	Whole sample	78,157						7.2%					NR	
Beristianos 2016 <sup>42</sup>		No PTSD	134,300	67.9	97		64.7		24.1	7.7	3.3	0.8	9	1.5	
		PTSD	4,041	64.4	97.9		67.4		26.6	14.4	13.7	6.1	47.8	8.5	
Boyko 2010 <sup>43</sup>		Whole sample	44,378	36.3	73.6		NR		0.8	15.2	NR	NR	2.6	1.7	
Bullman 2018 <sup>45</sup>		No PTSD	8,537	42	99.1				NR	NR			NR	NR	
		PTSD	2,874	39	99.8								NR	NR	
Chen 2015 <sup>28</sup>	General	No PTSD	20,868	36.65	20.9		6.8		3				1.9	NR	
		PTSD	5,217				8.5		4.2				46.8	NR	
Cohen 2013 <sup>46</sup>	Veteran	Whole sample	557,142	61	NR		NR		NR				NR	NR	
Crum-Cianflone 2014 <sup>29</sup>		No PTSD	56,694	NR	73.6	10.5	9.1		0.8	15.7	40.7		1.4	0.8	
		PTSD	3,331		65.6	15.7	13.3		1.4	27.6	52.3		25.9	17.4	
Dai 2021 <sup>30</sup>	General	No PTSD	39,204	33.1 (median)	23.5	NR	NR		NR	NR	NR		NR	NR	
		PTSD	9,801	33.2 (median)										NR	
Derbas 2020 <sup>47</sup>	Veteran	Whole sample	NR	NR	NR									NR	
Dizmang 2022 <sup>48</sup>	Active duty soldiers		2,423											NR	
Ebrahimi 2020 <sup>49</sup>	Veteran		388,530	40.3										NR	
Ebrahimi 2020 <sup>50</sup>		PTSD	151,144	50.4										NR	
Ebrahimi 2021 <sup>51</sup>		No PTSD	265,846	40.1	0	41.9	14.2	11.4	4.8	19.6	1.8	1.4	11.1	8.2	
		PTSD	132,923	40.2		41.7	14.7	11.9	4.9	19.4	1.9	1.6		8.1	
		Whole sample	398,769	40.1		41.8	14.4	11.5	4.8	19.5		1.5		8.2	
Ebrahimi 2022 <sup>31</sup>		No PTSD	265,846	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
		PTSD	132,293											NR	
Ebrahimi 2022 <sup>52</sup>		No PTSD	265,846											NR	
		PTSD	132,293											NR	
Ebrahimi 2024 <sup>54</sup>		No PTSD	104,046	39.13	0	28.8	12.1	9.6	3.1%	0.2	1.1	0.8%	7.2%	6.2%	
		PTSD		39.16		30.7	13.2	11.1	3.7%	22.2%	1.6	1.3%	9.9%	8.3%	
Gaffey 2021 <sup>32</sup>		No PTSD	711,949	32.96	91.76	37.08	41.2	31.84	10.49	32.21	16.85	6.37	10.11	22.1	
		PTSD	276,141	30.66	89.17	38.75	41.25	37.08	8.33	57.92	42.92	32.5	37.5	46.25	
		Whole sample	988,090	30.18	87.84	25.96	13.12	18.07	2.99	42.31	10.88	5.42	9.63	15.76	

Study ID	Population	Subgroup	N	Mean age (yrs)	% males	% obesity	% hypertension	% hyperlipidaemia	% diabetes	% current smoking	% alcohol dependence	% non-alcohol (drug) dependence	% depression	% anxiety							
Gill 2009 <sup>33</sup>	General	PTSD	86	NR	0	NR	NR	NR	NR	45.3	NR	NR	37.2	NR							
		Trauma, no PTSD symptoms	138																	17.4	NR
		Whole sample	250	40																	
Hirai 2022 <sup>55</sup>	Fukushima evacuees	No PTSD	14,364	61.6	42.2				0	13.7			NR	NR							
		PTSD	4,170	63.5	32.9			48.8		54.3	12.4				NR	NR					
		Whole sample	19,590	62.5	37.94557427			50.9			13.1				14.9	NR					
Howard 2018 <sup>56</sup>	Veteran	>15 PTSD diagnoses	544	26.2	97.2				NR	NR			NR	NR							
		1-15 PTSD diagnoses	1,088	25.2	98.1			23.9							18.1						
		No PTSD	2,214	25.5	98.6			10.1													
		Whole sample	3,846	26	98.3			14.3													
Howard 2020 <sup>57</sup>		No PTSD	37,537	NR	NR								NR	NR							
		PTSD	1,197																		
Jiang 2007 <sup>58</sup>	General	Female	1,677						9.9%			4.1%	6.5%	NR							
		Male	1,407						5.3%			11	4.2%	NR							
Jordan 2011 <sup>59</sup>	9/11 survivors	Female	15,102	43.9	0				3.4	0.146	NR		NR	NR							
		Male	24,222	44	100			13.9	16.1	3.8					0.151						
Kang 2006 <sup>60</sup>	Veteran	No PTSD	9,728	69.9				NR	NR	NR	NR		NR	NR							
		PTSD	19,442	70.2	NR																
Kim 2022 <sup>34</sup>	General	No PTSD	57,090	50.31	100				NR	NR			NR	NR							
			104,157	49.71	0																
		PTSD	19,030	49.88	100																
			34,719	49.86	0																
Krantz 2024 <sup>61</sup>	Active duty soldiers	No PTSD	47,455	NR	86.2					NR			NR	NR							
		PTSD	2,201		88.6																
Lawrence-Wolff 2016 <sup>21</sup>		Whole sample	1,761		NR								NR	NR							
Mendlowicz 2023 <sup>62</sup>	General	Whole sample	320	39.07	40.9	11.8	24.3		9.9				10	NR							
Miller-Archie 2014 <sup>63</sup>	Disaster survivors	Diabetes	2,143	NR	65.4	58.3	71.5	63.3	NR	17.4			NR	NR							
Miller-Archie 2015 <sup>63</sup>		No Diabetes	34,765		61.6	29.5	36.3	37.4			14.3										
Moazen-Zadeh 2016 <sup>22</sup>	Veteran	No PTSD	50	Median = 52	100	NR	6	NR	0.06	0.32			NR	NR							
		PTSD		Median = 49					0.3	0.52				NR	NR						
Nash 2019 <sup>64</sup>	9/11 survivors	Whole sample	34,176	NR	0		NR		0.1	NR			NR	NR							
Nichter 2019 <sup>65</sup>	Veteran	No PTSD or MDD	2,491	62.52	92.9				49.3	45.3	17.6		0	NR							
		PTSD only	40	56.04	84.8				39.1	47.8	15.2			NR	NR						
		PTSD/MDD	60	49.49	90.2				50.1	64.1				100	NR						
Niyas 2024 <sup>35</sup>	General	No PTSD, STEMI	400,740	64.95	65.61				51.18	53.85	26.3	37.21	NR	NR							

Study ID	Population	Subgroup	N	Mean age (yrs)	% males	% obesity	% hypertension	% hyperlipidaemia	% diabetes	% current smoking	% alcohol dependence	% non-alcohol (drug) dependence	% depression	% anxiety	
Nobles 2016 <sup>66</sup>		No PTSD, NSTEMI	1,217,456	71.08	54.89		46.39	49.55	35.2	24.18				NR	
		PTSD, STEMI	745	58.6	84.3		57.72	62.82	28.4	55.97			NR		
		PTSD, NSTEMI	2,441	61.06	78.94		53.34	62.02	35.8	44.33			NR		
		Non-Latino Black	6,238	42.2	44.6		34.5	33.1	NR	11			26.7	10.5	NR
O'Toole 2008 <sup>67</sup>	Veteran	Non-Latino White	6,696	46.3	48.4	22.9	24.4		6.6	24.9			17.8	NR	
		Whole sample	1,000	46.6	100	NR	NR	NR	NR	NR			NR	NR	
Pietrzak 2011 <sup>36</sup>	General	No PTSD	26,716	NR	50.8		24.7	20.6	8						
		Partial PTSD	2,471		32.6		28	21.8							
		PTSD	2,463		30.7		30	24.2	10.9						
Pietrzak 2012 <sup>68</sup>		Full PTSD	469		30.3		58.6	37.9	21.6					NR	
		No PTSD	7,519		46.8		49.5	36.7	17.2					NR	
		Partial PTSD	545		34.3		55	37.8	16.4					NR	
Roberts 2015 <sup>69</sup>	Female nurses	No trauma	14,914		0		NR	NR	NR	4.1				NR	
		Trauma, 1-3 PTSD symptoms	4,752							4.9				NR	
		Trauma, 4 or 5 PTSD symptoms	2,868							4.4				NR	
		Trauma, 6 or 7 PTSD symptoms	1,897							6.4				NR	
		Trauma, no PTSD symptoms	25,308							4.6				NR	
Rosman 2019 <sup>70</sup>	Veteran	No PTSD	705,473	30.63	87.1	23.19	9.33	14.3	2.36	25.55	4.48	1.95	3.64	9.07	
		PTSD	282,382	29.03	89.8	32.92	23.58	27.47	4.56	45.81	26.87	14.08	24.57	32.47	
Roy 2015 <sup>71</sup>		No PTSD	6,536	65	95.4	30.2	61	48.5	13.5%	12.9%	NR	13.3%	6.9%	2.7%	
		PTSD	1,712	59	95.8	36.7	55.7	55.1	14.2%	0.32		33.5	24.8%	14.8%	
Sawchuk 2005 <sup>72</sup>	Native American	No PTSD	1,202	34	52	NR	NR	NR	9	48	31	NR	6	NR	
		PTSD	212	37	31				14	61	61		23	NR	
Sommer 2022 <sup>73</sup>	Veteran	New Onset PTSD	380	33	86.4				26	11.2	NR	NR			
		No PTSD	2,268	36.2	89.1		23.6	8.4							
		Persistent /recurrent PTSD	87	34.4	71.1		23.1	16.2							
		Remitted PTSD	118	36.4	81.8		26	18.1							
Spitzer 2009 <sup>74</sup>	General	PTSD	62	55.2	32.3			NR	NR	33.9	19.4		74.2	NR	
		Trauma, no PTSD symptoms	1,669	57.3	49.9					20.6	8.9		21.7	NR	
Stevellink 2020 <sup>23</sup>	Police employees	No PTSD	36,318	NR	96			95.4		0.96	NR		NR	NR	
		PTSD	1,474		4			4.6		0.04			NR	NR	
Swain 2015 <sup>75</sup>	Stroke survivors	Whole sample	45,288		NR			NR		NR			NR	NR	
Tsai 2017 <sup>76</sup>	General	No PTSD	1,468		47.3			28.9	28.6	10.5			12.8	NR	
		PTSD	54		34.3			29.8	51.8	12.8%			70.9	NR	
Vaccarino 2011 <sup>37</sup>	Veteran	Male	540	41	100			NR	NR	NR			NR	NR	
Vaccarino 2013 <sup>77</sup>		No PTSD	425	42.7				15.8		1.2	30.7%		19.20%	NR	

Study ID	Population	Subgroup	N	Mean age (yrs)	% males	% obesity	% hypertension	% hyperlipidaemia	% diabetes	% current smoking	% alcohol dependence	% non-alcohol (drug) dependence	% depression	% anxiety
		PTSD	137	42.5			25.9		0.7	0.518			38.3	NR
Walczevska 2011 <sup>38</sup>	Deportees	No PTSD	70	70.8	50	22.9	75.7	65.7	11.4	55.7			NR	NR
		PTSD	80	69.3		32.5	83.3	77.5	26.3	36.3				NR
Wolfe 2018 <sup>78</sup>	Veteran	Whole sample	415	35.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR				NR
Yu 2018 <sup>79</sup>	9/11 survivors		42,527	NR	61.2		41.5		12.1%	11.4%				NR

MDD = major depressive disorder; NR = not reported; PTSD = post-traumatic stress disorder; yrs = years

## Risk of bias

Risk of bias was assessed for all 48 studies available as a full paper. Overall, 26 studies (54%) were judged to be at a high risk of bias,<sup>22-24, 27, 28, 32, 33, 36, 38-40, 51, 55, 57, 58, 60, 63, 65-68, 72, 74-76, 78</sup> whereas 22 studies (46%) were judged to be at a medium risk of bias.<sup>26, 29, 30, 34, 35, 37, 42-45, 54, 56, 59, 61, 62, 64, 69-71, 73, 77, 79</sup> None of the studies were judged to be at a low risk of bias.

In terms of individual domains, nine studies (19%) were judged to be at a high risk of bias for study participation<sup>22, 23, 27, 40, 58, 60, 67, 76, 78</sup> whereas it was low in nine studies (19%)<sup>29, 30, 51, 54-56, 69, 71, 74</sup> and medium in the remaining 30 studies (63%).

Twenty-one studies (44%) were judged to be at a high risk of bias for study attrition<sup>22-24, 28, 32, 33, 36, 38-40, 55, 57, 58, 63, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 78</sup> whereas it was medium in 12 studies (25%).<sup>29, 37, 43, 44, 59, 60, 67, 70, 71, 76, 77, 79</sup>

Fifteen studies (31%) have employed a retrospective design, hence assessing attrition bias was not applicable.<sup>26, 27, 30, 34, 35, 42, 45, 51, 54, 56, 61, 62, 64, 69, 73</sup>

Two studies (4%) were judged to be at a high risk of bias for independent predictor measurement;<sup>22, 76</sup> whereas it was low in five studies (10%)<sup>29, 30, 70, 71</sup> and medium in the remaining 42 studies (88%).

Only one study (2%) was judged to be at a high risk of bias for outcome measurement<sup>22</sup>; whereas it was low in 9 studies (19%)<sup>24, 29, 30, 34, 35, 38, 43, 55, 68</sup> and medium in the remaining 38 studies (79%).

Three studies (6%) were judged to be at a high risk of bias for study confounding,<sup>22, 40, 51</sup> whereas it was low in three studies (6%)<sup>29, 30, 42</sup> and medium in the remaining 42 studies (88%).

Five studies (10%) were judged to be at a high risk of bias for statistical analysis and reporting<sup>22, 24, 58, 60, 67</sup> whereas it was low in 19 studies (40%)<sup>28, 30, 32-36, 38, 39, 54, 56, 57, 63, 65, 68, 70, 73-75</sup> and medium in the remaining 24 studies (50%).

Table 4: Risk of bias summary – by domain

Study ID	Study participation	Study attrition	Independent predictor measurement	Outcome measurement	Study confounding	Statistical analysis and reporting
Agyemang 2012 <sup>39</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Ahmadi 2018 <sup>26</sup>	Medium	NA	Medium	Medium	Medium	Medium
Al-Smadi 2021 <sup>40</sup>	High	High	Medium	Medium	High	Medium
Amir 1997 <sup>24</sup>	Medium	High	Medium	Low	Medium	High
Bergman 2022 <sup>27</sup>	High	NA	Medium	Medium	Medium	Medium
Beristianos 2016 <sup>42</sup>	Medium	NA	Medium	Medium	Low	Medium
Boyko 2010 <sup>43</sup>	Medium	Medium	Medium	Low	Medium	Medium
Brackbill 2014 <sup>44</sup>	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
Bullman 2018 <sup>45</sup>	Medium	NA	Medium	Medium	Medium	Medium
Chen 2015 <sup>28</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Crum-Cianflone 2014 <sup>29</sup>	Low	Medium	Low	Low	Low	Medium
Dai 2021 <sup>30</sup>	Low	NA	Low	Low	Low	Low
Ebrahimi 2021 <sup>51</sup>	Low	NA	Medium	Medium	High	Medium
Ebrahimi 2024 <sup>54</sup>	Low	NA	Medium	Medium	Medium	Low
Gaffey 2021 <sup>32</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Gill 2009 <sup>33</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Hirai 2022 <sup>55</sup>	Low	High	Medium	Low	Medium	Medium
Howard 2018 <sup>56</sup>	Low	NA	Medium	Medium	Medium	Low
Howard 2020 <sup>57</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Jiang 2007 <sup>58</sup>	High	High	Medium	Medium	Medium	High
Jordan 2011 <sup>59</sup>	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
Kang 2006 <sup>60</sup>	High	Medium	Medium	Medium	Medium	High
Kim 2022 <sup>34</sup>	Medium	NA	Medium	Low	Medium	Low
Krantz 2024 <sup>61</sup>	Medium	NA	Medium	Medium	Medium	Medium
Mendlowicz 2023 <sup>62</sup>	Medium	NA	Medium	Medium	Medium	Medium
Miller-Archie 2014 <sup>63</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Moazen-Zadeh 2016 <sup>22</sup>	High	High	High	High	High	High

Study ID	Study participation	Study attrition	Independent predictor measurement	Outcome measurement	Study confounding	Statistical analysis and reporting
Nash 2019 <sup>64</sup>	Medium	NA	Medium	Medium	Medium	Medium
Nichter 2019 <sup>65</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Niyas 2024 <sup>35</sup>	Medium	NA	Medium	Low	Medium	Low
Nobles 2016 <sup>66</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Medium
O'Toole 2008 <sup>67</sup>	High	Medium	Medium	Medium	Medium	High
Pietrzak 2011 <sup>36</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Pietrzak 2012 <sup>68</sup>	Medium	High	Medium	Low	Medium	Low
Roberts 2015 <sup>69</sup>	Low	NA	Medium	Medium	Medium	Medium
Rosman 2019 <sup>70</sup>	Medium	Medium	Low	Medium	Medium	Low
Roy 2015 <sup>71</sup>	Low	Medium	Low	Medium	Medium	Medium
Sawchuk 2005 <sup>72</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Medium
Sommer 2022 <sup>73</sup>	Medium	NA	Medium	Medium	Medium	Low
Spitzer 2009 <sup>74</sup>	Low	High	Medium	Medium	Medium	Low
Stevelink 2020 <sup>23</sup>	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium
Swain 2015 <sup>75</sup>	Medium	High	Medium	Medium	Medium	Low
Tsai 2017 <sup>76</sup>	High	Medium	High	Medium	Medium	Medium
Vaccarino 2011 <sup>37</sup>	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
Vaccarino 2013 <sup>77</sup>	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
Walczewska 2011 <sup>38</sup>	Medium	High	Medium	Low	Medium	Low
Wolfe 2018 <sup>78</sup>	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium
Yu 2018 <sup>79</sup>	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
NA = not applicable						

## Outcomes

All but three studies estimated the effect of PTSD as an independent predictor of one of the outcomes, the exceptions being one of FMS<sup>24</sup> and two of hypertension.<sup>22, 23</sup>

### Chronic obstructive pulmonary disease

No studies were found.

### Cerebrovascular accident

Seventeen studies investigated the relationship between PTSD and CVA, and all estimated the effect of PTSD as an independent predictor of CVA (see Table 5). Of these, eight studies had a longitudinal design (Cohen 2013,<sup>46</sup> Ebrahimi 2024,<sup>54</sup> Kang 2006,<sup>60</sup> Yu 2018,<sup>79</sup> Chen 2015,<sup>28</sup> Gaffey 2021,<sup>32</sup> Rosman 2019,<sup>70</sup> Swain 2015<sup>75</sup>), eight had a cross-sectional design (Ebrahimi 2022,<sup>31</sup> Nichter 2019,<sup>65</sup> Pietrzak 2012,<sup>68</sup> Spitzer 2009,<sup>74</sup> Pietrzak 2011,<sup>36</sup> Sawchuk 2005,<sup>72</sup> Nobles 2016,<sup>66</sup> Tsai 2017<sup>76</sup>), and one study had case-control design (Kim 2022<sup>34</sup>). The range of the effects of PTSD on CVA, measured using adjusted hazard ratio (HR), odds ratio (OR), and risk ratio (RR), varied between 1.15; 95% confidence interval (CI) (0.95, 1.38) and 2.04; 95% CI (1.59, 2.64) in eight longitudinal studies.

Findings from eight longitudinal studies suggest that PTSD is a predictor of CVA. Three of these studies were judged to be at a medium risk of bias. For instance, Ebrahimi 2024<sup>54</sup> found in their study that included 104,046 veteran women with PTSD and 104,046 without PTSD a higher risk of stroke (adjusted HR = 1.33; 95% CI [1.2, 1.4]) in those with PTSD, diagnosed with ICD-9 and ICD-10 codes. Similarly, in their longitudinal study, Rosman 2019<sup>70</sup> in 282,382 young adults with PTSD and 705,473 without PTSD, found a higher risk of early incident stroke in those young adults with PTSD measured with (adjusted HR = 1.36; 95% CI [1.22, 1.52]), adjusted for age, sex, race/ethnicity, stroke comorbidities, lifestyle factors, and psychiatric comorbidities. In their longitudinal study, Yu 2018<sup>79</sup> found in 42,527 participants (6,858 with PTSD and 35,229 without PTSD) with 9/11-related PTSD from the WTC Health Registry, that PTSD, measured with the PCL-S, was associated with higher risk of developing a stroke (adjusted HR = 1.69; 95% CI [1.42, 2.02]), adjusted for age, smoking status and history of diabetes or hypertension.

Four longitudinal studies were assessed to be at a high risk of bias, all of which showed a non-statistically significant effect of PTSD. Chen 2015<sup>28</sup> found in 5,217 and 20,868 participants with and without PTSD respectively, based on ICD-9-CM codes, a greater risk of developing any type of stroke (adjusted HR = 1.35; 95% CI [0.54, 3.37]), adjusted for demographics and medical comorbidities. Gaffey 2021<sup>32</sup> found in a sample of young and middle-aged US veterans, which included 276,141 participants with PTSD and 711,949 without PTSD, a greater risk of haemorrhagic stroke among those with PTSD, based on ICD-9 and ICD-10 codes (adjusted HR = 1.22; 95% CI [0.97, 1.53]), adjusted for age, sex, race/ethnicity, lifestyle factors, stroke comorbidities, and psychiatric comorbidities. Swain 2015<sup>75</sup> found in 45,288 individuals that PTSD based on the DSM-IV increased the odds of developing a stroke (adjusted HR = 1.4; 95% CI [0.9, 2.1]), adjusted for mental disorders, smoking status, education, age, and person-years. Last, Kang 2006<sup>60</sup> conducted a study which aimed to assess healthcare utilisation data for 10 years (1991-2000) from veterans. This study included 3,254 veterans with PTSD and 16,188 without PTSD and concluded that PTSD, based on ICD-9 and ICD-10 codes, is associated with higher odds of stroke (adjusted OR = 1.15; 95% CI [0.95, 1.38]).

Cohen 2013<sup>46</sup> aimed to evaluate the association of PTSD and incident cerebrovascular disease in a national sample of veterans and included 185,911 veterans with PTSD and 371,231 without PTSD. The authors reported greater risk of CVA in men with PTSD (adjusted HR = 1.3; 95% CI [1.25, 1.33]),

and in women with PTSD over time (adjusted HR = 2.04; 95% CI [1.59, 2.64]), adjusted for age, established cardiovascular disease (CVD) risk factors, and depression. In the case of this study, the risk of bias assessment was not performed as the available report was a conference abstract with little information.

A case-control study conducted by Kim 2022,<sup>34</sup> judged to be at a medium risk of bias, was aimed at exploring sociodemographic heterogeneity in the association between PTSD and CVA included 53,749 individuals with and 161,247 individuals without PTSD. The study found that PTSD, diagnosed based on ICD-9 and ICD-10 codes, increases the risk of stroke of any type (adjusted HR = 1.18; 95% CI [1.03, 1.2]), adjusted for multiple established CVD and psychiatric comorbidities, as well as insurance status.

Eight cross-sectional studies explored the relationship between PTSD and CVA. With the exception of Ebrahimi 2022<sup>31</sup> that was excluded from the risk of bias assessment because it was a conference abstract, a high risk of bias was identified in all of these studies. The range of the effects of PTSD on CVA in cross-sectional studies, measured using adjusted HR, OR, and RR, varied between 0.7 and 4.28 (with CIs varying between 0.2 and 16.55).

Among studies with a cross-sectional design, four found that PTSD increased the risk or odds of CVA. For example, Nichter 2019<sup>65</sup> concluded in their cross-sectional study with 100 USA veterans with PTSD and 2,632 without PTSD, that PTSD, measured with the PCL-S, is associated with higher odds of medical illness, including CVA (adjusted OR = 4.28; 95% CI [1.11, 16.55]), adjusted for sociodemographic characteristics, lifestyle characteristics, combat veteran status, and number of lifetime traumas. In their study with 212 individuals with PTSD and 1,202 individuals without the condition, Sawchuk 2005<sup>72</sup> reported that PTSD, based on DSM-IV criteria, significantly increases the odds of CVA (adjusted OR = 2; 95% CI [1.1, 3.8]), adjusted for age, sex, education, lifetime PTSD or lifetime major depression, diabetes, high blood pressure, smoking, and lifetime alcohol abuse or dependence. Last, Nobles 2016<sup>66</sup> found increased risk of CVA among both White and Black participants with PTSD, based on DSM-IV criteria (adjusted RR = 2.79; 95% CI [1.49, 5.26] and RR = 2.42; 95% CI [1.3, 4.51] respectively), adjusted for age and sex. Ebrahimi 2022<sup>31</sup> found in a cohort of 398,769 female veterans, 132,293 of which had PTSD, that PTSD, measured with the PCL-S, increased the risk of CVA (adjusted HR = 1.64; 95% CI [1.43, 1.86]), adjusted for age, established CVA risk factors, drug and alcohol dependence, neuroendocrine disorders (e.g., hypo or hyperthyroidism), and number of visits. This study was excluded from the risk of bias assessment due to the available report being a conference abstract.

In contrast, four cross-sectional studies found that PTSD lowered the risk or odds of CVA. For example, Pietrzak 2012<sup>68</sup> reported, in a study including 1,014 people with and 7,519 people without PTSD, lower odds of CVA in those with PTSD, based on DSM-IV criteria (adjusted OR = 0.7; 95% CI [0.3, 1.57]), adjusted for total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder. Spitzer 2009<sup>74</sup> found in 62 and 3,109 participants with and without PTSD respectively, based on DSM-IV criteria, greater odds of developing a stroke (adjusted OR = 0.7; 95% CI [0.2, 3.1]), adjusted for age, sex, marital status, education, smoking, body mass index (BMI), blood pressure, depression, and alcohol use disorders. In their cross-sectional study, Pietrzak 2011<sup>36</sup> reported in 31,650 participants (4,934 with PTSD and 26,716 without PTSD) that PTSD, diagnosed with DSM-IV criteria, is associated with lower odds of developing a stroke (adjusted OR = 0.55; 95% CI [0.28, 1.1]), adjusted for total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid psychiatric disorders. None of these the results from these three studies were statistically significant. Tsai 2017<sup>76</sup> found in a sample of 1,527 people, which included 54 participants with PTSD and 1,468 participants without PTSD,

lower odds of CVA among those with PTSD (unspecified diagnostic criteria) (adjusted OR = 0.89; 95% CI [0.85, 0.94]), adjusted for sociodemographic characteristics.

Table 5: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for CVA

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables	
Longitudinal	Chen 2015 <sup>28</sup>	General	Haemorrhagic stroke: HR = 2.34 (1.21, 4.52)	HR = 1.35 (0.54, 3.37)	Demographic data and medical comorbidities, including major depression, hypertension, dyslipidaemia, DM, renal disease, IHD, arrhythmia, head injury	
			Any stroke: HR = 3.84 (2.96, 4.98)	HR = 3.37 (2.44, 4.67)		
			Ischaemic stroke: HR = 3.91 (2.74, 5.58)	HR = 3.47 (2.23, 5.39)		
	Cohen 2013 <sup>46</sup>	Veteran	NR	Men: HR = 1.3 (1.25, 1.33)	Men: HR = 1.3 (1.25, 1.33)	Age, traditional cardiac risk factors, depression
				Women: HR = 2.04 (1.59, 2.64)		
	Ebrahimi 2024 <sup>54</sup>	Veteran	NR	HR = 1.33 (1.2, 1.4)	NR	NR
	Gaffey 2021 <sup>32</sup>	Veteran	1.84 (1.49, 2.26)	HR = 1.22 (0.97, 1.53)	HR = 1.22 (0.97, 1.53)	Age, sex, race/ethnicity, lifestyle factors, stroke comorbidities, psychiatric comorbidities
	Kang 2006 <sup>60</sup>	Veteran	NR	OR = 1.15 (0.95, 1.38)	OR = 1.15 (0.95, 1.38)	NR
	Rosman 2019 <sup>70</sup>	Veteran	1.62 (1.47, 1.79)	HR = 1.36 (1.22, 1.52)	HR = 1.36 (1.22, 1.52)	Age, sex, race/ethnicity, stroke comorbidities, lifestyle factors, psychiatric comorbidities
Swain 2015 <sup>75</sup>	Stroke survivors	NR	OR = 1.4 (0.9, 2.1)	OR = 1.4 (0.9, 2.1)	Mental disorders, smoking status, education, age, person-years	
Yu 2018 <sup>79</sup>	9/11 survivors	NR	HR = 1.69 (1.42, 2.02)	HR = 1.69 (1.42, 2.02)	Older age, being a current smoker, history of diabetes or hypertension	
Case-control	Kim 2022 <sup>34</sup>	General	Ischaemic stroke: HR = 1.53 (1.44, 1.63)	HR = 1.18 (1.03, 1.2)	BMI, SBP, DBP, total cholesterol, fasting glucose, psychotic disorder, manic episodes/bipolar disorders, depressive symptoms/disorders and anxiety related disorders, current smoking status, current alcohol consumption status, monthly insurance premium	
			Haemorrhagic stroke: HR = 1.84 (1.69, 2.01)	HR = 1.64 (1.49, 1.8)		
Cross-sectional	Ebrahimi 2022 <sup>31</sup>	Veteran	NR	HR = 1.64 (1.43, 1.86)	Age, traditional risk factors such as diabetes, hypertension, hyperlipidaemia and smoking, as well as obesity, CKD, psychiatric disorders (depression, anxiety), female specific risk factors (e.g., pre-eclampsia), drug and alcohol dependence, neuroendocrine disorders (e.g., hypo or hyperthyroidism), and number of visit	
	Nichter 2019 <sup>65</sup>	Veteran	NR	PTSD/MDD: OR = 4.28 (1.11, 16.55)	Age, sex, education, marital status, employment status, household income, lifetime alcohol use disorder, lifetime nicotine use disorder, lifetime drug use disorder, enlistment status, primary source of healthcare, combat veteran status, number of lifetime traumas	
				PTSD only: OR = 5.82 (2.17, 15.6)		
	Nobles 2016 <sup>66</sup>	General	NR	1.57 (0.84, 2.94)	White: RR = 2.79 (1.49, 5.26)	Age, sex
				1.62 (0.87, 3.03)	Black: RR = 2.42 (1.3, 4.51)	Age, sex
	Pietrzak 2011 <sup>36</sup>	General	NR	Partial PTSD: OR = 0.55 (0.28, 1.1)	Partial PTSD: OR = 0.55 (0.28, 1.1)	Total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder
PTSD: OR = 1.33 (0.81, 2.16)				PTSD: OR = 1.33 (0.81, 2.16)		
Pietrzak 2012 <sup>68</sup>	General	NR	Partial PTSD: OR = 0.7 (0.3, 1.57)	Partial PTSD: OR = 0.7 (0.3, 1.57)		

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables
				PTSD: OR = 1.2 (0.56, 2.51)	Total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder
	Sawchuk 2005 <sup>72</sup>	Native American	NR	OR = 2 (1.1, 3.8)	Age, sex, education, lifetime PTSD or lifetime major depression, diabetes, high blood pressure, smoking, and lifetime alcohol abuse/dependence
	Spitzer 2009 <sup>74</sup>	General	NR	OR = 0.7 (0.2, 3.1)	Age, sex, marital status, education, smoking, BMI, blood pressure, depression, alcohol use disorders
	Tsai 2017 <sup>76</sup>	General	NR	OR = 0.89 (0.85, 0.94)	Sociodemographic

BMI = body mass index; CKD = chronic kidney disease; CI = confidence interval; CVA = cerebrovascular accident; DBP = diastolic blood pressure; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio; IHD = ischaemic heart disease; MDD = major depressive disorder; NR = not reported; OR = odds ratio; PF = prognostic factor; PTSD = post-traumatic stress disorder; RR = relative risk; SBP = systolic blood pressure

## Diabetes

Seventeen studies investigated the relationship between PTSD and DM, and all estimated the effect of PTSD as an independent predictor of DM (see Table 6). Of these, nine studies were longitudinal (Ebrahimi 2022,<sup>52</sup> Hirai 2022,<sup>55</sup> Roberts 2015,<sup>69</sup> Wolfe 2018,<sup>78</sup> Bergman 2022,<sup>27</sup> Boyko 2010,<sup>43</sup> Jiang 2007,<sup>58</sup> Miller-Archie 2014,<sup>63</sup> and Sommer 2022<sup>73</sup>), six studies were cross-sectional (Nichter 2019,<sup>65</sup> Pietrzak 2011,<sup>36</sup> Pietrzak 2012,<sup>68</sup> Spitzer 2009,<sup>74</sup> Nobles 2016,<sup>66</sup> and Agyemang 2012<sup>39</sup>), one study had a case-control design (Ahmadii 2018<sup>26</sup>), and the design of one study remained unclear due to limited information in the available report (Baumert 2012<sup>41</sup>). Eleven of these studies estimated the effect of PTSD in terms of OR, four as HR, one as RR, and one as APR.

Results from seven longitudinal studies suggest that PTSD is a predictor of DM, with effects ranging between 1.06; 95% CI (0.94, 1.2) and 2.31; 95% CI (1.07, 4.97). Among these, three studies were classified as being at a medium risk of bias. For example, in their longitudinal study, Roberts 2015<sup>69</sup> found in a sample of 4,765 women with PTSD and 44,974 women without PTSD a higher risk of DM among those with the condition. Adjusted HR were 1.3; 95% CI (1.12, 1.5) and 1.33; 95% CI (1.13, 1.56), respectively for those with four or five PTSD symptoms and for those with six or seven PTSD symptoms, according to the DSM-IV, adjusting for race, somatotype at 5 years, parental education, parental and maternal type 2 DM, BMI, lifestyle characteristics, and recent antidepressant use. Similarly, in their military cohort study, which included 1,595 people with and 42,115 people without PTSD, Boyko 2010<sup>43</sup> demonstrated that PTSD, measured with the PCL-S, significantly increases the odds of DM (adjusted OR = 2.24; 95% CI [1.54, 3.26]), adjusted for age, sex, race/ethnicity, education, and BMI. Last, a study by Sommer 2022<sup>73</sup> included 673 force members and veterans with PTSD and 2,268 without PTSD and reported greater odds of DM among those with PTSD, based on DSM-IV criteria, regardless of whether it was remitted (adjusted OR = 2.31; 95% CI [1.07, 4.97]), new onset (adjusted OR = 1.8; 95% CI [1.12, 2.89]), or persistent/recurrent (adjusted OR = 2.25; 95% CI [0.95, 5.32], statistically not significant), adjusted for sociodemographic characteristics, deployment history, military element, and psychiatric conditions.

Three studies assessed as being at a high risk of bias reported an association between PTSD and increased odds or risk of DM. For instance, Hirai 2022<sup>55</sup> found in their study that included 4,170 people with PTSD and 14,364 people without PTSD from Fukushima a higher risk of DM among those with PTSD, although the effect was not statistically significant (adjusted HR = 1.06; 95% CI [0.94, 1.2]). The HR was adjusted for demographic variables, lifestyle characteristics and established DM risk factors. Similarly, Bergman 2022<sup>27</sup> found in a sample of 78,157 veterans, greater odds of developing DM in those with PTSD, based on ICD-9 and ICD-10 codes (adjusted OR = 1.29; 95% CI [1.04, 1.59]). Miller-Archie 2014<sup>63</sup> conducted a longitudinal study with 5,267 9/11 survivors with PTSD and 31,632 survivors without PTSD and reported greater odds of DM among those with the condition, which they measured with the PCL (adjusted OR = 1.28; 95% CI [1.14, 1.44]), adjusting for age, sex, race/ethnicity, educational status at wave 1 of the study, hypertension, high cholesterol, and BMI at wave 3 of the study.

A study by Ebrahimi 2022<sup>52</sup> found that PTSD, based on ICD-9 and ICD-10 codes, was linked with a higher risk of developing DM (HR = 1.53; 95% CI [1.5, 1.56]). This longitudinal study included 132,293 women veterans with PTSD and 265,846 without PTSD and was excluded from the risk of bias assessment due to limited information in the available conference abstract.

Findings from two longitudinal studies associated PTSD with lower risk or odds of DM, although results were non-statistically significant. Wolfe 2018<sup>78</sup> found in 415 veterans that PTSD, based on the Los Angeles Symptom Checklist, was linked with a decreased risk of DM over time (adjusted HR =

0.75; 95% CI [0.47, 1.18]), adjusted for age, education, and race/ethnicity. Similarly, Jiang 2007<sup>58</sup> found in their study with 154 American Indians with PTSD and 2,930 without PTSD smaller odds of DM among those with PTSD based on DSM-IV criteria (adjusted OR = 0.74; 95% CI [0.36, 1.51]), adjusting for three-category mental disorder variables. Both of these studies were judged as being at high risk of bias.

Six cross-sectional studies, all of which were found to present a high risk of bias, explored the association between PTSD and DM. Five of these studies found that PTSD increased the odds, risk or rate of DM, with adjusted OR, RR, and adjusted prevalence ratio (APR) ranging between 1.1; 95% CI (0.86, 1.46) and 1.5; 95% CI (0.7, 3.1). For instance, Spitzer 2009<sup>74</sup> reported increased odds of DM among people with PTSD in their study including 62 adults from the general population with PTSD and 3,109 without PTSD based on DSM-IV criteria (adjusted OR = 1.5; 95% CI (0.7, 3.1)). The analysis was adjusted for demographic characteristics, risk factors, and psychiatric comorbidities. Pietrzak 2011<sup>36</sup> also found that PTSD increased the odds of DM in their cross-sectional studies which included 4,934 US adults with PTSD and 26,716 adults without PTSD, based on DSM-IV criteria (adjusted OR = 1.12; 95% CI [0.94, 1.35], statistically not significant). However, this was not the case when only people with partial PTSD were considered (0.91; 95% CI [0.75, 1.1]), adjusting for total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder. Results from these two studies were statistically non-significant. Similar results were obtained by Pietrzak 2012,<sup>68</sup> who found that PTSD, but not partial PTSD, increased the odds of DM (adjusted OR = 1.1; 95% CI [0.86, 1.46] and 0.9; 95% CI [0.69, 1.16] respectively), in their study with 1,014 older adults with PTSD and 7,519 older adults without PTSD based on DSM-IV criteria. The analysis was also adjusted for total number of event types, PTSD status, sociodemographic characteristics, substance use, and comorbid psychiatric disorders. In their cross-sectional study including 918 people with PTSD and 11,828 people without PTSD, Nobles 2016<sup>66</sup> reported an increase in the risk of developing DM among non-Latino White individuals with PTSD (adjusted RR = 1.16 (0.71, 1.89), statistically not significant) and non-Latino Black individuals with PTSD (adjusted RR = 1.91; 95% CI [1.44, 2.54]), adjusted for age and sex. Last, Agyemang 2012<sup>39</sup> conducted a study with 4,648 asylum seeker adults with PTSD and 100,532 without PTSD and found an increase in the age-adjusted prevalence ratio of DM among those with PTSD, although results were not statistically significant (APR = 1.1; 95% CI [0.85, 1.4]), adjusted for age, world region, length of stay, and obesity.

A study by Nichter 2019<sup>65</sup> which included 100 US veterans with PTSD and 2,632 without PTSD found decreased odds of developing DM among people with PTSD, although results were not statistically significant (adjusted OR = 0.83; 95% CI [0.35, 1.93]), adjusting for demographic and lifetime characteristics, as well as combat status and number of lifetime traumas.

The only case-control study conducted by Ahmadii 2018<sup>26</sup> and judged as being at a medium risk of bias found increased odds of DM in people with PTSD, in a sample of 50 veterans with PTSD and 196 veterans without PTSD based on DSM-IV criteria (adjusted OR = 1.54; 95% CI [0.67, 2.45], statistically not significant), adjusted for demographic characteristics and medical comorbidities and risk factors. Last, a study by Baumert 2012<sup>41</sup> with 2,970 participants with and without PTSD reported significantly increased odds of developing DM in people with PTSD, measured with the Impact of Event scale (adjusted OR = 3.9; 95% CI [1.61, 9.45]), adjusted for sociodemographic characteristics, metabolic risk factors, and psychosomatic complaints. However, the available report is a conference abstract which includes little information regarding the study design, sample size, and other study characteristics, and therefore the risk of bias of the study was not assessed.

Table 6: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for diabetes

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables
Cross-sectional	Agyemang 2012 <sup>39</sup>	Asylum seeker	Women: APR = 1.22 (0.95, 1.56)	APR = 1.1 (0.85, 1.4)	Age, world region, length of stay, obesity
			Men: APR = 1.4 (1.12, 1.76)	APR = 1.34 (1.07, 1.69)	
	Nichter 2019 <sup>65</sup>	Veteran	NR	PTSD only: OR = 0.83 (0.35, 1.93) PTSD/MDD: OR = 0.93 (0.49, 1.78)	Age, sex, education, marital status, employment status, household income, lifetime alcohol use disorder, lifetime nicotine use disorder, lifetime drug use disorder, enlistment status, primary source of healthcare, combat veteran status, number of lifetime traumas
	Nobles 2016 <sup>66</sup>	General	White: RR = 0.82 (0.5, 1.34)	RR = 1.16 (0.71, 1.89)	Age, sex
			Black: RR = 1.52 (1.14, 2.04)	RR = 1.91 (1.44, 2.54)	
	Pietrzak 2011 <sup>36</sup>	General	NR	Partial PTSD: OR = 0.91 (0.75, 1.1) PTSD: OR = 1.12 (0.94, 1.35)	Total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder
	Pietrzak 2012 <sup>68</sup>	General	NR	Partial PTSD: OR = 0.9 (0.69, 1.16) PTSD: OR = 1.1 (0.86, 1.46)	Total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder
Spitzer 2009 <sup>74</sup>	General	NR	OR = 1.5 (0.7, 3.1)	Age, sex, marital status, education, smoking, BMI, blood pressure, depression, alcohol use disorders	
Case-control	Ahmadii 2018 <sup>26</sup>	Veteran	NR	OR = 1.54 (0.67, 2.45)	Age, sex, hypertension, hyperlipidaemia, DM, family history of CHD, and MHD
Longitudinal	Bergman 2022 <sup>27</sup>	Veteran	NR	OR = 1.29 (1.04, 1.59)	NR
	Boyko 2010 <sup>43</sup>	Veteran	NR	OR = 2.24 (1.54, 3.26)	Age, sex, race/ethnicity, education, and BMI
	Ebrahimi 2022 <sup>52</sup>	Veteran	NR	HR = 1.53 (1.5, 1.56)	NR
	Hirai 2022 <sup>55</sup>	Fukushima evacuees	1.16 (1.03, 1.3)	1.06 (0.94, 1.2)	Age, sex, BMI, hypertension, dyslipidaemia, smoking habit, drinking habit, physical activity, evacuation, sleep satisfied, education>=13, change in work situation
	Jiang 2007 <sup>58</sup>	General, American Indian	OR = 1.08 (0.56, 2.09)	OR = 0.74 (0.36, 1.51)	Three-category mental disorder variables were used in the regression models (two dummy indicators, one for former [lifetime but not past year] diagnosis and one for current [past year] diagnosis)
	Miller-Archie 2014 <sup>63</sup>	Disaster survivors	OR = 1.73 (1.56, 1.93)	OR = 1.28 (1.14, 1.44)	Age, sex, race/ethnicity, educational status at wave 1, hypertension, high cholesterol, BMI at wave 3
	Roberts 2015 <sup>69</sup>	Female nurses	Trauma, no PTSD: HR = 1.23 (1.11, 1.35)	HR = 1.2 (1.08, 1.33)	Race, somatotype at 5 years, parental education, parental and maternal type 2 DM, BMI, smoking, physical activity, diet, alcohol intake, recent antidepressant use
Trauma, 1-3 PTSD symptoms: HR = 1.41 (1.24, 1.6)			HR = 1.3 (1.15, 1.48)		

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables
			Trauma, 4-5 PTSD symptoms: HR = 1.52 (1.32, 1.74)	HR = 1.3 (1.12, 1.5)	
			Trauma, 6-7 PTSD symptoms: HR = 1.78 (1.52, 2.07)	HR = 1.33 (1.13, 1.56)	
	Sommer 2022 <sup>73</sup>	Veteran -	New Onset PTSD: OR = 1.36 (0.91, 2.04)	OR = 1.8 (1.12, 2.89)	Age, sex, education, marital status, income, race, deployment history, military element, any other lifetime mental health condition at time 1 (i.e., major depressive episode, any anxiety disorder, alcohol abuse/dependence), and number of types of lifetime traumas
			Persistent/recurrent PTSD: OR = 2.1 (0.96, 4.59)	OR = 2.25 (0.95, 5.32)	
			Remitted PTSD : OR = 2.4 (1.31, 4.4)	OR = 2.31 (1.07, 4.97)	
	Wolfe 2018 <sup>78</sup>	Veteran	NR	HR = 0.75 (0.47, 1.18)	Age, education, and race/ethnicity
Unclear	Baumert 2012 <sup>41</sup>	General	NR	OR = 3.9 (1.61, 9.45)	Sociodemographic characteristics, metabolic risk factors, psychosomatic complaints
APR = adjusted prevalence ratio; BMI = body mass index; CHD = coronary heart disease; CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio; MDD = major depressive disorder; MHD = mental health disorders; NR = not reported; OR = odds ratio; PF = prognostic factor; PTSD = post-traumatic stress disorder; RR = relative risk					

## Fibromyalgia

Five studies evaluated the relationship between PTSD and FMS, four of which estimated the effect of PTSD as an independent predictor, which was as an OR (see Table 4). Only one of the four studies were longitudinal (Lawrence-Wolff 2016<sup>21</sup>), and the other three studies were cross-sectional (Al-Smadi 2021,<sup>40</sup> Dizmang 2022<sup>48</sup> and Nichter 2019<sup>65</sup>). All four studies reported PTSD to be associated with greater odds of developing FMS, with adjusted OR varying between 1.13; 95% CI (0.99, 1.2) and 11; 95% CI (7.3, 16.6).

The longitudinal study by Lawrence-Wolff 2016<sup>21</sup> examined the effect on the odds of FMS post-deployment of PTSD both pre- and post-deployment, with the latter being considerably higher. The cross-sectional study by Dizmang 2022<sup>48</sup> found a significant increase in the odds of FMS among people with PTSD diagnosed using the PCL-S (adjusted OR = 2.56; 95% CI not reported) in a sample of 2,423 active duty-military. The available report of these studies are as a conference abstract, which include little information, and therefore the risk of bias was not assessed. In their cross-sectional study with 288 female refugees, Al-Smadi 2021<sup>40</sup> demonstrated that people with PTSD have greater odds of FMS (adjusted OR = 1.13; 95% CI [0.99, 1.2]). Nichter 2019<sup>65</sup> included 100 veterans with PTSD and 2,632 veterans without PTSD, defined using the PCL-S, and demonstrated that PTSD is associated with a significant increase in the odds of developing FMS (adjusted OR = 5.03; 95% CI [2.63, 9.63]), adjusting for several demographic and lifetime characteristics, as well as combat veteran status and number of lifetime traumas. The fifth study by Amir 1997,<sup>24</sup> which did not report the effect of PTSD, was also cross-sectional and found that 21% of a sample of 29 with PTSD in the general population had FMS, as opposed to a matched control group of 37, none of whom had FMS. These two studies were judged to be at a high risk of bias.

Table 7: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for fibromyalgia

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables
Cross-sectional	Al-Smadi 2021 <sup>40</sup>	Asylum seeker	NR	OR = 1.13 (0.99, 1.2)	NR
	Nichter 2019 <sup>65</sup>	Veteran	NR	PTSD/MDD: OR = 4.26 (2.56, 7.08)	Age, sex, education, marital status, employment status, household income, lifetime alcohol use disorder, lifetime nicotine use disorder, lifetime drug use disorder, enlistment status, primary source of healthcare, combat veteran status, number of lifetime traumas
				PTSD only: OR = 5.03 (2.63, 9.63)	
Dizmang 2022 <sup>48</sup>	Active duty soldiers	NR	OR = 2.56 (NR, NR)	NR	
Longitudinal	Lawrence-Wolff 2016 <sup>21</sup>	General	Pre-deployment: OR = 2.4 (1.63, 3.59)	NR	
			Post-deployment: OR = 11 (7.3, 16.6)		

CI = confidence interval; MDD = major depressive disorder; NR = not reported; OR = odds ratio; PF = prognostic factor; PTSD = post-traumatic stress disorder

## Hypertension

Eighteen studies evaluated the relationship between PTSD and FMS, 16 of which evaluated PTSD as an independent predictor for hypertension (see Table 8).<sup>26, 33, 36, 45, 52, 56, 57, 60-62, 64, 66-68, 76, 78</sup>

In the only case-control study, Ahmadii 2018<sup>26</sup> found in 50 veterans with PTSD and 196 without PTSD higher odds of hypertension in those with PTSD measured with DSM-IV compared to those without PTSD (adjusted OR = 1.69; 95% CI [0.91, 6.36]). The case-control study by Ahmadii 2018<sup>26</sup> was judged to be at a medium risk of bias.

Findings from five cross-sectional studies<sup>33, 36, 66, 68, 76</sup> suggest that PTSD (diagnosed with various scales/criteria) is associated with the higher risk of developing hypertension after adjusting for various comorbidities, socioeconomic, behavioural, demographic and other factors. Only one study, by Bullman 2018<sup>39</sup> in Vietnam veterans diagnosed with PTSD, found lower odds of hypertension in 2,874 veterans with PTSD (diagnosed with DSM-III/III-R/IV) compared to 8,537 without PTSD (adjusted OR = 0.71; 95% CI [0.63, 0.8]). All studies judged to be at a medium risk of bias.

Gill 2009<sup>33</sup> found higher odds of hypertension in those with a lifetime diagnosis of PTSD measured with DSM-IV compared to those without PTSD (adjusted for demographics, current depression, smoking: OR = 2.03; 95% CI [1.27, 4.82]).

Nobles 2016<sup>66</sup> found that PTSD (diagnosed with DSM-IV) was associated with a significantly greater risk of hypertension among both Black and White participants (RR = 1.41; 95% CI [1.21, 1.65] and RR = 1.33; 95% CI [1.09, 1.63] respectively).

Pietrzak 2011<sup>36</sup> in a nationally representative sample of US adults found that full and partial PTSD (diagnosed with DSM-IV) were associated with higher odds of hypertension (although statistically not significant) (adjusted OR = 1.11; 95% CI [0.97, 1.28]; OR = 1.13 [0.97, 1.31] respectively) compared to those who reported experiencing a traumatic event but had neither full nor partial PTSD.

Pietrzak 2012<sup>68</sup> in a large sample of US adults aged 60 and older experiencing mixed trauma found that partial PTSD (diagnosed with DSM-IV) was associated with higher odds of hypertension (although statistically not significant) (adjusted OR = 1.2; 95% CI [0.95, 1.51]; and full PTSD (statistically significant; adjusted OR = 1.3; 95% CI [1.03, 1.70]) compared to controls i.e., those who reported experiencing a traumatic event but had neither full nor partial PTSD.

Tsai 2017<sup>76</sup> found that those with PTSD (unspecified diagnostic criteria) had (statistically significant) higher odds of hypertension (adjusted for sociodemographic factors OR = 1.06; 99% CI [1.05, 1.08]).

Findings from nine longitudinal studies<sup>45, 52, 56, 57, 60-62, 64, 67, 78</sup> suggest that PTSD is associated with the higher risk of developing hypertension after adjusting for various comorbidities, socioeconomic, behavioural, demographic, ethnic and other factors. Six studies were judged to be at a medium risk of bias; and four were at a high risk of bias; and one was reported as an abstract (hence no risk of bias assessments).

Ebrahimi 2022<sup>52</sup> in 398,139 women veterans found that PTSD (measured with ICD-9, ICD-10) was associated with an increased risk of hypertension (HR = 1.76; 95% CI [1.74, 1.79]) compared with matched controls.

Howard 2020<sup>56</sup> in 3,846 service members found that the risk of hypertension increased significantly with chronicity of PTSD (1–15 diagnoses with PCL-C: adjusted HR = 1.85; 95% CI [1.52, 2.25]; and >15 diagnoses adjusted HR 2.14; 95% CI [1.71, 2.68]) compared to those without PTSD.

Howard 2020<sup>57</sup> in 38,734 service members found significantly higher odds of hypertension in 1,197 veterans with PTSD compared to those without PTSD (adjusted OR = 1.54; 95% CI [1.26, 1.87]).

Kang 2006<sup>60</sup> in former prisoners of World War II (POW) found significantly higher odds of hypertension in 3,254 POW with PTSD compared to those POW without PTSD (adjusted OR = 1.25; 95% CI [1.16, 1.35]).

Krantz 2024<sup>61</sup> in predominantly young military population found significantly higher odds of hypertension in 2,201 active-duty soldiers with PTSD (diagnosed with ICD-9, ICD-10) compared to those (n=47,455) without PTSD (adjusted OR = 1.9; 95% CI [1.81, 1.99]).

Mendlowicz 2023<sup>62</sup> in previously normotensive individuals in a population living in the stressful environment of the urban slums found significantly higher risk of hypertension in 47 individuals with PTSD (PCL-IV-TR criteria) compared to those (n=273) without PTSD (adjusted HR = 1.94; 95% CI [1.11, 3.4]).

Nash 2019<sup>64</sup> in post-9/11 active-duty military women giving birth to their first child between 2004 and 2008 found significantly higher risk of hypertension in 809 individuals with PTSD (ICD-9, ICD-10 criteria) compared to those (n=33,367) without PTSD (adjusted HR = 1.06; 95% CI [0.85, 1.31]).

O'Toole 2008<sup>67</sup> in 1,000 male Australian Vietnam War veterans found significantly higher odds of hypertension in veterans with PTSD (DSM III criteria) (adjusted OR = 1.86; 95% CI [1.1, 3.15]).

Wolfe 2018<sup>78</sup> in 415 veterans found significantly higher risk of hypertension in young veterans with PTSD (diagnosed with Los Angeles Symptom Checklist) (adjusted HR = 1.42; 95% CI [1.0, 2.01]).

The two studies that did not report the effect of PTSD as prognostic factor were both cross-sectional, by Moazen-Zadeh 2016<sup>22</sup> in police employees, and Stevelink 2020 in veterans.<sup>23</sup> The former found 22% of 50 with PTSD versus 6% of 50 without PTSD, and the latter 7.06% of 1,474 with PTSD versus 5.96% of 36,266 without PTSD respectively. Both studies were judged to be of high risk of bias.

Table 8: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for hypertension

Study design	Study ID	Population	PF unadjusted (95% CI)	PF adjusted (95% CI)	Regression independent variables
Case-control	Ahmadii 2018 <sup>26</sup>	General	NR	OR = 1.69 (0.91, 6.36)	Age, sex, hypertension, hyperlipidaemia, DM, family history of CHD, and MHD
Cross-sectional	Bullman 2018 <sup>45</sup>	Veteran	NR	OR = 0.71 (0.63, 0.8)	Age at AOR exam, race, sex, branch of service.
	Gill 2009 <sup>33</sup>	General	OR = 3.6 (1.8, 6.2)	OR = 2.03 (1.27, 4.82)	Demographics, current depression, smoking
	Nobles 2016 <sup>66</sup>	General	White: RR = 0.98 (0.8, 1.21)	RR = 1.33* (1.09, 1.63)	Age, sex
			Black: RR = 1.15 (0.98, 1.35)	RR = 1.41** (1.21, 1.65)	
	Pietrzak 2011 <sup>36</sup>	General	NR	PTSD: OR = 1.11 (0.97, 1.28)	Total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder
				Partial PTSD: OR = 1.13 (0.97, 1.31)	
	Pietrzak 2012 <sup>68</sup>	General	NR	PTSD: OR = 1.2 (0.95, 1.51)	Total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder
Partial PTSD: OR = 1.3 (1.03, 1.7)					
Tsai 2017 <sup>76</sup>	General	NR	OR = 1.06 (1.05, 1.08) <sup>§</sup>	Sociodemographic factors	
Longitudinal	Ebrahimi 2022 <sup>52</sup>	Veteran	NR	HR = 1.76 (1.74, 1.79)	NR
	Howard 2018 <sup>56</sup>	Veteran	1-15 PTSD diagnoses: <sup>§§</sup> HR = 1.77 (1.46, 2.14)	HR = 1.85 (1.52, 2.25)	Age, sex, race, injury severity score, heart rate, mean arterial pressure, presence of burn injury, presence of acute kidney injury
			>15 PTSD diagnoses: <sup>§§§</sup> HR = 2.29 (1.85, 2.84)		
	Howard 2020 <sup>57</sup>	Veteran	OR = 1.89 (1.61, 2.2)	OR = 1.54 (1.26, 1.87)	Demographic, mental health, behavioural, and social support factors
	Kang 2006 <sup>60</sup>	Veteran	NR	OR = 1.25 (1.16, 1.35)	NR
	Krantz 2024 <sup>61</sup>	Active-duty soldiers	OR = 3 (2.86, 3.12)	OR = 1.9 (1.81, 1.99)	Medical risk factors, behavioural risk factors, depression, sleep disorders, sociodemographic/service-related variables
	Mendlowicz 2023 <sup>62</sup>	General	NR	HR = 1.94 (1.11, 3.4)	BMI, antidepressant use, age, ethnicity, physical activity level, smoking status, alcohol consumption, DM, positive family history, depression
	Nash 2019 <sup>64</sup>	9/11 related	NR	HR = 1.06 (0.85, 1.31)	Maternal age at birth (18-24 years, 25-29, 30+), race (White, Black, Hispanic, other), marital status at birth (married, single/never married, other), pay grade (enlisted or officer), and maternal medical conditions including the presence of pre-gestational diabetes (ICD-9-CM diagnosis codes) in the maternal birth hospitalisation record
	O'Toole 2008 <sup>67</sup>	Veteran	NR	OR = 1.86 (1.1, 3.15)	Demographics, socioeconomic status, health risk factors, work fitness status
Wolfe 2018 <sup>78</sup>	Veteran	NR	HR = 1.42 (1, 2.01)	Age, education, and race/ethnicity	

AOR = Agent Orange Registry; BMI = body mass index; CHD = coronary heart disease; CI = confidence intervals; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio; ICD-9-CM = International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; MHD = mental health disorders; NR = not reported; OR = odds ratio; PF = prognostic factor; PTSD = post-traumatic stress disorder; RR = risk ratio

\* estimate for non-Latino White  
\*\* estimate for non-Latino Black  
\$ 99% CIs were cited  
\$\$ estimate for those with 1-15 diagnoses of PTSD  
\$\$\$ estimate for those with >15 diagnoses of PTSD

## Ischaemic heart disease

Sixteen studies evaluated the relationship between PTSD and IHD, all of which estimated the effect of PTSD as an independent predictor for IHD.<sup>25, 26, 29, 33, 34, 37, 38, 44, 49-51, 59, 65, 66, 76, 77</sup>

Findings from two case-control studies<sup>26, 34</sup> suggest that PTSD is a strong predictor of IHD. Both studies were judged to be at a high risk of bias.

Kim 2022<sup>34</sup> reported higher risk of CAD in those with PTSD (n=53,749) (ICD-9, ICD-10 criteria) compared to those without PTSD (n=161,247) (adjusted HR = 1.11; 95% CI [1.04, 1.17]).

Ahmadii 2018<sup>26</sup> found in 50 veterans with PTSD and 196 without PTSD higher odds of IHD in those with PTSD measured with DSM-IV compared to those without PTSD (adjusted OR = 5.1; 95% CI [2.5, 8.8]).

Findings from six cross-sectional studies<sup>33, 38, 50, 65, 66, 76</sup> suggest that PTSD (diagnosed with various scales/criteria) is associated with the higher risk of developing IHD after adjusting for various comorbidities, socioeconomic, behavioural, demographic and other factors. All five studies were judged to be at a medium risk of bias; and one was reported as an abstract (hence no risk of bias assessments).

Ebrahimi 2020<sup>50</sup> found in a large sample of women veterans (n=835,197) that those with PTSD (n=151,144) diagnosed with ICD-9, ICD-10 were at a higher risk of IHD (CAD, unstable angina, MI) (adjusted for age, IHD risk factors, obesity, chronic kidney disease (CKD), psychiatric disorders, alcohol and illicit drug dependence: (HRs [range] 1.21 to 1.95; 95% CI were not reported) compared to those without PTSD (n=684,053).

Gill 2009<sup>33</sup> in a low-income urban healthcare-seeking sample of women with mixed type of trauma reported higher odds of CAD in those with a lifetime diagnosis of PTSD measured with DSM-IV compared to those without PTSD (adjusted for demographics, current depression, smoking: OR = 2.29; 95% CI [1.06, 4.15]).

Nichter 2019<sup>65</sup> in US veterans (n=2,732) reported no associations between IHD and PTSD (n=100) compared to those without PTSD (diagnosed with PCL-S) or major depressive disorder (MDD) (n=2,632) (adjusted OR = 1.0; 95% CI [0.41, 2.42]).

Nobles 2016<sup>66</sup> using data from National Survey of American Life (NSAL) and National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) reported that PTSD (diagnosed with DSM-IV) was associated with a significantly greater risk of heart disease among both Black and White participants (RR = 2.4; 95% CI [1.51, 3.8] and RR = 3.28; 95% CI [2.35, 4.58] respectively).

Tsai 2017<sup>76</sup> reported that those with PTSD (unspecified diagnostic criteria) were at slightly higher odds of developing coronary heart disease (CHD) (statistically not significant) (adjusted for sociodemographic factors OR = 1.04; 99% CI [1.0, 1.07]).

Walczevska 2011<sup>38</sup> found that those who experienced deportation to Siberia in their childhood with PTSD (n=80) (DSM-IV diagnostic criteria) were at (statistically significant) higher odds of developing CHD (adjusted OR = 3.8 [1.62, 8.94]) compared to those without PTSD (n=80).

Findings from eight longitudinal studies<sup>25, 29, 37, 44, 49, 51, 59, 77</sup> are rather consistent, and suggest that PTSD is a strong predictor of IHD. All five were judged to be at a medium risk of bias; and three were reported as abstracts (hence no risk of bias assessments).

Ahmadi 2014<sup>25</sup> found higher risk of IHD in 50 veterans with PTSD compared to 196 without PTSD (adjusted RR = 1.56; 95% CI [1.34, 3.14]).

Brackbill 2014<sup>44</sup> in the 9/11 terrorist attack survivors found higher odds of IHD in 1,586 individuals with PTSD (diagnosed with the PCL) compared to 12,124 without PTSD (adjusted OR = 2.4; 95% CI [1.8, 3.2]).

Crum-Cianflone 2014<sup>29</sup> found lower odds of CHD in 3,331 veterans with PTSD (diagnosed with PCL-S) compared to 56,694 without PTSD (adjusted OR = 0.49; 95% CI [0.16, 1.53]).

Ebrahimi 2020<sup>49</sup> found higher risk of IHD in 129,510 women veterans with PTSD (diagnosed with ICD-9, ICD-10) compared to 259,020 without PTSD (adjusted HR = 1.15; 95% CI [1.1, 1.19]).

Ebrahimi 2021<sup>51</sup> found higher risk of IHD in 132,923 women veterans with PTSD (diagnosed with ICD-9, ICD-10) compared to 265,846 without PTSD (unadjusted HR = 1.44; 95% CI [1.38, 1.5]).

Jordan 2011<sup>59</sup> found higher risk of IHD in 5,147 WTC attack survivors with PTSD (diagnosed with the PCL) compared to 34,177 without PTSD (adjusted HR = 1.62; 95% CI [1.34, 1.96] for males and HR = 1.68; 95% CI [1.33, 2.12] for females).

Vaccarino 2011<sup>37</sup> found higher risk of CHD in 220 Vietnam War veterans (monozygotic and dizygotic middle-aged male twins) with PTSD compared to 320 without PTSD (adjusted for demographic and behavioural factors RR = 1.9; 95% not reported).

Vaccarino 2013<sup>77</sup> found higher odds of CHD in 137 Vietnam War veterans with PTSD compared to 425 without PTSD (adjusted for age, education, and family income OR = 2.5; 95% CI [1.5, 4.4]).

#### *Specific forms of IHD (angina, MI and HF)*

The results for outcomes in the form of specific types of IHD are shown in Appendix 4. They are reported in two of the studies that also report IHD (Tsai 2017<sup>76</sup> and Nichter 2019<sup>65</sup>), as well as eight other studies (Spitzer 2009,<sup>74</sup> Beristianos 2016,<sup>42</sup> Roy 2015,<sup>71</sup> Derbas 2020,<sup>47</sup> Kang 2006,<sup>60</sup> Pietrzak 2011,<sup>36</sup> Pietrzak 2012,<sup>68</sup> and Niyas 2024<sup>35</sup>). As with IHD, they generally show a higher rate or odds of the outcome with PTSD with a range from 1.1; 95% CI (0.4, 3.5) to 5.6 (5.47, 5.72) for the OR of MI in two cross-sectional studies. The one exception was in a study of inpatients by Niyas 2024<sup>35</sup> that showed a significantly reduced odds of ST elevated MI (STEMI) or non-ST elevated MI (NSTEMI).

Table 9: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for IHD

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables
Case-control	Ahmadii 2018 <sup>26</sup>	Veteran	NR	OR = 5.1 (2.5, 8.8) <sup>s</sup> OR = 7.5 (2.3,15.2) <sup>\$\$</sup>	Age, sex, hypertension, hyperlipidaemia, DM, family history of CHD, and MHD
	Kim 2022 <sup>34</sup>	General	1.2 (1.14, 1.27)	HR = 1.11 (1.04, 1.17)	BMI, SBP, DBP, total cholesterol, fasting glucose, psychotic disorder, manic episodes/bipolar disorders, depressive symptoms/disorders and anxiety related disorders, current smoking status, current alcohol consumption status, monthly insurance premium
Cross-sectional	Ebrahimi 2020 <sup>50</sup>	Veteran	1.2 (NR, NR)	HR = 1.21 (NR, NR)	Psychiatric, alcohol and illicit drug dependence
			NR	HR = 1.48 (NR, NR)	Female specific risk factors, obesity and CKD
				HR = 1.59 (NR, NR)	IHD risk factors
				HR = 1.95 (NR, NR)	Age
	Gill 2009 <sup>33</sup>	General	3.1 (1.2,5.3)	OR = 2.29 (1.06, 4.15)	Demographics, current depression, smoking
	Nichter 2019 <sup>65</sup>	Veteran	NR	OR = 1 (0.41, 2.42)	Age, sex, education, marital status, employment status, household income, lifetime alcohol use disorder, lifetime nicotine use disorder, lifetime drug use disorder, enlistment status, primary source of healthcare, combat veteran status, number of lifetime traumas
	Nobles 2016 <sup>66</sup>	General	White: 1.25 (0.78, 2.01)	RR = 2.4 (1.51, 3.8)	Age, sex
			Black: 2.07 (1.48, 2.91)	RR=3.28 (2.35, 4.58)	Age, sex
Tsai 2017 <sup>76</sup>	General	NR	OR = 1.04 (1, 1.07) <sup>#</sup>	Sociodemographic factors	
Walczevska 2011 <sup>38</sup>	Deportees	NR	OR = 3.8 (1.62, 8.94)	Age, prior hypertension, PWV, and PTSD	
Longitudinal	Ahmadi 2014 <sup>25</sup>	General	NR	RR = 1.56 (1.34, 3.14)	Impaired coronary distensibility index
	Brackbill 2014 <sup>44</sup>	9/11-related	NR	OR = 2.4 (1.8, 3.2)	Sex, age, educational level, race/ethnicity, smoking, history of hypertension
	Crum-Cianflone 2014 <sup>29</sup>	Veteran	NR	OR = 0.49 (0.16, 1.53)	Deployment experiences and PTSD and the additional covariates including sex, birth year, race, education, marital status, pay grade, component and service branch, body mass index, smoking, drinking, physical and strength activity, time between baseline and follow-up surveys, DM, hypertension, anxiety, and depression
	Ebrahimi 2020 <sup>49</sup>	Veteran	NR	HR = 1.15 (1.1, 1.19)	NR
	Ebrahimi 2021 <sup>51</sup>	Veteran	HR = 1.44 (1.38, 1.5)	NR	NR
	Jordan 2011 <sup>59</sup>	9/11 terrorists attacks related	NR	Men: HR = 1.62 (1.34, 1.96)	Age, race/ethnicity, education, marital status, smoking, hypertension, and diabetes
				Women: HR = 1.68 (1.33, 2.12)	Age, race/ethnicity, education, marital status, smoking, hypertension, and diabetes

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables
	Vaccarino 2011 <sup>37</sup>	Veteran	NR	RR = 1.9 (NR, NR)	Demographic and behavioural factors
	Vaccarino 2013 <sup>77</sup>	Veteran	OR = 3 (1.7, 5.1)	OR = 2.5 (1.5, 4.4)	Age, education, and family income

BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; CHD = coronary heart disease; CI = confidence intervals; CKD = chronic kidney disease; DBP = diastolic blood pressure; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio; ICD-9-CM = International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; IHD = ischaemic heart disease; MHD = mental health disorders; NR = not reported; OR = odds ratio; PF = prognostic factor; PTSD = post-traumatic stress disorder; PWV = pulse wave velocity; RR = risk ratio; SBP = systolic blood pressure  
<sup>s</sup> estimate for impaired Coronary Distensibility Index and nonobstructive CAD  
<sup>ss</sup> estimate for impaired Coronary Distensibility Index and obstructive CAD  
<sup>#</sup> 99% CIs were cited

## Psoriasis

One longitudinal study evaluated the relationship between PTSD and psoriasis: it also estimated the effect of PTSD as an independent predictor for psoriasis.<sup>30</sup>

Dai 2021<sup>30</sup> reported higher risk of psoriasis in those with PTSD (n=9,801) (diagnosed with ICD-9, ICD-10 criteria) compared to those without PTSD (n=39,204) (adjusted HR = 3.81; 95% CI [1.9, 7.67]). This study was judged to be at a medium risk of bias.

Table 10: Studies evaluating PTSD as an independent predictor for psoriasis

Study design	Study ID	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variables
Longitudinal	Dai 2021 <sup>30</sup>	General	HR = 5.37 (2.75, 10.48)	HR=3.81 (1.9, 7.67)	Age, sex, monthly premium, residence, Charlson Comorbidity index scores, and annual outpatient visit
CI = confidence intervals; HR = hazard ratio; PF = prognostic factor; PTSD = post-traumatic stress disorder					

## Meta-analyses

The results of OR and HR analyses are shown below. For completeness, those on the log scale are presented in Appendix 5. Note that meta-analysis was not performed for COPD, fibromyalgia or psoriasis because there were no studies for the former and only one longitudinal study each for the latter two outcomes.

### Hypertension

#### Odds Ratio Analysis

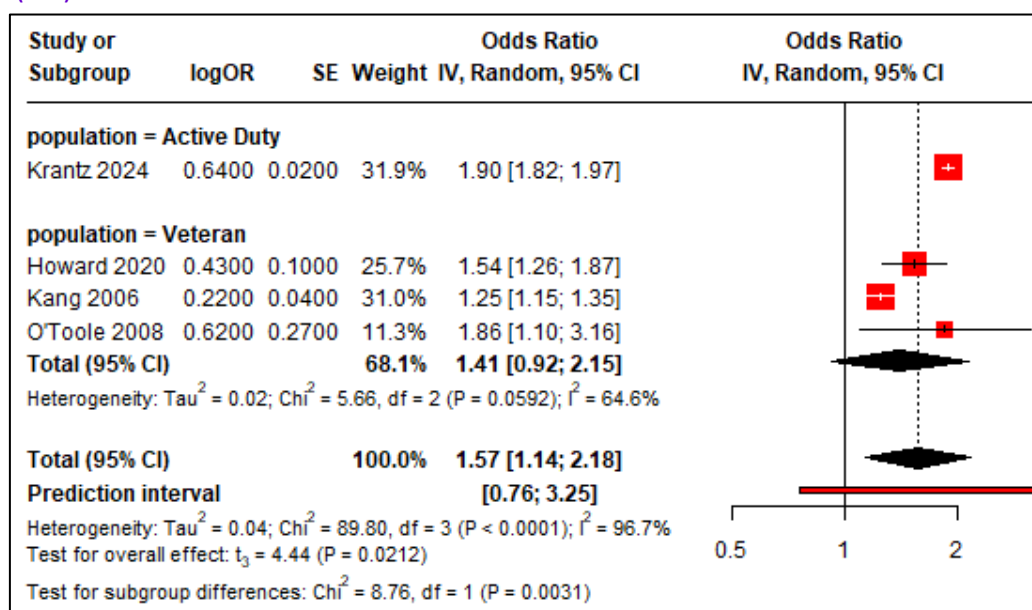
Back-transformed estimates using metagen (metafor) (Figure 2) yielded a pooled OR = 1.57 (95% CI: 1.14–2.18), corresponding to 57% increased odds of hypertension in PTSD. Heterogeneity remained high ( $\tau^2 = 0.039$ ,  $I^2 = 96.7\%$ , 95% CI: 93.9–98.2%). This finding was statistically significant ( $t(3) = 4.44$ ,  $p = 0.0212$ ), suggesting an association between PTSD and elevated hypertension risk.

Effect sizes differed significantly between populations ( $Q = 8.76$ ,  $p = 0.003$ ):

- **Active Duty:** OR = 1.90 (95% CI: 1.82–1.97;  $k = 1$ ).
- **Veteran:** OR = 1.41 (95% CI: 0.92–2.15;  $k = 3$ ;  $\tau^2 = 0.019$ ,  $I^2 = 64.6\%$ ).

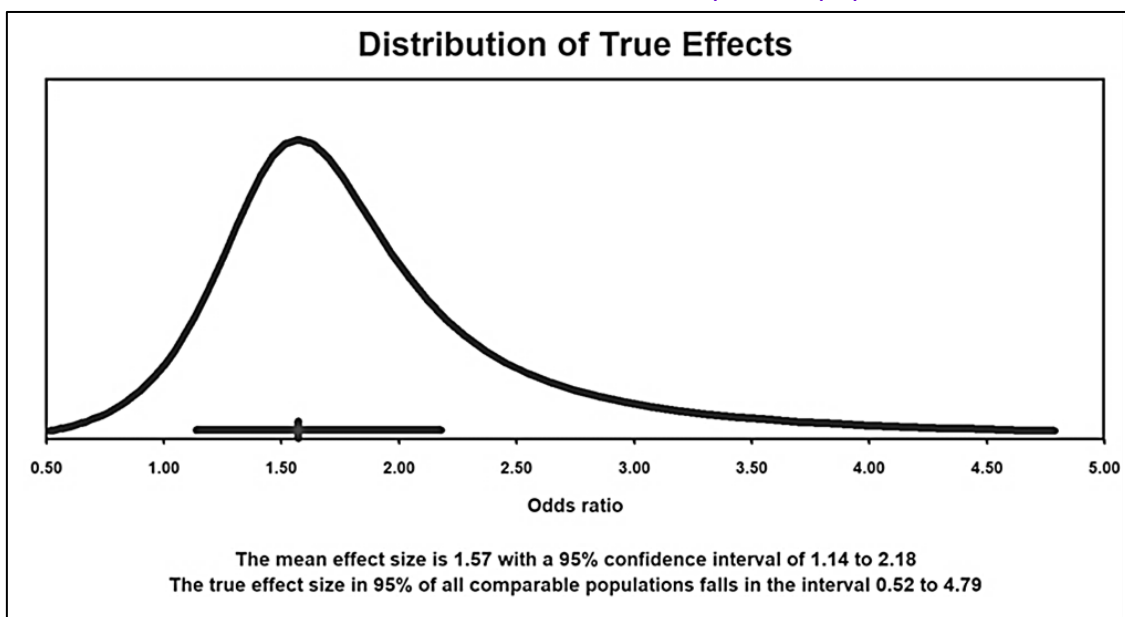
Residual heterogeneity was marginally non-significant ( $QE = 5.66$ ,  $p = 0.059$ ).

Figure 2: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (OR).



The 95% prediction interval ranged from OR = 0.76 to 3.25, suggesting substantial variability in the true effects across studies. Prediction intervals were also calculated using a t-distribution calculation generally considered more appropriate when  $k < 10$ , providing a more conservative and appropriate PI given the small number of studies, see Figure 3.

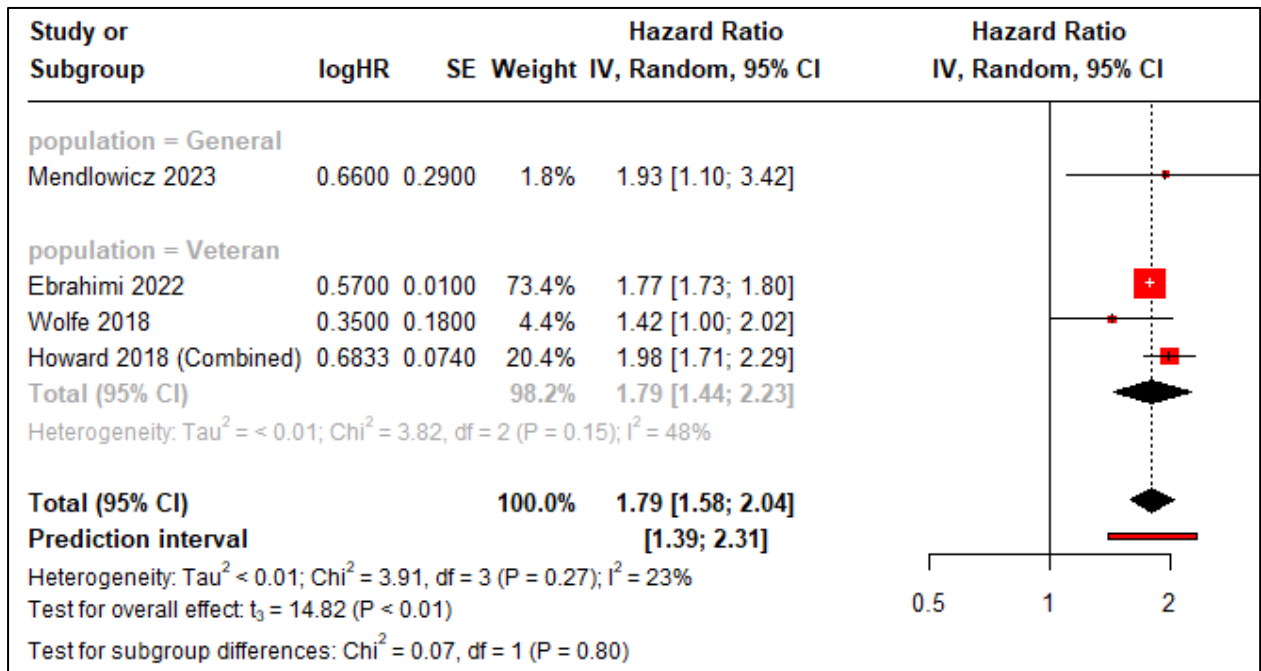
Figure 3: Distribution of True effects (OR) for PTSD and Hypertension presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations.



#### *Hazard Ratio Analysis*

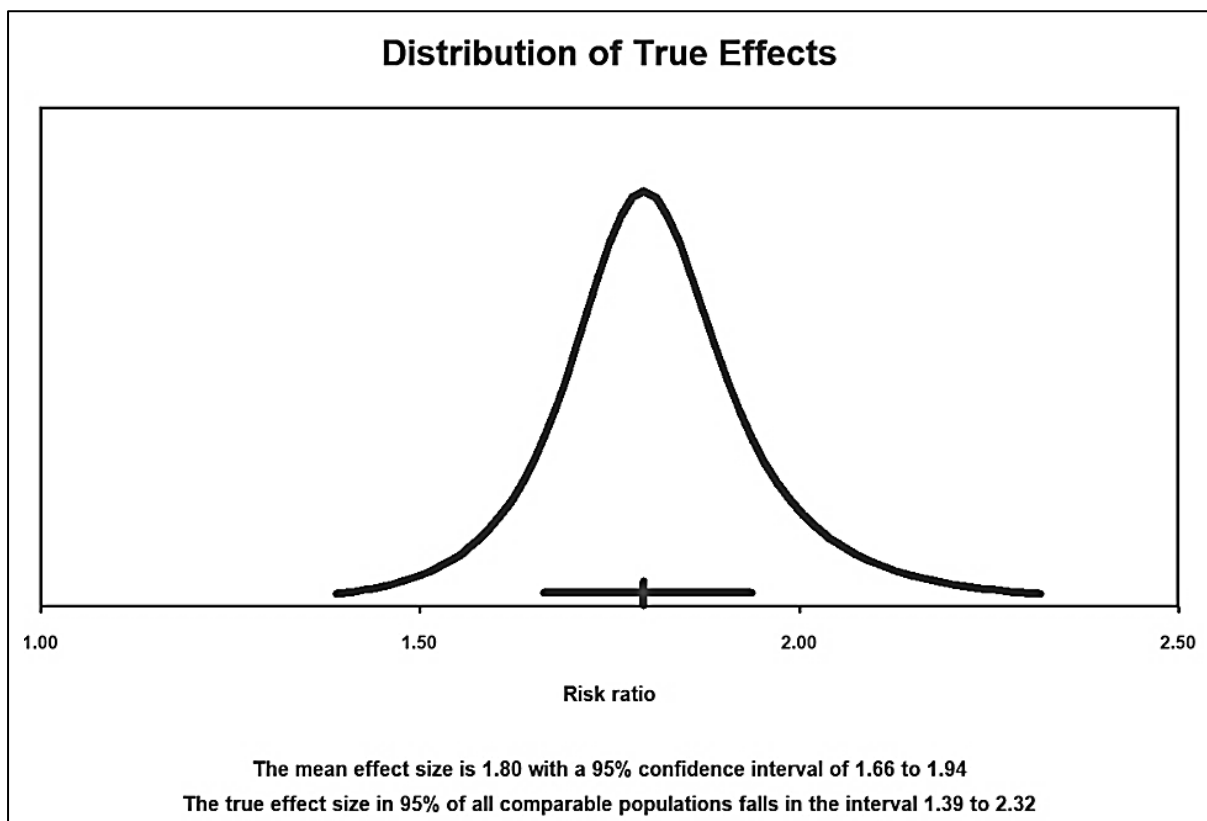
To address dependency in Howard (2018), we first combined PTSD severity subgroups using fixed-effects meta-analysis (HR = 1.98, 95% CI: 1.71–2.29). Back-transformed estimates using a random-effects model (Figure 4) yielded a pooled HR = 1.79 (95% CI: 1.58–2.04), corresponding to a 79% increased hazard. Heterogeneity was low to moderate ( $\tau^2 < 0.01$ ,  $I^2 = 23\%$ ), and the overall effect was statistically significant ( $t(3) = 14.82$ ,  $p < 0.01$ ), indicating a robust association. Effect sizes did not differ significantly between populations ( $Q = 0.07$ ,  $p = 0.80$ ).

Figure 4: Forest plot of hazard ratios (HRs) for PTSD and hypertension, stratified by population type.



The 95% prediction interval ranged from HR = 1.39 to 2.31, suggesting a consistent positive effect across studies. Prediction intervals were also calculated using a t-distribution, providing a conservative estimate given the limited number of studies ( $k = 4$ ) (figure 5).

Figure 5: Distribution of True effects (HR) for PTSD and Hypertension presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations.

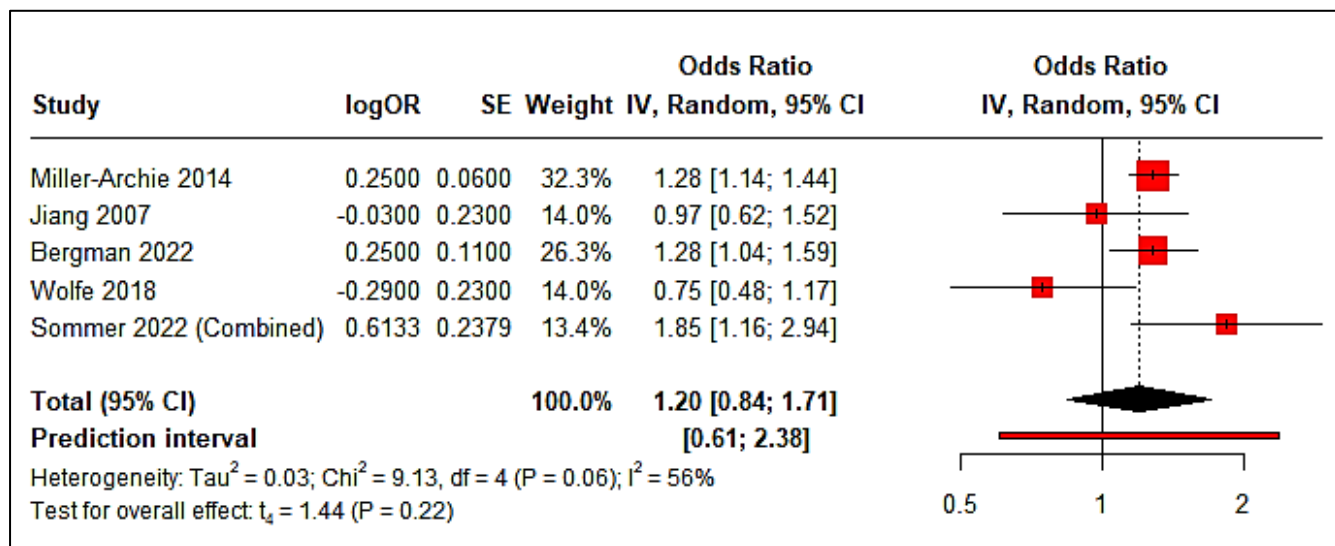


## Diabetes

### Odds Ratio Analysis

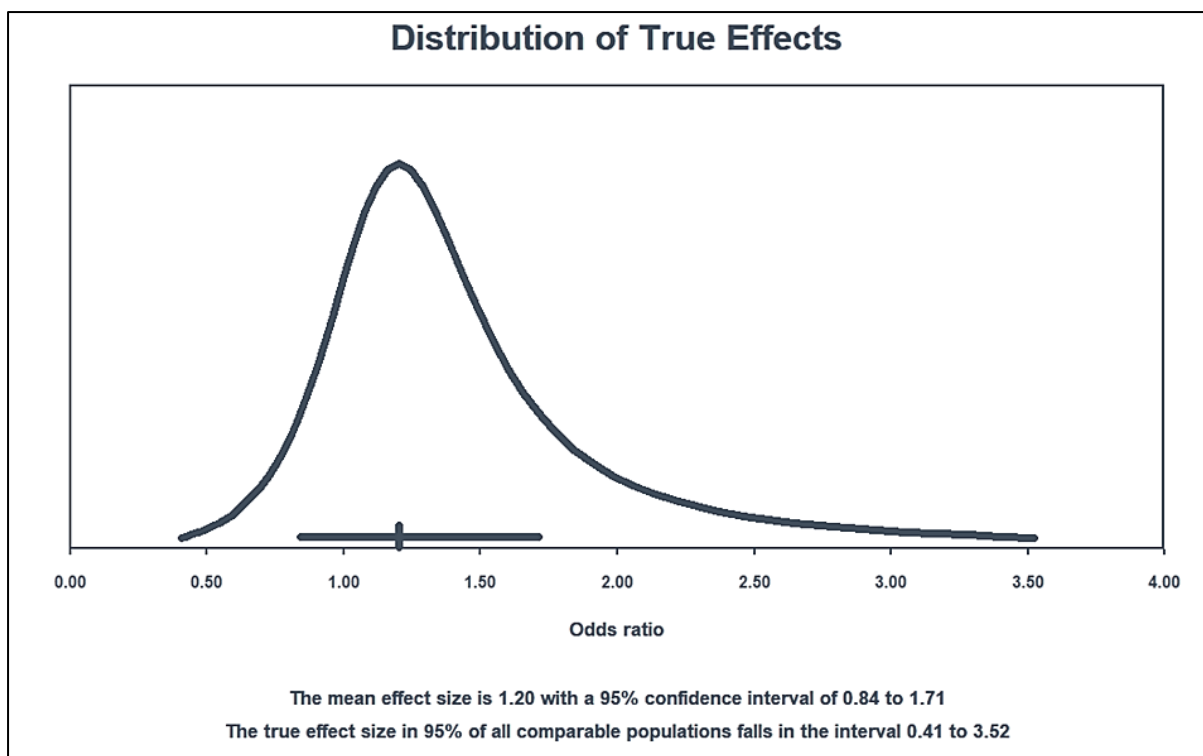
Back-transformed estimates using a random-effects model (Figure 6) yielded a pooled OR = 1.20 (95% CI: 0.84–1.71), indicating a non-significant 20% increased odds of diabetes mellitus in individuals with PTSD. Heterogeneity was moderate ( $\tau^2 = 0.03$ ,  $I^2 = 56\%$ ), suggesting variability across studies. The overall effect was not statistically significant ( $t(4) = 1.44$ ,  $p = 0.22$ ).

Figure 6: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (OR).



The 95% prediction interval ranged from OR = 0.61 to 2.38, suggesting considerable uncertainty regarding the true effect size across different populations. Prediction intervals were also calculated using a t-distribution, providing a conservative estimate given the small number of studies ( $k = 5$ ) (Figure 7).

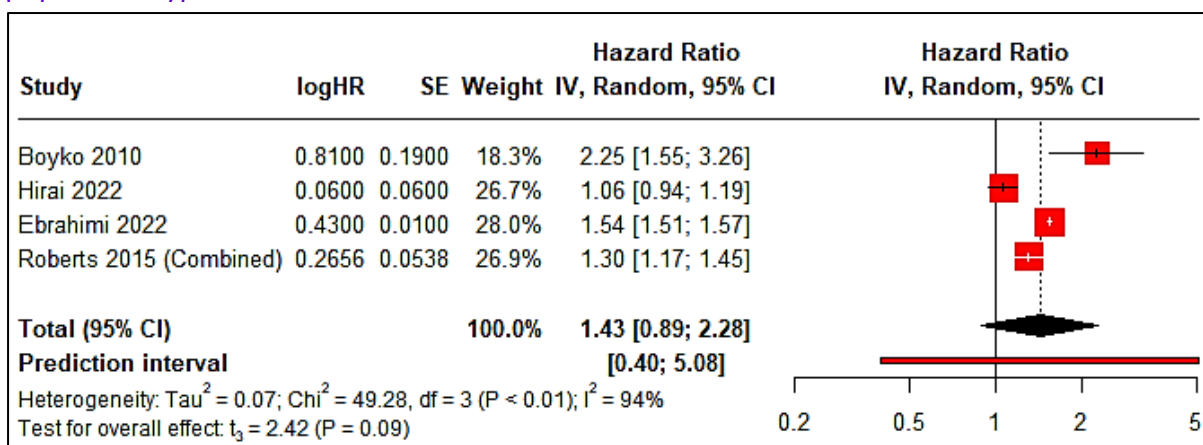
Figure 7: Distribution of True effects (OR) for PTSD and DM presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations.



### Hazard Ratio Analysis

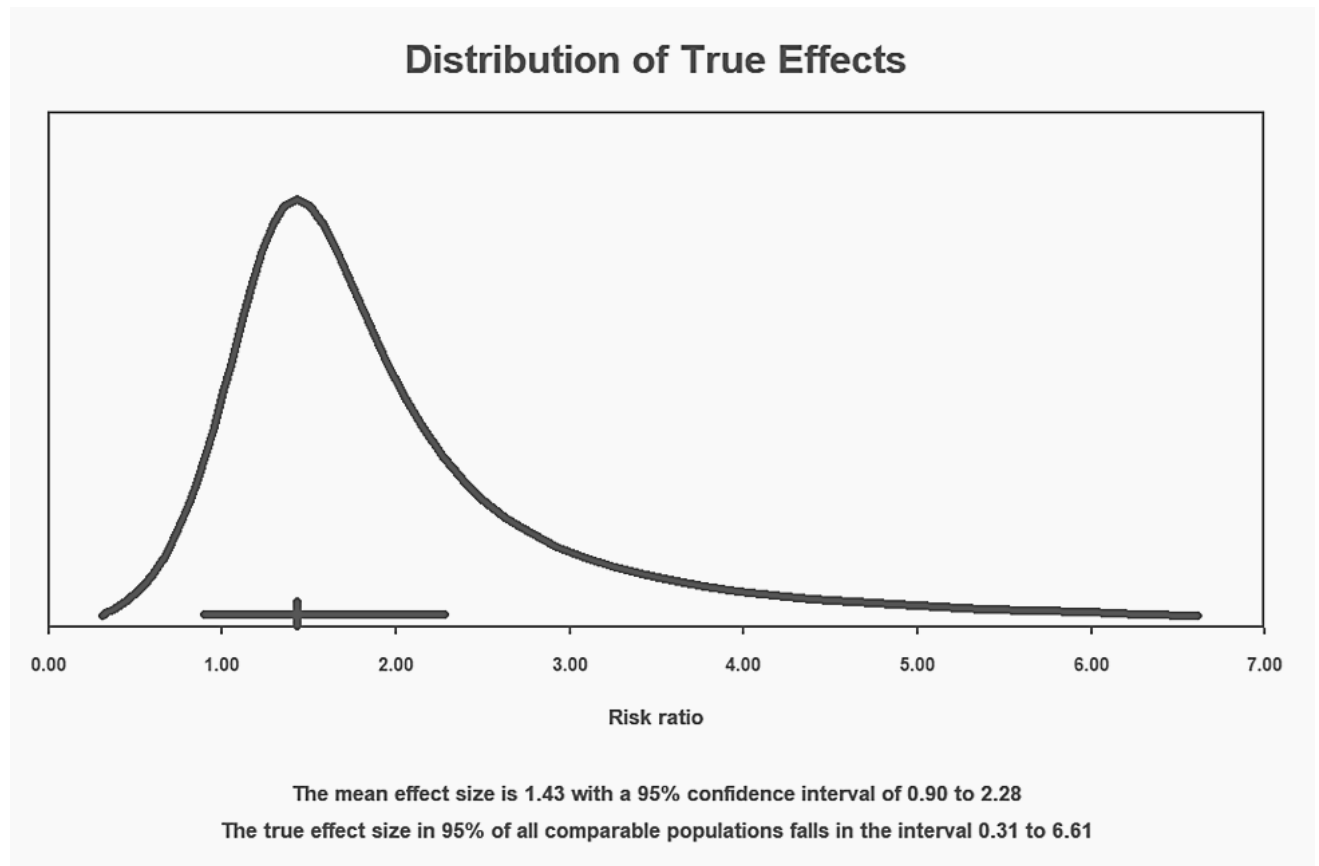
The random-effects meta-analysis of the log hazard ratios (HR) from four studies (Figure 8) yielded a pooled hazard ratio (HR) of 1.43 (95% CI: 0.89–2.28), indicating a non-significant 43% increased hazard of diabetes mellitus in individuals with the condition, ( $t(3) = 2.42$ ,  $p = 0.09$ ). The heterogeneity across studies was high ( $\tau^2 = 0.0680$ ,  $I^2 = 93.9\%$ ), suggesting substantial variability between studies.

Figure 8: Forest plot of hazard ratios (HRs) for PTSD and Diabetes mellitus, stratified by population type.



The 95% prediction interval ranged from HR = 0.40 to 5.08, reflecting considerable uncertainty regarding the true effect size across different populations. The wide prediction interval is indicative of the high heterogeneity between the studies, and the small number of studies included ( $k = 4$ ) in the analysis. Prediction intervals were also calculated using a t-distribution, providing a conservative estimate given the small number of studies ( $k = 4$ ) (Figure 9).

Figure 9: Distribution of True effects (HR) for PTSD and DM presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations.

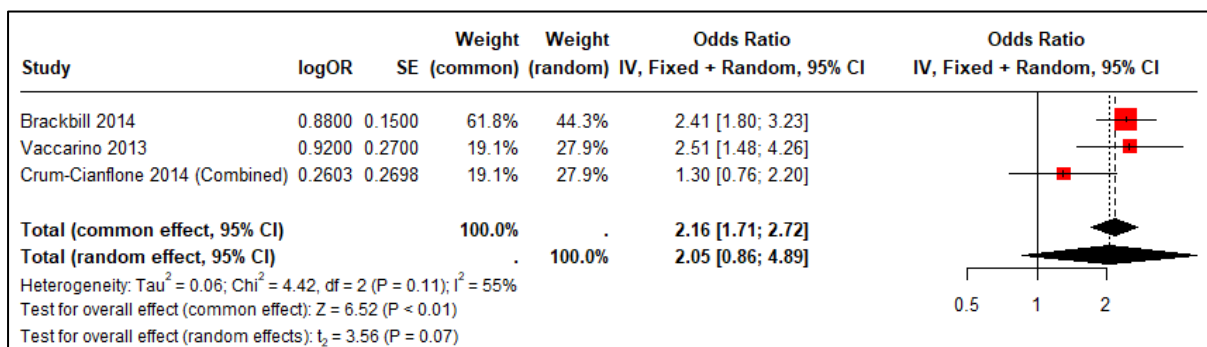


## Ischaemic heart disease

### Odds Ratio Analysis

Back-transformed estimates using a random-effects model (Figure 10) yielded a pooled OR = 2.05 (95% CI: 0.86–4.89), indicating a non-significant 105% increased odds of ischemic heart disease (IHD) in individuals with PTSD. Heterogeneity was moderate ( $\tau^2 = 0.0631$ ,  $I^2 = 54.7\%$ ), suggesting some variability across studies. The overall effect was not statistically significant ( $t(2) = 3.56$ ,  $p = 0.0706$ ).

Figure 10: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (OR).

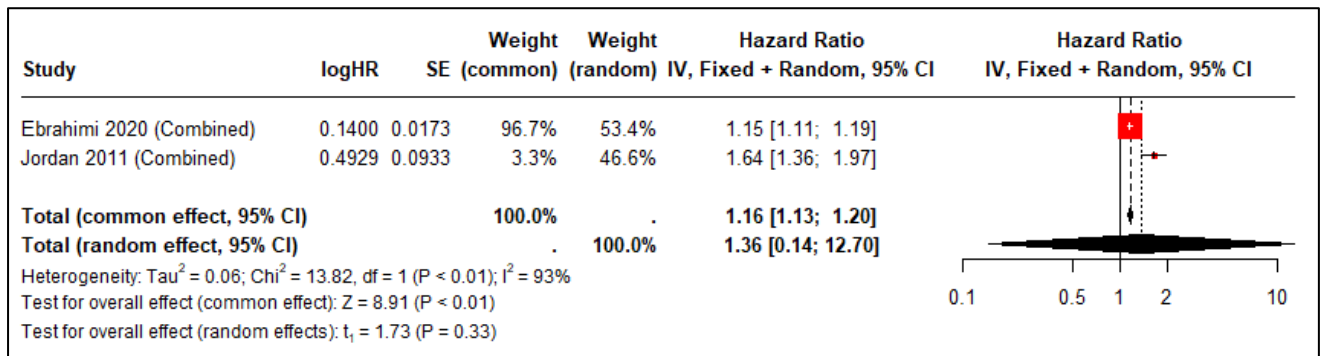


Prediction intervals were not calculated due to the limited number of contributing studies.

### Hazard Ratio Analysis

Back-transformed estimates from a random-effects model (Figure 11) resulted in a pooled HR = 1.36 (95% CI: 1.11–1.19), suggesting a 36% increased hazard of ischemic heart disease in individuals with PTSD. Heterogeneity was high ( $\tau^2 = 0.0578$ ,  $I^2 = 92.8\%$ ), indicating substantial variability between studies. The common effect model (FE) estimate is 1.16, with a 95% confidence interval (CI) of [1.13; 1.2]. The overall effect was statistically significant under the common effect model ( $z = 8.91$ ,  $p < 0.01$ ), but the random-effects model yielded a non-significant result ( $t(1) = 1.73$ ,  $p = 0.33$ ).

Figure 11: Forest plot showing the observed outcomes and the estimate of the random-effects model (HR).



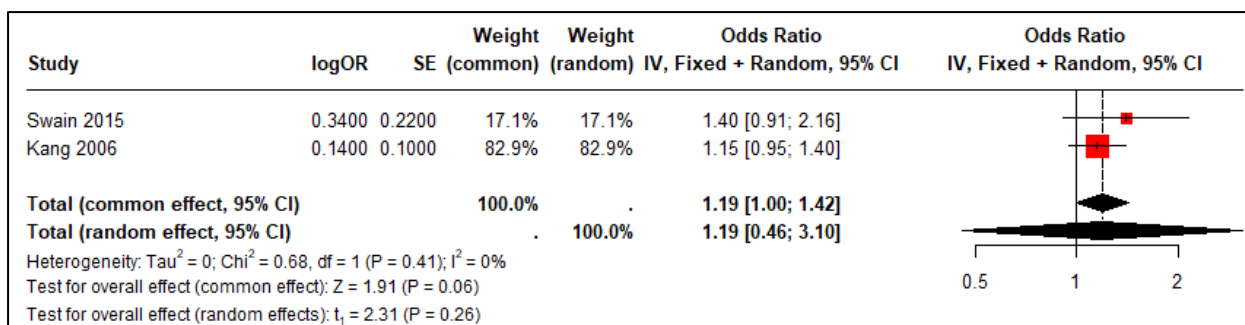
Prediction intervals were not calculated due to the limited number of contributing studies.

### Cerebrovascular accident

#### Odds ratio analysis

The analysis included 2 studies: Swain 2015 and Kang 2006. The common effect model (FE) estimate is 1.1903, with a 95% confidence interval (CI) of [0.9958; 1.4229]. Indicating a non-significant 19% increased odds of an outcome in individuals with the condition being studied ( $z = 1.91$ ,  $p = 0.06$ ). The random effects estimate, accounting for heterogeneity between studies, also provides a OR of 1.1903, with a 95% CI of [0.4570; 3.1005], which is non-significant  $t(1) = 2.31$ , ( $p = 0.26$ ). The  $I^2$  and statistic of 0% indicates no observed variability in effect estimates across the studies, and the p-value for heterogeneity was not significant, suggesting that the studies are similar in their outcomes. However, it is important to note that the lack of heterogeneity in this analysis is due to the very small number of studies ( $k = 2$ ). With only two studies included, heterogeneity measures such as  $\tau^2$  and  $I^2$  cannot reliably capture variability.

Figure 12: Forest plot illustrating the observed outcomes and the pooled estimate from the random-effects model for odds ratios (OR).

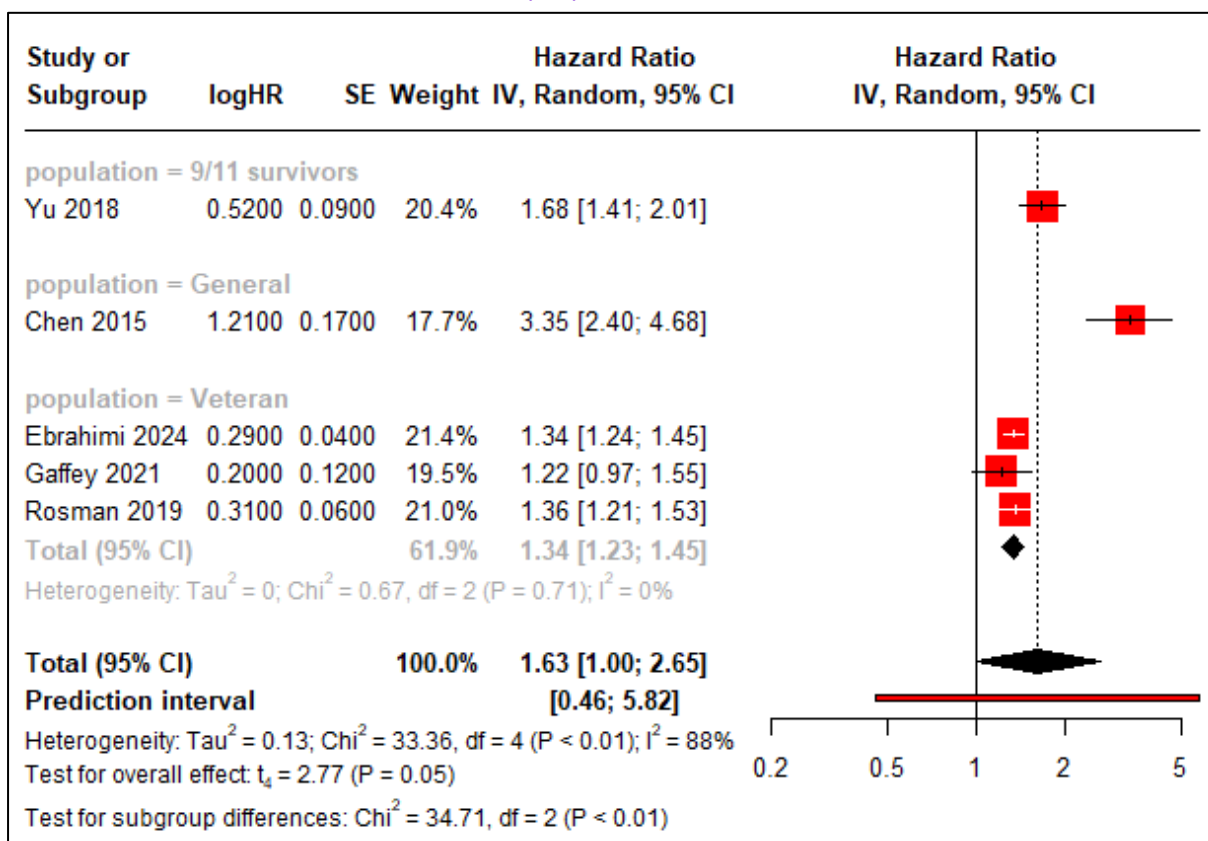


Prediction intervals were not calculated due to the limited number of contributing studies.

### Hazard ratio analysis

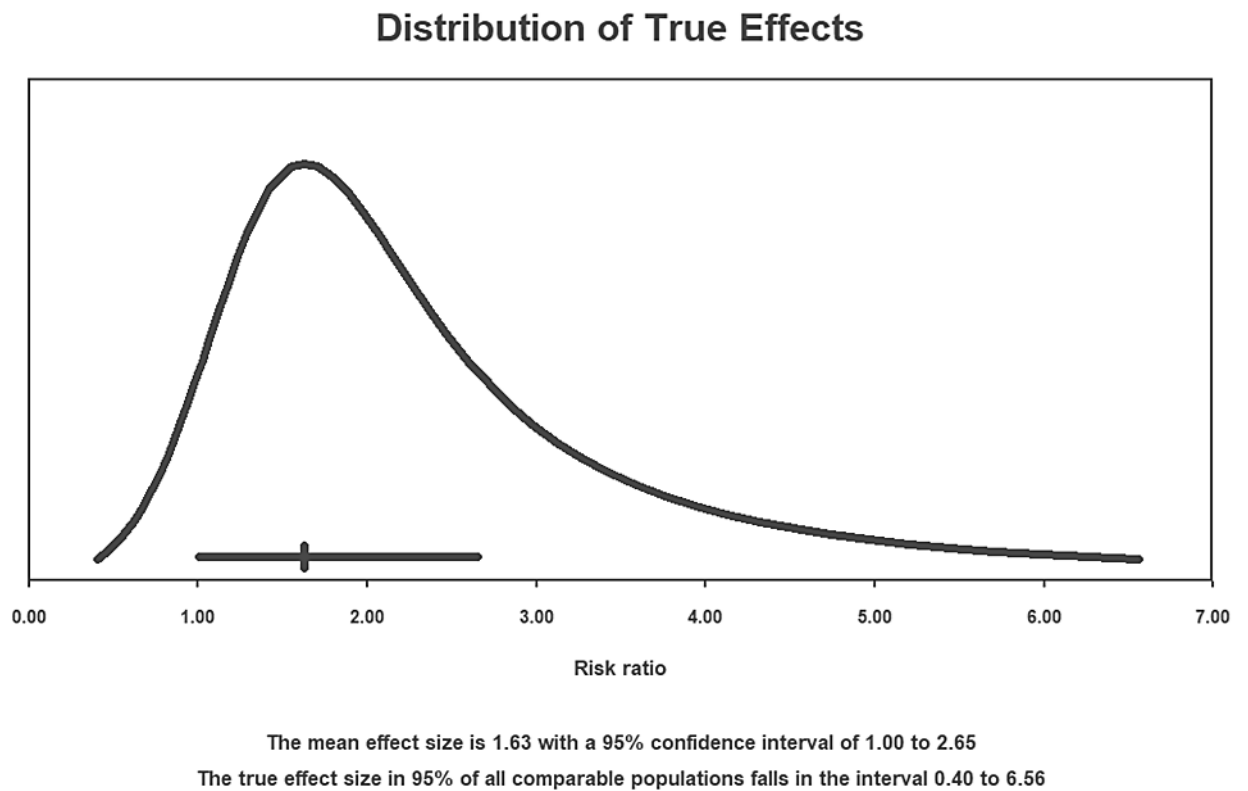
A random-effects meta-analysis of the hazard ratios (HR) (Figure 13) revealed a pooled hazard ratio (HR) of 1.63 (95% CI: 0.998–2.65), indicating a 63% increased hazard of the outcome in individuals with the condition. The heterogeneity was substantial ( $\tau^2 = 0.13$ ,  $I^2 = 88\%$ ), suggesting considerable variability across studies. The overall effect was statistically significant under the random-effects model ( $t(4) = 2.77$ ,  $p = 0.0506$ ).

Figure 13: Forest plot illustrating the observed outcomes and the pooled estimate from the random-effects model for hazard ratios (HR).



The 95% prediction interval ranged from HR = 0.46 to 5.82, which reflects considerable uncertainty regarding the true effect size across different populations. The wide prediction interval and high heterogeneity underscore the variability and uncertainty across studies, especially given the small sample of studies ( $k = 5$ ) (figure 14).

Figure 14: Distribution of True effects (HR) for PTSD and CVA presenting mean effect size with 95% CI and the true effect size in 95% of all comparable populations.



## Discussion

### Summary of findings

Eleven thousand, two hundred and fifty-three records were obtained from the searches, from which, after deduplication, 6,954 were screened as titles/abstracts. Of these, 221 were identified for screening at the full paper stage. Five were unobtainable, which left 216 to screen. From these 216, there were 110 that met the inclusion criteria, and 106 were excluded. Of the 110 included studies, 58 are of the higher quality type 3 or 4 design, from which all relevant available data have all been fully data extracted.

The total number of participants in the studies according to the available reports were 8,323,622 (1,664,024 with PTSD), although there was a huge variation in sample sizes ranging from 66 (29 with PTSD) to 1,621,382 (282,382 with PTSD). They were conducted in 25 countries, with most of them conducted in the USA (n=41). Twenty seven of these studies were in veterans, all but four of which in the USA (one each from the UK, Canada, Australia and Iran) and three in active-duty soldiers, all in the USA. There were also 15 studies in the general population, with type of trauma either mixed or unknown. Most studies were of longitudinal design (n=40), which is better for making inferences about the relationship between PTSD and outcomes, and most studies used standard definitions of PTSD, either using ICD-9 or ICD-10 codes (n=18) or DSM, versions III, III-R, or IV (n=18). There was a lower percentage of those with anxiety and depression at baseline in those with PTSD as compared to those without PTSD, although some studies did adjust for this in regression analyses. However, no studies were judged to be of low risk of bias, with over half at high risk, most because of study attrition.

With regard to the outcomes measured, many studied the association between PTSD and IHD (n=16), hypertension (n=18), DM (n=17), and CVA (n=17). In addition to the 16 IHD studies, there were also eight more that examined the association between PTSD and specific forms of IHD (angina, HF and MI). However, very few related to fibromyalgia (n=5) or psoriasis (n=1), and there were none of COPD. The following is a summary of the results by outcome.

### Cerebrovascular accident

Seventeen studies investigated the relationship between PTSD and CVA. Of these, eight studies had a longitudinal design, eight cross-sectional and one case-control. Results from all of the longitudinal studies suggest that PTSD is a predictor of CVA. The range of the effects of PTSD on CVA, measured using adjusted HR, OR, and RR, varied between 1.15; 95% CI (0.95, 1.38) and 2.04; 95% CI (1.59, 2.64) in the eight longitudinal studies.

### Diabetes

Seventeen studies investigated the relationship between PTSD and DM. Of these, nine studies were longitudinal, six studies were cross-sectional, one study had a case-control design, and the design of one study remained unclear. Results from seven longitudinal studies suggest that PTSD is a predictor of DM, with effects ranging between 1.06; 95% CI (0.94, 1.2) and 2.31; 95% CI (1.07, 4.97). Five of the six cross-sectional studies found that PTSD increased the odds, risk or rate of DM, with adjusted OR, RR, and APR ranging between 1.1; 95% CI (0.86, 1.46) and 1.5; 95% CI (0.7, 3.1).

## Fibromyalgia

Four studies reported PTSD to be associated with greater odds of developing FMS, with adjusted OR varying between 1.13; 95% CI (0.99, 1.2) and 11; 95% CI (7.3, 16.6), the highest value being from the only longitudinal study. A fifth study showed an increased percentage of FMS in those with PTSD.

## Hypertension

In five of six cross-sectional studies, the range of effects of PTSD on hypertension measured using adjusted OR or RR varied between 1.06 (95% CI [1.05, 1.08]) in Tsai 2017 and 2.03 (95% CI [1.27, 4.82]). In only one study was the effect reversed, where the OR was 0.71 (95% CI [0.63, 0.8]). In all 10 longitudinal studies PTSD seemed to increase the rate or risk of hypertension, the range of effects of PTSD on hypertension measured using adjusted OR, RR, or HR varying between 1.06 (95% CI [1.05, 1.08]) and 2.14 (95% CI [1.71, 2.68]).

## Ischaemic heart disease

In two case-control studies, the effects of PTSD on IHD measured using adjusted OR or HR varied between 1.11 (95% CI [1.04, 1.17]) and 7.5 (95% CI [2.3, 15.2]). In six cross-sectional studies, the range of effects of PTSD on IHD measured using adjusted OR, HR or RR varied between 1.0 (95% CI [0.41, 2.42]) and 3.8 (95% CI [1.62, 8.94]). In seven of eight longitudinal studies, PTSD seemed to increase the rate or risk of hypertension, the range of effects of PTSD on IHD measured using adjusted OR, RR, or HR varying between 1.15 (95% CI [1.1, 1.19]) and 2.5 (95% CI [1.5, 4.4]). In only one study was the effect reversed, but not statistically significantly, the OR being 0.49 (95% CI [0.16, 1.53]).

## Psoriasis

The only study, which was longitudinal, reported higher risk of psoriasis in those with PTSD (adjusted HR = 3.81; 95% CI [1.9, 7.67]).

## Meta-analyses results

Meta-analyses of longitudinal studies were performed given their substantive advantage in inference in comparison to cross-sectional or case-control studies. Meta-analysis was not performed for COPD, fibromyalgia or psoriasis because there were no studies for the former and only one longitudinal study each for the latter two outcomes. Overall, the analyses revealed a hierarchical pattern of associations between PTSD and cardiometabolic conditions. Hypertension emerged as having the most robust association with PTSD, demonstrating consistent findings across both OR (OR = 1.57, 95% CI: 1.14–2.18) and HR analyses (HR = 1.79, 95% CI: 1.64–1.95). The narrow confidence intervals and statistical significance support PTSD as a meaningful risk factor for hypertension development.

Ischemic heart disease showed substantial but less definitive associations, with ORs indicating doubled risk (OR = 2.05, 95% CI: 0.86–4.89) and HRs showing a 36% increased risk (HR = 1.36, 95% CI: 1.11–1.19). These findings align with the broader systematic review, which identified 24 studies examining PTSD and various forms of IHD, suggesting consistent positive associations despite methodological variations.

Cerebrovascular accidents demonstrated moderate evidence of association (HR = 1.63, 95% CI: 0.998–2.65), while diabetes mellitus showed more tentative relationships (OR = 1.20, 95% CI: 0.84–1.71; HR = 1.43, 95% CI: 0.89–2.28). These findings must be interpreted within the context of the broader systematic review, which included 17 studies each for both conditions.

Several important methodological factors influence the interpretation of these findings. The limited number of studies eligible for meta-analysis affects our ability to detect true effects and estimate heterogeneity reliably. This is particularly relevant given that only 59 of the 112 studies in the systematic review made attempts to control for confounding. The predominance of veteran studies, particularly from the USA, limits generalizability to other populations. This aligns with the systematic review finding that over half of the included studies focused on veterans. The systematic review's hierarchical inclusion criteria highlight the varying quality of available evidence, with preference given to matched controls and regression modelling studies. This methodological diversity introduces complexity in synthesizing findings.

## Comparison with other reviews

Twenty previous reviews were found, 17 of which were conducted in the past 10 years, the most recent of which is by Padhi 2024,<sup>81</sup> which was a systematic review and meta-analysis of 20 studies that showed a significant association between PTSD and an increased risk of several cardiovascular outcomes, including stroke. Nanavati 2023<sup>82</sup> focused on stroke in their systematic literature review (SLR) and meta-analysis of 11 studies, also finding that PTSD is associated with an increased risk. Perkins 2021<sup>83</sup> also found an effect of PTSD on stroke in nine studies in their review, but also found evidence of the effect on stroke risk factors, which included hypertension and DM. In their SLR and meta-analysis of 13 studies, Jacquet-Smailovic 2022<sup>84</sup> estimated as statistically significant increase in risk of MI.

Khan 2023<sup>85</sup> was an overview that included an exploration of the mechanism of the relationship with CVD, positing two main routes, physiological including via the autonomic nervous system and behavioural such as smoking, physical inactivity, and obesity, as well as sleep disturbance. In their SLR, Fu 2022<sup>86</sup> found that increased cardiovascular risk may be associated with autonomic dysfunction in PTSD. Meinhausen 2022<sup>87</sup> examined the possibility of sleep as a mechanism of increased CVD risk, but found that it has been studied very little, although PTSD is associated with sleep and sleep deprivation with CVD risk. Hargrave 2022<sup>88</sup> in their overview found that, although there seems to be evidence-based treatments to mitigate the CVD risk, there are very few studies of the effectiveness of interventions in patients with PTSD. Of course, correlations do not imply causality, whatever the potential mechanism, whether physiological or behavioural, and O'Donnell 2021<sup>89</sup> suggested the use of Mendelian Randomisation (MR) using large genetic datasets. Indeed, Akosile 2022<sup>90</sup> performed genetic correlation analyses, which confirmed the correlation between PTSD and CVD, and a shared genetic association, whilst acknowledging possible mediation by factors such as inflammation, obesity and a sedentary lifestyle.

## Strengths and limitations

All methods adhered to the highest standard to meet best practice requirements recommended by CRD and the Cochrane Collaboration.<sup>11, 12</sup> The search strategy was developed to be as sensitive as possible, all studies were included and summarised, and the highest quality ones (regression model or matched control) have had all relevant data extracted. In fact, given the high chance of confounding, the lower quality studies (no control or matching) would probably provide little information. This is also the most comprehensive SLR of studies examining the impact of PTSD on other illnesses in terms of the range of studies and illnesses covered.

## Future healthcare practice and research

The findings may support implementing comprehensive cardiometabolic screening and management protocols for PTSD patients. Given the consistent pattern of increased cardiometabolic risk, primary care providers should consider systematic screening protocols, particularly for hypertension and IHD where evidence is strongest. Additionally, the predominance of veteran-based studies suggests a need for careful consideration when generalizing findings to other populations. Healthcare providers should develop tailored risk assessment strategies that account for patient-specific factors. While these analyses provide valuable insights into the relationship between PTSD and cardiometabolic outcomes, they should be considered within the broader context of the systematic review findings. The consistent pattern of increased risk across conditions, despite methodological limitations, supports a proactive approach to cardiometabolic health in PTSD patients. However, the identified methodological challenges and population-specific nature of current evidence emphasize the need for continued research to better understand these better understand both true, and population-specific effects.

## Conclusions

A high-quality systematic review was conducted, to examine the impact of PTSD on other illnesses, COPD, CVA, diabetes, hypertension, IHD and psoriasis. One hundred and ten were included studies, of which 58 made some attempt to control for confounding, mostly by adjustment via a regression model. Nearly half of the studies (n=27) studied veterans, and mostly in the USA. Many studied the association between PTSD and IHD (n=16), hypertension (n=18), DM (n=17), and CVA (n=17). In addition to the 16 IHD studies, there were also eight more that examined the association between PTSD and specific forms of IHD (angina, HF and MI). However, very few related to fibromyalgia (n=5) or psoriasis (n=1), and there were none of COPD. Although none of the studies were judged to be at low risk of bias and there was much variation in the factors adjusted for, all but two studies showed that PTSD predicted the occurrence of the other illness. Meta-analyses supported these findings, showing a consistent pattern of increased cardiometabolic (hypertension, diabetes and ischaemic heart disease) risk. Further research is required on the impact of PTSD beyond veterans and on non-cardiometabolic illnesses.

## References

- [1] World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders clinical descriptions and diagnostic guidelines* [Internet]. Geneva: WHO, 1992 [accessed 17.3.24]. 248p. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/other-classifications/9241544228\\_eng.pdf?sfvrsn=933a13d3\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/other-classifications/9241544228_eng.pdf?sfvrsn=933a13d3_1&download=true)
- [2] World Health Organization. Mental disorders [Internet]. [accessed 17.3.24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- [3] Doody CB, Robertson L, Cox KM, Bogue J, Egan J, Sarma KM. Pre-deployment programmes for building resilience in military and frontline emergency service personnel. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 12. Art. No.: CD013242. DOI: 10.1002/14651858.CD013242.pub2
- [4] Hines LA, Sundin J, Rona RJ, Wessely S, Fear NT. Posttraumatic stress disorder post Iraq and Afghanistan: prevalence among military subgroups. *Can J Psychiatry* 2014; 59(9):468-79
- [5] Richardson LK, Frueh BC, Acierno R. Prevalence estimates of combat-related post-traumatic stress disorder: critical review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44(1):4-19
- [6] Fisher MP. PTSD in the U.S. military, and the politics of prevalence. *Soc Sci Med* 2014; 115:1-9
- [7] Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2017; 47(13):2260-2274
- [8] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition* [Internet]. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013 [accessed 17.3.24]. 947p. Available from: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
- [9] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision (DSM-5-TR)* [Internet]. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2022 [accessed 17.3.24]. 1120p. Available from: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>
- [10] US Department of Veterans Affairs. PTSD: National Center for PTSD [Internet]. [accessed 18.3.24]. Available from: [https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/essentials/dsm5\\_ptsd.asp](https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/essentials/dsm5_ptsd.asp)
- [11] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4 (updated August 2023)* [Internet]: Cochrane, 2023 [accessed 6.3.24]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
- [12] Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care* [Internet]. York: University of York, 2009 [accessed 23.3.11] Available from: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm>

- [13] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158(4):280-6
- [14] Riley RD, Moons KGM, Snell KIE, Ensor J, Hooft L, Altman DG, et al. A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *BMJ* 2019; 364:k4597
- [15] Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: Wiley, 2009.
- [16] Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002; 21(11):1559-73
- [17] Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. Cham: Springer, 2015.
- [18] Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software* 2010; 36(3):1 - 48
- [19] Harrer M, Cuijpers P, Furukawa T, Ebert D. *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide*. 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC, 2021.
- [20] IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14:25
- [21] Lawrence-Wolff K, Higgs JB, Williamson D, Young-McCaughan S, Mintz J, Hildebrand B, et al. Comorbid development of fibromyalgia and posttraumatic stress disorder after exposure to a combat environment. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(Suppl 10):62-63
- [22] Moazen-Zadeh E, Khoshdel A, Avakh F, Rahmani A. Increased blood pressures in veterans with post traumatic stress disorder. *Int J Psychiatry Med* 2016; 51(6):576-586
- [23] Stevelink SAM, Opie E, Pernet D, Gao H, Elliott P, Wessely S, et al. Probable PTSD, depression and anxiety in 40,299 UK police officers and staff: prevalence, risk factors and associations with blood pressure. *PLoS One* 2020; 15(11):e0240902
- [24] Amir M, Kaplan Z, Neumann L, Sharabani R, Shani N, Buskila D. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res* 1997; 42(6):607-13
- [25] Ahmadi N, Larijani VN, Hajsadeghi F, Budoff M. Posttraumatic stress disorder is associated with impaired coronary distensibility and predicts major adverse cardiovascular events. *Circulation* 2014; 130(Suppl 2)

- [26] Ahmadi N, Hajsadeghi F, Nabavi V, Olango G, Molla M, Budoff M, et al. The long-term clinical outcome of posttraumatic stress disorder with impaired coronary distensibility. *Psychosom Med* 2018; 80(3):294-300
- [27] Bergman BP, Mackay D, Pell JP. Type 2 diabetes in Scottish military veterans: a retrospective cohort study. *BMJ OPEN* 2022; 12(2):e057431
- [28] Chen MH, Pan TL, Li CT, Lin WC, Chen YS, Lee YC, et al. Risk of stroke among patients with post-traumatic stress disorder: nationwide longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2015; 206(4):302-7
- [29] Crum-Cianflone NF, Bagnell ME, Schaller E, Boyko EJ, Smith B, Maynard C, et al. Impact of combat deployment and posttraumatic stress disorder on newly reported coronary heart disease among US active duty and reserve forces. *Circulation* 2014; 129(18):1813-20
- [30] Dai YX, Tai YH, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Posttraumatic stress disorder and the associated risk of autoimmune skin diseases: a nationwide population-based cohort study. *Psychosom Med* 2021; 83(3):212-217
- [31] Ebrahimi R, Dennis P, Shroyer AL, Alvarez C, Beckham J, Sumner J. Association of posttraumatic stress disorder with stroke in women veterans. *Circulation* 2022; 146(Suppl 1)
- [32] Gaffey AE, Rosman L, Burg MM, Haskell SG, Brandt CA, Skanderson M, et al. Posttraumatic stress disorder, antidepressant use, and hemorrhagic stroke in young men and women: a 13-year cohort study. *Stroke* 2021; 52(1):121-129
- [33] Gill JM, Szanton S, Taylor TJ, Page GG, Campbell JC. Medical conditions and symptoms associated with posttraumatic stress disorder in low-income urban women. *J Womens Health* 2009; 18(2):261-267
- [34] Kim K, Tsai AC, Sumner JA, Jung SJ. Posttraumatic stress disorder, cardiovascular disease outcomes and the modifying role of socioeconomic status. *J Affect Disord* 2022; 319:555-561
- [35] Niyas AM, Haseefa F, Movahed MR, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. The occurrence of ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI in patients with post traumatic stress disorder (PTSD) using the large nationwide inpatient sample (NIS). *Am J Cardiovasc Dis* 2024; 14(3):172-179
- [36] Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Medical comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in US adults: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2011; 73(8):697-707
- [37] Vaccarino V, Shah A, Rooks C, Veledar E, Bremner JD, Goldberg J. Posttraumatic stress disorder, major depression and incidence of coronary heart disease. *Circulation* 2011; 124(21 Suppl 1)

- [38] Walczewska J, Rutkowski K, Wizner B, Cwynar M, Grodzicki T. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder. *Eur Heart J* 2011; 32(6):730-6
- [39] Agyemang C, Goosen S, Anujoo K, Ogedegbe G. Relationship between post-traumatic stress disorder and diabetes among 105,180 asylum seekers in the Netherlands. *Eur J Public Health* 2012; 22(5):658-62
- [40] Al-Smadi AM, Tawalbeh LI, Gammoh OS, Ashour AF, Shajrawi A, Attarian H. Relationship between anxiety, post-traumatic stress, insomnia and fibromyalgia among female refugees in Jordan: a cross-sectional study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2021; 28(4):738-747
- [41] Baumert J, Lukaschek K, Kruse J, Emeny RT, Lacruz ME, Huth C, et al. Posttraumatic stress disorders are associated with type 2 diabetes mellitus but not with pre-diabetic conditions: results from the population-based KORA F4 study. *Eur J Epidemiol* 2012; 27(1 Suppl 1):S154
- [42] Beristianos MH, Yaffe K, Cohen B, Byers AL. PTSD and risk of incident cardiovascular disease in aging veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24(3):192-200
- [43] Boyko EJ, Jacobson IG, Smith B, Ryan MA, Hooper TI, Amoroso PJ, et al. Risk of diabetes in U.S. military service members in relation to combat deployment and mental health. *Diabetes Care* 2010; 33(8):1771-7
- [44] Brackbill RM, Cone JE, Farfel MR, Stellman SD. Chronic physical health consequences of being injured during the terrorist attacks on World Trade Center on September 11, 2001. *Am J Epidemiol* 2014; 179(9):1076-85
- [45] Bullman T. Comorbidity risks of a cohort of Vietnam veterans diagnosed with post-traumatic stress disorder. *J Mil Veterans Health* 2018; 26(1):29-36
- [46] Cohen B, Neylan T, Bertenthal D, Yaffe K. Association of posttraumatic stress disorder and incident cerebrovascular disease in a veterans administration population. *J Gen Intern Med* 2013; 28(Suppl 1):S28
- [47] Derbas L, Singh V, Oni O, Thakkar G, Thakur H, Sharma M, et al. Post-traumatic stress disorder and traumatic brain injury are associated with increased incidence of myocardial infarction in US veterans. *Circulation* 2020; 142(Suppl 3)
- [48] Dizmang J, Tofferi J. Association of fibromyalgia, PTSD and combat deployments in active duty military. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(Suppl 9):2401-2402
- [49] Ebrahimi R, Sumner J, Lynch K, Dennis P, Tseng CH, Viernes B, et al. Association of posttraumatic stress disorder with incident ischemic heart disease in women veterans. *Circulation* 2020; 142(Suppl 3)

- [50] Ebrahimi R, Sumner J, Beckham J, Lynch K, Dennis P, Tseng CH, et al. Association of posttraumatic stress disorder with ischemic heart disease in women veterans. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11 Suppl 2):12
- [51] Ebrahimi R, Lynch KE, Beckham JC, Dennis PA, Viernes B, Tseng CH, et al. Association of posttraumatic stress disorder and incident ischemic heart disease in women veterans. *JAMA Cardiol* 2021; 6(6):642-651
- [52] Ebrahimi R, Dennis P, Alvarez C, Perkins A, Yang H, Shroyer AL, et al. Pathways linking posttraumatic stress disorder to ischemic heart disease in women veterans. *Circulation* 2022; 146(Suppl 1)
- [53] Ebrahimi R, Dennis PA, Shroyer ALW, Tseng CH, Alvarez CA, Beckham JC, et al. Pathways linking post-traumatic stress disorder to incident ischemic heart disease in women: call to action. *JACC Adv* 2024; 3(1):100744
- [54] Ebrahimi R, Dennis PA, Alvarez CA, Shroyer AL, Beckham JC, Sumner JA. Posttraumatic stress disorder is associated with elevated risk of incident stroke and transient ischemic attack in women veterans. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(5):e033032
- [55] Hirai H, Nagao M, Ohira T, Maeda M, Okazaki K, Nakano H, et al. Psychological burden predicts new-onset diabetes in men: a longitudinal observational study in the Fukushima Health Management Survey after the Great East Japan earthquake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:1008109
- [56] Howard JT, Sosnov JA, Janak JC, Gundlapalli AV, Pettey WB, Walker LE, et al. Associations of initial injury severity and posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury. *Hypertension* 2018; 71(5):824-832
- [57] Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, Sosnov JA, Rull RP, Torres I, et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens* 2020; 38(7):1293-1301
- [58] Jiang L, Beals J, Whitesell NR, Roubideaux Y, Manson SM. Association between diabetes and mental disorders in two American Indian reservation communities. *Diabetes Care* 2007; 30(9):2228-2229
- [59] Jordan HT, Miller-Archie SA, Cone JE, Morabia A, Stellman SD. Heart disease among adults exposed to the September 11, 2001 World Trade Center disaster: results from the World Trade Center Health Registry. *Prev Med* 2011; 53(6):370-6
- [60] Kang HK, Bullman TA, Taylor JW. Risk of selected cardiovascular diseases and posttraumatic stress disorder among former World War II prisoners of war. *Ann Epidemiol* 2006; 16(5):381-6
- [61] Krantz DS, Gabbay FH, Belleau EA, Aliaga PA, Wynn GH, Stein MB, et al. PTSD, comorbidities, gender, and increased risk of cardiovascular disease in a large military cohort [Preprint]. *medRxiv* 2024;

[62] Mendlowicz V, Garcia-Rosa ML, Gekker M, Wermelinger L, Berger W, Luz MP, et al. Post-traumatic stress disorder as a predictor for incident hypertension: a 3-year retrospective cohort study. *Psychol Med* 2023; 53(1):132-139

[63] Miller-Archie SA, Jordan HT, Ruff RR, Chamany S, Cone JE, Brackbill RM, et al. Posttraumatic stress disorder and new-onset diabetes among adult survivors of the World Trade Center disaster. *Prev Med* 2014; 66:34-8

[64] Nash MC, Kip KE, Wang W, Custer M, O'Rourke K. Post-traumatic stress disorder and hypertensive disorders of pregnancy among military women. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2019; 33(3):238-247

[65] Nichter B, Norman S, Haller M, Pietrzak RH. Physical health burden of PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. veteran population: morbidity, functioning, and disability. *J Psychosom Res* 2019; 124:109744

[66] Nobles CJ, Valentine SE, Borba CP, Gerber MW, Shtasel DL, Marques L. Black-white disparities in the association between posttraumatic stress disorder and chronic illness. *J Psychosom Res* 2016; 85:19-25

[67] O'Toole BI, Catts SV. Trauma, PTSD, and physical health: an epidemiological study of Australian Vietnam veterans. *J Psychosom Res* 2008; 64(1):33-40

[68] Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Physical health conditions associated with posttraumatic stress disorder in U.S. older adults: results from wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(2):296-303

[69] Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, Kubzansky LD, Mason SM, Galea S, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: a 22-year longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(3):203-10

[70] Rosman L, Sico JJ, Lampert R, Gaffey AE, Ramsey CM, Dziura J, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for stroke in young and middle-aged adults: a 13-year cohort study. *Stroke* 2019; 50(11):2996-3003

[71] Roy SS, Foraker RE, Girton RA, Mansfield AJ. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health* 2015; 105(4):757-63

[72] Sawchuk CN, Roy-Byrne P, Goldberg J, Manson S, Noonan C, Beals J, et al. The relationship between post-traumatic stress disorder, depression and cardiovascular disease in an American Indian tribe. *Psychol Med* 2005; 35(12):1785-94

[73] Sommer JL, Mota N, Thompson JM, Asmundson GJ, Sareen J, Bernstein CN, et al. Associations between courses of posttraumatic stress disorder and physical health conditions among Canadian military personnel. *J Anxiety Disord* 2022; 87:102543

[74] Spitzer C, Barnow S, Volzke H, John U, Freyberger HJ, Grabe HJ. Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. *Psychosom Med* 2009; 71(9):1012-7

[75] Swain NR, Lim CCW, Levinson D, Fiestas F, de Girolamo G, Moskalewicz J, et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent non-fatal, self-reported stroke. *J Psychosom Res* 2015; 79(2):130-136

[76] Tsai J, Shen J. Exploring the link between posttraumatic stress disorder and inflammation-related medical conditions: an epidemiological examination. *Psychiatr Q* 2017; 88(4):909-916

[77] Vaccarino V, Goldberg J, Rooks C, Shah AJ, Veledar E, Faber TL, et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(11):970-8

[78] Wolfe MM-V. *Veterans, PTSD severity, and health conditions over time*: Loma Linda University; 2018.

[79] Yu S, Alper HE, Nguyen AM, Brackbill RM. Risk of stroke among survivors of the September 11, 2001, World Trade Center disaster. *J Occup Environ Med* 2018; 60(8):e371-e376

[81] Padhi BK, Khatib MN, Serhan HA, Gaidhane AM, Rustagi S, Zahiruddin QS, et al. Cardiovascular impact of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol* 2024; 49(8):102632

[82] Nanavati HD, Arevalo A, Memon AA, Lin C. Associations between posttraumatic stress and stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Stress* 2023; 36(2):259-271

[83] Perkins JD, Wilkins SS, Kamran S, Shuaib A. Post-traumatic stress disorder and its association with stroke and stroke risk factors: a literature review. *Neurobiol Stress* 2021; 14:100332

[84] Jacquet-Smailovic M, Brennsthul MJ, Denis I, Kirche A, Tarquinio C, Tarquinio C. Relationship between post-traumatic stress disorder and subsequent myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2022; 297:525-535

[85] Khan N, Iqra Tanveer Khan S, Joti S, Malik J, Faraz M, Ashraf A. Association of cardiovascular diseases with post-traumatic stress disorder: an updated review. *Cardiol Rev* 2023; Epub ahead of print

[86] Fu Q. Autonomic dysfunction and cardiovascular risk in post-traumatic stress disorder. *Auton Neurosci* 2022; 237:102923

[87] Meinhausen C, Prather AA, Sumner JA. Posttraumatic stress disorder (PTSD), sleep, and cardiovascular disease risk: a mechanism-focused narrative review. *Health Psychol* 2022; 41(10):663-673

- [88] Hargrave AS, Sumner JA, Ebrahimi R, Cohen BE. Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a risk factor for cardiovascular disease: implications for future research and clinical care. *Curr Cardiol Rep* 2022; 24(12):2067-2079
- [89] O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, Liberzon I, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol* 2021; 6(10):1207-1216
- [90] Akosile W, Adewuyi E. Genetic correlation and causality assessment between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease-related traits. *Gene* 2022; 842:146802
- [91] Abouzeid M, Kelsall HL, Forbes AB, Sim MR, Creamer MC. Posttraumatic stress disorder and hypertension in Australian veterans of the 1991 Gulf War. *J Psychosom Res* 2012; 72(1):33-8
- [92] Andersen J, Wade M, Possemato K, Ouimette P. Association between posttraumatic stress disorder and primary care provider-diagnosed disease among Iraq and Afghanistan veterans. *Psychosom Med* 2010; 72(5):498-504
- [93] Avdibegovic E, Delic A, Selimbaic Z, Had ibeganovic K. Posttraumatic stress disorders and somatic disease. *Eur Psychiatry* 2009; 24(Suppl 1):S1235
- [94] Avdibegovic E, Delic A, Hadzibeganovic K, Selimbasic Z. Somatic diseases in patients with posttraumatic stress disorder. *Med Arh* 2010; 64(3):154-7
- [95] Balint EM, Boseva P, Schury K, Guendel H, Rottbauer W, Waller C. High prevalence of posttraumatic stress in patients with primary hypertension. *Gen Hosp Psychiatry* 2016; 38:53-8
- [96] Bukhbinder AS, Wang AC, Qureshi SU, Arora G, Jawaid A, Kalkonde YV, et al. Increased vascular pathology in older veterans with a purple heart commendation or chronic post-traumatic stress disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2020; 33(4):195-206
- [97] Burg MM, Brandt C, Buta E, Schwartz J, Bathulapalli H, Dziura J, et al. Risk for incident hypertension associated with posttraumatic stress disorder in military veterans and the effect of posttraumatic stress disorder treatment. *Psychosom Med* 2017; 79(2):181-188
- [98] Conversano C, Carmassi C, Bertelloni CA, Marchi L, Micheloni T, Carbone MG, et al. Potentially traumatic events, post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress spectrum in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 Suppl 116(1):39-43
- [99] Cuti EC, Kovacevic I, Kolaric I, Jelakovic B. Cardiovascular profile of Croatian military veterans with history of PTSD. *J Hypertens* 2021; 39(Suppl 1):e168

- [100] Ebrahimi R, Sumner J, Lynch K, Viernes B, Coronado G, Naeim A, et al. Posttraumatic stress disorder & prevalence of cardiovascular risk factors among women veterans. *Circulation* 2019; 140(Suppl 1)
- [101] El-Gabalawy R, Blaney C, Tsai J, Sumner JA, Pietrzak RH. Physical health conditions associated with full and subthreshold PTSD in U.S. military veterans: results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *J Affect Disord* 2018; 227:849-853
- [102] El-Solh AA, Lawson Y, Attai P. Cardiovascular events in insomnia patients with post-traumatic stress disorder. *Sleep Med* 2022; 100:24-30
- [103] Frayne SM, Seaver MR, Loveland S, Christiansen CL, Spiro IA, Parker VA, et al. Burden of medical illness in women with depression and posttraumatic stress disorder. *Arch Intern Med* 2004; 164(12):1306-1312
- [104] Freed MC, Yeager DE, Liu X, Gore KL, Engel CC, Magruder KM. Preference-weighted health status of PTSD among veterans: an outcome for cost-effectiveness analysis using clinical data. *Psychiatr Serv* 2009; 60(9):1230-8
- [105] Glaesmer H, Braehler E, Gundel H, Riedel-Heller SG. The association of traumatic experiences and posttraumatic stress disorder with physical morbidity in old age: a German population-based study. *Psychosom Med* 2011; 73(5):401-6
- [106] Gradus JL, Farkas DK, Svensson E, Ehrenstein V, Lash TL, Milstein A, et al. Associations between stress disorders and cardiovascular disease events in the Danish population. *BMJ OPEN* 2015; 5(12):e009334
- [107] Greenawalt DS, Copeland LA, MacCarthy AA, Sun FF, Zeber JE. Posttraumatic stress disorder and odds of major invasive procedures among U.S. Veterans Affairs patients. *J Psychosom Res* 2013; 75(4):386-393
- [108] Hashemzadeh M, Movahed MR. The occurrence of ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD) using the large nationwide inpatient sample (NIS). *Cardiovasc Revasc Med* 2022; 40(Suppl):16
- [109] Korinek K, Young Y, Teerawichitchainan B, Kim Chuc NT, Kovnick M, Zimmer Z. Is war hard on the heart? Gender, wartime stress and late life cardiovascular conditions in a population of Vietnamese older adults. *Soc Sci Med* 2020; 265:113380
- [110] Kubzansky LD, Koenen KC, Spiro A, III, Vokonas PS, Sparrow D. Perspective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(1):109-116

- [111] Lin CE, Chung CH, Chen LF, You CH, Chien WC, Chou PH. Risk of incident hypertension, diabetes, and dyslipidemia after first posttraumatic stress disorder diagnosis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Gen Hosp Psychiatry* 2019; 58:59-66
- [112] Mayer A, Mizdrak M, Babic M, Mastelic T, Glavina T, Bozic J, et al. Knowledge, attitudes, and screening for obstructive sleep apnea and diabetes mellitus among war veterans seeking treatment of posttraumatic stress disorder. *Healthcare* 2021; 9:1698
- [113] Nobre S, Castro FV. Long-term stress impact on health and well-being from diabetes to psychosis. *Confinia Cephalalgica* 2018; 28(2):70-80
- [114] Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, et al. Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease. *Circ J* 2015; 79(3):664-7
- [115] Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, et al. Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan earthquake: a report from the CHART-2 study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017; 3(3):224-233
- [116] Remch M, Laskaris Z, Flory J, Mora-McLaughlin C, Morabia A. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular diseases: a cohort study of men and women involved in cleaning the debris of the World Trade Center complex. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11(7):e004572
- [117] Sabbioni L, Bossini L, Casolaro I, Del Matto L, Fagiolini A. Psychiatric and medical comorbidities: observational study on post-traumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(Suppl 2):S629
- [118] Sareen J, Cox BJ, Stein MB, Afifi TO, Fleet C, Asmundson GJ. Physical and mental comorbidity, disability, and suicidal behavior associated with posttraumatic stress disorder in a large community sample. *Psychosom Med* 2007; 69(3):242-8
- [119] Scherrer JF, Salas J, Lustman P, Tuerk P, Gebauer S, Norman SB, et al. Combined effect of posttraumatic stress disorder and prescription opioid use on risk of cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(13):1412-1422
- [120] Scherrer JF, Salas J, Schneider FD, Friedman MJ, van den Berk-Clark C, Chard KM, et al. PTSD improvement and incident cardiovascular disease in more than 1000 veterans. *J Psychosom Res* 2020; 134:110128
- [121] Shah S, Oni O, Thakur H, Maalouf S, Sharma R, Sharma M, et al. TBI and PTSD are associated with higher risk of ischemic stroke in veteran population: VA retrospective study. *Neurology* 2019; 92(15 Suppl 1)

[122] Sommer JL, Reynolds K, El-Gabalawy R, Pietrzak RH, Mackenzie CS, Ceccarelli L, et al. Associations between physical health conditions and posttraumatic stress disorder according to age. *Aging Ment Health* 2021; 25(2):234-242

[123] Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, Roberts AL, Agnew-Blais J, Chen Q, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women. *Circulation* 2015; 132(4):251-9

[124] Vaccarino V, Shah A, Rooks C, Veledar E, Bremner JD, Goldberg J. Posttraumatic stress disorder, major depression and incidence of coronary heart disease. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15(2):250-251

[125] Valentine SE, Nobles CJ, Gerber MW, Vaewsorn A, Shtasel DL, Marques L. The association of posttraumatic stress disorder and chronic medical conditions by ethnicity. *J Lat Psychol* 2017; 5(3):227-241

[126] Weisberg RB, Bruce SE, Machan JT, Kessler RC, Culpepper L, Keller MB. Nonpsychiatric illness among primary care patients with trauma histories and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv* 2002; 53(7):848-54

[127] Yu S, Alper HE, Nguyen AM, Maqsood J, Brackbill RM. Stroke hospitalizations, posttraumatic stress disorder, and 9/11-related dust exposure: results from the World Trade Center Health Registry. *Am J Ind Med* 2021; 64(10):827-836

[128] Ahmadi N, Hajsadeghi F, Mirshkarlo HB, Budoff M, Yehuda R, Ebrahimi R. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality. *Am J Cardiol* 2011; 108(1):29-33

[129] Dobie DJ, Kivlahan DR, Maynard C, Bush KR, Davis TM, Bradley KA. Posttraumatic stress disorder in female veterans: association with self-reported health problems and functional impairment. *Arch Intern Med* 2004; 164(4):394-400

[130] Forman-Hoffman VL, Bose J, Batts KR, Glasheen C, Hirsch E, Karg RS, et al. Correlates of lifetime exposure to one or more potentially traumatic events and subsequent posttraumatic stress among adults in the United States: results from the Mental Health Surveillance Study, 2008-2012. In: *CBHSQ Data Review*. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA] (US), 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481723/>

[131] Gasperi M, Panizzon M, Goldberg J, Buchwald D, Afari N. Posttraumatic stress disorder and chronic pain conditions in men: a twin study. *Psychosom Med* 2021; 83(2):109-117

[132] Hildebrand Jr B, Higgs JB, Williamson D, Foa E, Resick P, Mintz J, et al. The fibromyalgia syndrome and widespread pain frequency in active duty U.S. service members with posttraumatic stress disorder. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(Suppl 10):S396

[133] Husky MM, Mazure CM, Kovess-Masfety V. Gender differences in psychiatric and medical comorbidity with post-traumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 2018; 84:75-81

- [134] McLeay SC, Harvey WM, Romaniuk MN, Crawford DH, Colquhoun DM, Young RM, et al. Physical comorbidities of post-traumatic stress disorder in Australian Vietnam War veterans. *Med J Aust* 2017; 206(6):251-257
- [135] Mesa-Vieira C, Didden C, Schomaker M, Mouton JP, Folb N, van den Heuvel LL, et al. Post-traumatic stress disorder as a risk factor for major adverse cardiovascular events: a cohort study of a South African medical insurance scheme. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2024; 33:e5
- [136] Murarka S, Loli A, Fatima U. Coronary segmental analysis by CCTA in patients with PTSD. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9(4 Suppl 1):S78
- [137] Reis DJ, Kaizer AM, Kinney AR, Bahraini NH, Forster JE, Brenner LA. The unique association of posttraumatic stress disorder with hypertension among veterans: a replication of Kibler et al. (2009) using Bayesian estimation and data from the United States-Veteran Microbiome Project. *Psychol Trauma* 2023; 15(1):131-139
- [138] Scherrer JF, Salas J, Lustman PJ, van den Berk-Clark C, Schnurr PP, Tuerk P, et al. The role of obesity in the association between posttraumatic stress disorder and incident diabetes. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(11):1189-1198
- [139] Seligowski AV, Misganaw B, Duffy LA, Ressler KJ, Guffanti G. Leveraging large-scale genetics of PTSD and cardiovascular disease to demonstrate robust shared risk and improve risk prediction accuracy. *Am J Psychiatry* 2022; 179(11):814-823
- [140] Seligowski AV, Grewal SS, Abohashem S, Zureigat H, Qamar I, Aldosoky W, et al. PTSD increases risk for major adverse cardiovascular events through neural and cardio-inflammatory pathways. *Brain Behav Immun* 2024; 117:149-154
- [141] Seng JS, Clark MK, McCarthy AM, Ronis DL. PTSD and physical comorbidity among women receiving Medicaid: results from service-use data. *J Trauma Stress* 2006; 19(1):45-56
- [142] Vance MC, Wiitala WL, Sussman JB, Pfeiffer P, Hayward RA. Increased cardiovascular disease risk in veterans with mental illness. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12(10):e005563

## Appendix 1: Search strategies

Resource	Host	Date range	Date searched	Records found	Records found after deduplication
MEDLINE	Ovid	1946 to 2024 August 09	12.08.24	1,973	1,920
EMBASE	Ovid	1974 to 2024 August 09	12.08.24	5,465	3,854
CINAHL	EBSCO	1981 to 12.8.24	12.08.24	1,021	348
PsycINFO	Ovid	1806 to July Week 5 2024	12.08.24	1,044	278
CDSR	Wiley	Issue 8 of 12, August 2024	12.08.24	117	117
CENTRAL	Wiley	Issue 7 of 12, July 2024	12.08.24	342	39
PTSD pubs	Internet	to 12.8.24	12.08.24	1,206	395
KSR Evidence	Internet	to 12.8.24	12.08.24	85	3
<b>TOTAL</b>				<b>11,253</b>	<b>6,954</b>

### Search strategies

**MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (Ovid): 1946 to August 09, 2024**

**Date searched: 12.08.24**

**Records found: 1,973**

- 1 Stress Disorders, Post-Traumatic/ 43636
- 2 ((post traumatic or posttraumatic) adj (stress\$ or neurosis or neuroses or syndrome\$ or psychosis or psychoses)).ti,ab,ot. 47451
- 3 (PTSD\$1 or PTSS\$1 or CPTSD\$1).ti,ab,ot.36228
- 4 (combat adj (disorder\$ or fatigue or stress\$)).ti,ab,ot. 587
- 5 (war neurosis or war neuroses or battle neurosis or battle neuroses or combat neurosis or combat neuroses or battle fatigue or shell shock\$ or shellshock\$ or delayed stress disorder\$ or delayed stress syndrome\$ or operational exhaustion).ti,ab,ot.337
- 6 or/1-5 64277
- 7 exp Diabetes Mellitus/ 531716
- 8 hyperglycemia/ or hypoglycemia/ 61089
- 9 (diabet\$ or t1dm or iddm or t2dm or iiddm or niddm or hypoglyc?emi\$ or hyperglyc?emi\$ or hypo-glyc?emi\$ or hyper-glyc?emi\$).ti,ab,ot. 875361
- 10 7 or 8 or 9 943887
- 11 6 and 10 481
- 12 exp heart diseases/ 1307739
- 13 (((coronary or heart or cardiac or cardial or myocardial or cardiovascular or cardio-vascular) adj2 (disease\$ or infarction or insufficiency or ische?mi\$ or atherosclero\$ or stenosis\$)) or CVD).ti,ab,ot. 761002
- 14 angina.ti,ab,ot. 58045
- 15 (coronary arter\$ adj (constriction or thrombos\$)).ti,ab,ot. 742
- 16 (ische?mic cardiomyopath\$ or ische?mic cardiopath\$).ti,ab,ot. 6088

17 12 or 13 or 14 or 15 or 16 1674610  
18 6 and 17 1076  
19 exp Stroke/ 183735  
20 stroke\$.ti,ab,ot.334294  
21 ((cerebrovascular or cerebro-vascular or cerebral or brain) adj2 (accident\$ or arrest\$ or  
failure\$ or insufficienc\$ or insult\$ or lesion or vasculopathy)).ti,ab,ot. 23834  
22 (CVA or apoplectic or apoplexia or apoplexy).ti,ab,ot. 7691  
23 19 or 20 or 21 or 22 398566  
24 6 and 23 333  
25 exp Hypertension/ 326396  
26 (hypertension or hypertensive\$ or high blood pressure or elevate\$ blood pressure or rais\$  
blood pressure).ti,ab,ot. 539765  
27 prehypertension.ti,ab,ot. 1995  
28 25 or 26 or 27 607380  
29 6 and 28 465  
30 exp Psoriasis/ 50437  
31 (psoriasis or psoriatic or psoriasiform or willan lepra).ti,ab,ot. 62871  
32 30 or 31 69683  
33 6 and 32 19  
34 Fibromyalgia/ 10419  
35 (fibromyalg\$ or fibromyositis or fibro-myalg\$ or fibro-myositis).ti,ab,ot. 13346  
36 (fibrositic nodule\$ or fibrositis or muscular rheumatism).ti,ab,ot. 557  
37 34 or 35 or 36 14941  
38 6 and 37 189  
39 exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ 70102  
40 (chronic obstructive adj2 (lung\$ or pulmonary or bronchopulmonary or respiratory)).ti,ab,ot.  
68773  
41 (COPD or chronic airflow obstruction or chronic airway obstruction).ti,ab,ot. 61938  
42 39 or 40 or 41 110007  
43 6 and 42 61  
44 11 or 18 or 24 or 29 or 33 or 38 or 43 2100  
45 exp animals/ not (exp animals/ and humans/) 5247600  
46 44 not 45 2044  
47 (letter or editorial or note).pt. 1966172  
**48 46 not 47 1973**

**Embase (Ovid): 1974 to 2024 August 09**

**Date searched: 12.8.24**

**Records found: 5,465**

1 exp posttraumatic stress disorder/ 86740  
2 ((post traumatic or posttraumatic) adj (stress\$ or neurosis or neuroses or syndrome\$ or  
psychosis or psychoses)).ti,ab,ot. 57919  
3 (PTSD\$1 or PTSS\$1 or CPTSD\$1).ti,ab,ot.47191  
4 (combat adj (disorder\$ or fatigue or stress\$)).ti,ab,ot. 700  
5 (war neurosis or war neuroses or battle neurosis or battle neuroses or combat neurosis or  
combat neuroses or battle fatigue or shell shock\$ or shellshock\$ or delayed stress disorder\$  
or delayed stress syndrome\$ or operational exhaustion).ti,ab,ot.276  
6 or/1-5 96520  
7 exp diabetes mellitus/ 1290998  
8 hypoglycemia/ or hyperglycemia/ 210410

9 (diabet\$ or t1dm or iddm or t2dm or iiddm or niddm or hypoglyc?emi\$ or hyperglyc?emi\$ or  
hypo-glyc?emi\$ or hyper-glyc?emi\$).ti,ab,ot. 1324888

10 7 or 8 or 9 1639917

11 6 and 10 2049

12 exp ischemic heart disease/ 772804

13 (((coronary or heart or cardiac or cardial or myocardial or cardiovascular or cardio-vascular)  
adj2 (disease\$ or infarction or insufficiency or ische?mi\$ or atherosclero\$ or stenosis\$)) or  
CVD).ti,ab,ot. 1115111

14 angina.ti,ab,ot. 82957

15 (coronary arter\$ adj (constriction\$ or thrombos\$)).ti,ab,ot. 928

16 (ische?mic cardiomyopath\$ or ische?mic cardiopath\$).ti,ab,ot. 13840

17 or/12-16 1421245

18 6 and 17 2081

19 exp cerebrovascular accident/ 347972

20 stroke\$.ti,ab,ot.536132

21 ((cerebrovascular or cerebro-vascular or cerebral or brain) adj2 (accident\$ or arrest\$ or  
failure\$ or insufficienc\$ or insult\$ or lesion or vasculopathy)).ti,ab,ot. 36531

22 (CVA or apoplectic or apoplexia or apoplexy).ti,ab,ot. 13010

23 or/19-22 654614

24 6 and 23 1042

25 exp hypertension/ 1044890

26 (hypertension or hypertensive\$ or high blood pressure or elevate\$ blood pressure or rais\$  
blood pressure).ti,ab,ot. 843499

27 prehypertension.ti,ab,ot. 2938

28 25 or 26 or 27 1305499

29 6 and 28 2292

30 exp psoriasis/ 119313

31 (psoriasis or psoriatic or psoriasiform or willan lepra).ti,ab,ot. 99156

32 30 or 31 128713

33 6 and 32 133

34 fibromyalgia/ 27157

35 (fibromyalg\$ or fibromyositis or fibro-myalg\$ or fibro-myositis).ti,ab,ot. 22076

36 (fibrositic nodule\$ or fibrositis or muscular rheumatism).ti,ab,ot. 382

37 34 or 35 or 36 29307

38 6 and 37 737

39 chronic obstructive lung disease/ 188685

40 (chronic obstructive adj2 (lung\$ or pulmonary or bronchopulmonary or respiratory)).ti,ab,ot.  
100567

41 (COPD or chronic airflow obstruction or chronic airway obstruction).ti,ab,ot. 117606

42 39 or 40 or 41 217158

43 6 and 42 444

44 11 or 18 or 24 or 29 or 33 or 38 or 43 6122

45 animal/1675405

46 animal experiment/ 3197694

47 (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig  
or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or  
bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,ot,hw. 7921716

48 or/45-47 7921716

49 exp human/ 26970809

50 human experiment/ 668900

51 or/49-50 26973590

52 48 not (48 and 51) 5895052  
 53 44 not 52 5986  
 54 (letter or editorial or note).pt. 3155994  
 55 53 not 54 5465

**CINAHL (EBSCO): 1981 to 12.8.24**

**Date searched: 12.8.24**

**Records found: 1,021**

#	Query	Results
<b>S33</b>	<b>S7 OR S13 OR S18 OR S22 OR S24 OR S28 OR S32</b>	<b>1,021</b>
S32	S5 AND S31	38
S31	S29 OR S30	34,295
S30	COPD OR "chronic airflow obstruction" OR "chronic airway obstruction"	26,395
S29	"chronic obstructive" N2 (lung* OR pulmonary OR bronchopulmonary OR respiratory)	29,407
S28	S5 AND S27	100
S27	S25 OR S26	8,026
S26	"fibrositic nodule" OR "fibrositic nodules" OR fibrositis OR "muscular rheumatism"	5,090
S25	fibromyalg* OR fibromyositis OR (fibro N1 myalg*) OR "fibro-myositis"	8,018
S24	S5 AND S23	4
S23	psoriasis OR psoriatic OR psoriasiform OR "willan lepra"	14,407
S22	S5 AND S21	214
S21	S19 OR S20	145,635
S20	prehypertension	1,004
S19	hypertension OR hypertensive* OR "high blood pressure" OR ((elevate* OR rais*) N1 "blood pressure")	145,516
S18	S5 AND S17	207
S17	S14 OR S15 OR S16	154,222
S16	CVA OR apoplectic OR apoplexia OR apoplexy	65,929
S15	(cerebrovascular OR "cerebro-vascular" OR cerebral OR brain) N2 (accident* OR arrest* OR failure* OR insufficienc* OR insult* OR lesion OR vasculopathy)	8,520
S14	stroke*	147,869
S13	S5 AND S12	453
S12	S8 OR S9 OR S10 OR S11	274,117
S11	(ischemic OR ischaemic) N1 (cardiomyopath* OR cardiopath*)	1,987
S10	("coronary artery" OR "coronary arteries") N1 (constriction OR thrombos*)	114
S9	angina	14,062

S8	((coronary OR heart OR cardiac OR cardial OR myocardial OR cardiovascular OR "cardio-vascular") N2 (disease* OR infarction OR insufficiency OR ische?mi* OR atherosclero* OR stenos*)) OR CVD	268,453
S7	S5 AND S6	260
S6	diabet* OR t1dm OR iddm OR t2dm OR iiddm OR niddm OR hypoglyc?emi* OR hyperglyc?emi* OR "hypo-glycemia" OR "hypo-glycemic" OR "hypo-glycaemia" OR "hypo-glycaemic" OR "hyper-glycemia" OR "hyper-glycemic" OR "hyper-glycaemia" OR "hyper-glycaemic"	287,050
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	35,019
S4	"war neurosis" OR "war neuroses" OR "battle neurosis" OR "battle neuroses" OR "combat neurosis" OR "combat neuroses" OR "battle fatigue" OR "shell shock" OR shellshock* OR "shell shocked" OR "shell shocks" OR "delayed stress disorder" OR "delayed stress syndrome" OR "delayed stress disorders" OR "delayed stress syndromes" OR "operational exhaustion"	18,861
S3	combat N1 (disorder* OR fatigue OR stress*)	444
S2	PTSD* OR PTSS* OR CPTSD*	23,448
S1	("post traumatic" OR posttraumatic) N1 (stress* OR neurosis OR neuroses OR syndrome* OR psychosis OR psychoses)	33,500

#### PsycINFO (Ovid): 1806 to July Week 5 2024

Date searched: 12.8.24

Records found: 1,044

- 1 ((post traumatic or posttraumatic) adj (stress\$ or neurosis or neuroses or syndrome\$ or psychosis or psychoses)).ti,ab. 50035
- 2 (PTSD\$1 or PTSS\$1 or CPTSD\$1).ti,ab. 42546
- 3 (combat adj (disorder\$ or fatigue or stress\$)).ti,ab. 689
- 4 (war neurosis or war neuroses or battle neurosis or battle neuroses or combat neurosis or combat neuroses or battle fatigue or shell shock\$ or shellshock\$ or delayed stress disorder\$ or delayed stress syndrome\$ or operational exhaustion).ti,ab. 726
- 5 or/1-4 58667
- 6 (diabet\$ or t1dm or iddm or t2dm or iiddm or niddm or hypoglyc?emi\$ or hyperglyc?emi\$ or hypo-glyc?emi\$ or hyper-glyc?emi\$).ti,ab. 40099
- 7 5 and 6 286
- 8 (((coronary or heart or cardiac or cardial or myocardial or cardiovascular or cardio-vascular) adj2 (disease\$ or infarction or insufficiency or ische?mi\$ or atherosclero\$ or stenos\$)) or CVD).ti,ab. 30800
- 9 angina.ti,ab. 1147
- 10 (coronary arter\$ adj (constriction\$ or thrombos\$)).ti,ab. 7
- 11 (ische?mic cardiomyopath\$ or ische?mic cardiopath\$).ti,ab. 31
- 12 or/8-11 31242
- 13 5 and 12 507
- 14 stroke\$.ti,ab. 41089
- 15 ((cerebrovascular or cerebro-vascular or cerebral or brain) adj2 (accident\$ or arrest\$ or failure\$ or insufficienc\$ or insult\$ or lesion or vasculopathy)).ti,ab. 3907
- 16 (CVA or apoplectic or apoplexia or apoplexy).ti,ab. 642
- 17 or/14-16 44534

18	5 and 17	163	
19	(hypertension or hypertensive\$ or high blood pressure or elevate\$ blood pressure or rais\$ blood pressure).ti,ab.	22308	
20	prehypertension.ti,ab.	88	
21	19 or 20	22314	
22	5 and 21	227	
23	(psoriasis or psoriatic or psoriasiform or willan lepra).ti,ab.	804	
24	5 and 23	9	
25	(fibromyalg\$ or fibromyositis or fibro-myalg\$ or fibro-myositis).ti,ab.	3869	
26	(fibrositic nodule\$ or fibrositis or muscular rheumatism).ti,ab.	43	
27	25 or 26	3899	
28	5 and 27	113	
29	(chronic obstructive adj2 (lung\$ or pulmonary or bronchopulmonary or respiratory)).ti,ab.	2822	
30	(COPD or chronic airflow obstruction or chronic airway obstruction).ti,ab.	2015	
31	29 or 30	3181	
32	5 and 31	24	
<b>33</b>	<b>7 or 13 or 18 or 22 or 24 or 28 or 32</b>	<b>1044</b>	

### The Cochrane Library (Wiley)

<https://www.cochranelibrary.com/>

Date searched: 12.8.24

#### Records found:

**Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2024): 117**

**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 7 of 12, July 2024): 342**

#1	MeSH descriptor: [Stress Disorders, Post-Traumatic] this term only	4148
#2	("post traumatic" or posttraumatic) NEAR/1 (stress* or neurosis or neuroses or syndrome* or psychosis or psychoses)	7985
#3	PTSD* or PTSS* or CPTSD*	6623
#4	combat NEAR/1 (disorder* or fatigue or stress*)	303
#5	"war neurosis" or "war neuroses" or "battle neurosis" or "battle neuroses" or "combat neurosis" or "combat neuroses" or "battle fatigue" or "shell shock" or shellshock* or "shell shocked" or "shell shocks" or "delayed stress disorder" or "delayed stress syndrome" or "delayed stress disorders" or "delayed stress syndromes" or "operational exhaustion"	10
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	9464
#7	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	46361
#8	MeSH descriptor: [Hyperglycemia] this term only	2574
#9	MeSH descriptor: [Hypoglycemia] this term only	3181
#10	diabet* or t1dm or iddm or t2dm or iiddm or niddm or hypoglyc?emi* or hyperglyc?emi* or "hypo-glycemia" or "hypo-glycemic" or "hypo-glycaemia" or "hypo-glycaemic" or "hyper-glycemia" or "hyper-glycemic" or "hyper-glycaemia" or "hyper-glycaemic"	138038
#11	#7 or #8 or #9 or #10	138326
#12	#6 and #11	160
#13	MeSH descriptor: [Heart Diseases] explode all trees	74683
#14	((coronary or heart or cardiac or cardial or myocardial or cardiovascular or "cardio-vascular") NEAR/2 (disease* or infarction or insufficiency or ische?mi* or atherosclero* or stenos*)) or CVD	123259
#15	angina	16234
#16	("coronary artery" or "coronary arteries") NEAR/1 (constriction or thrombos*)	242
#17	(ischemic or ischaemic) NEAR/1 (cardiomyopath* or cardiopath*)	937

#18 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 156291  
 #19 #6 and #18 249  
 #20 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees 17639  
 #21 stroke\* 89866  
 #22 (cerebrovascular or "cerebro-vascular" or cerebral or brain) NEAR/2 (accident\* or arrest\* or failure\* or insufficienc\* or insult\* or lesion or vasculopathy) 20507  
 #23 CVA or apoplectic or apoplexia or apoplexy 1677  
 #24 #20 or #21 or #22 or #23 94604  
 #25 #6 and #24 99  
 #26 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees 25434  
 #27 hypertension or hypertensive\* or "high blood pressure" or ((elevate\* or rais\*) NEAR/1 "blood pressure") 86639  
 #28 prehypertension 791  
 #29 #26 or #27 or #28 86753  
 #30 #6 and #29 138  
 #31 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees 4758  
 #32 psoriasis or psoriatic or psoriasiform or "willan lepra" 11811  
 #33 #31 or #32 11811  
 #34 #6 and #33 8  
 #35 MeSH descriptor: [Fibromyalgia] this term only 2028  
 #36 fibromyalg\* or fibromyositis or (fibro NEAR/1 myalg\*) or "fibro-myositis" 4110  
 #37 "fibrositic nodule" or "fibrositic nodules" or fibrositis or "muscular rheumatism" 88  
 #38 #35 or #36 or #37 4152  
 #39 #6 and #38 47  
 #40 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees 8311  
 #41 "chronic obstructive" NEAR/2 (lung\* or pulmonary or bronchopulmonary or respiratory) 20259  
 #42 COPD or "chronic airflow obstruction" or "chronic airway obstruction" 20501  
 #43 #40 or #41 or #42 25980  
 #44 #6 and #43 44  
 #45 #12 or #19 or #25 or #30 or #34 or #39 or #44 in Cochrane Reviews 117  
 #46 #12 or #19 or #25 or #30 or #34 or #39 or #44 in Trials 342

**PTSD pubs (ProQuest): to 12.8.24**

[https://www.ptsd.va.gov/ptsdpubs/search\\_ptsdpubs.asp](https://www.ptsd.va.gov/ptsdpubs/search_ptsdpubs.asp)

**Date searched: 12.8.24**

**Records found: 1,206**

S1 ("post traumatic" or posttraumatic) NEAR/1 (stress\* or neurosis or neuroses or syndrome\* or psychosis or psychoses) Results: 28555  
 S2 PTSD\* or PTSS\* or CPTSD\* Results: 48690  
 S3 combat NEAR/1 (disorder\* or fatigue or stress\*) Results: 800  
 S4 "war neurosis" or "war neuroses" or "battle neurosis" or "battle neuroses" or "combat neurosis" or "combat neuroses" or "battle fatigue" or "shell shock" or shellshock\* or "shell shocked" or "shell shocks" or "delayed stress disorder" or "delayed stress syndrome" or "delayed stress disorders" or "delayed stress syndromes" or "operational exhaustion" Results: 514  
 S5 [S1] OR [S2] OR [S3] OR [S4] Results: 50107  
 S6 diabet\* or t1dm or iddm or t2dm or iiddm or niddm or hypoglyc?emi\* or hyperglyc?emi\* or "hypo-glycemia" or "hypo-glycemic" or "hypo-glycaemia" or "hypo-glycaemic" or "hyperglycemia" or "hyper-glycemic" or "hyper-glycaemia" or "hyper-glycaemic" Results: 329

S7 [ S5] AND [S6] Results: 286  
S8 ((coronary or heart or cardiac or cardial or myocardial or cardiovascular or "cardio-vascular") NEAR/2 (disease\* or infarction or insufficiency or ische?mi\* or atherosclero\* or stenos\*)) or CVD Results: 949  
S9 angina Results: 27  
S10 ("coronary artery" or "coronary arteries") NEAR/1 (constriction or thrombos\*) Results: 0  
S11 (ischemic or ischaemic) NEAR/1 (cardiomyopath\* or cardiopath\*) Results: 1  
S12 [S8] OR [S9] OR [S10] OR [S11] Results: 954  
S13 [S5] AND [S12] Results: 798  
S14 stroke\* Results: 145  
S15 (cerebrovascular or "cerebro-vascular" or cerebral or brain) NEAR/2 (accident\* or arrest\* or failure\* or insufficienc\* or insult\* or lesion or vasculopathy) Results: 43  
S16 CVA or apoplectic or apoplexia or apoplexy Results: 3  
S17 [S14] OR [S15] OR [S16] Results: 187  
S18 [S5] AND [S17] Results: 146  
S19 hypertension or hypertensive\* or "high blood pressure" or ((elevate\* or rais\*) NEAR/1 "blood pressure") Results: 232  
S20 prehypertension Results: 0  
S21 [S19] OR [S20] Results: 232  
S22 [S5] AND [S21] Results: 195  
S23 psoriasis or psoriatic or psoriasiform or "willan lepra" Results: 10  
S24 [S5] AND [S23] Results: 10  
S25 fibromyalg\* or fibromyositis or (fibro NEAR/1 myalg\*) or "fibro-myositis" Results: 129  
S26 "fibrositic nodule" or "fibrositic nodules" or fibrositis or "muscular rheumatism" Results: 1  
S27 [S25] OR [S26] Results: 129  
S28 [S5] AND [S27] Results: 100  
S29 "chronic obstructive" NEAR/2 (lung\* or pulmonary or bronchopulmonary or respiratory) Results: 21  
S30 COPD or "chronic airflow obstruction" or "chronic airway obstruction" Results: 12  
S31 [S29] OR [S30] Results: 24  
S32 [S5] AND [S31] Results: 17  
**S33 [S7] OR [S13] OR [S18] OR [S22] OR [S24] OR [S28] OR [S32] Results: 1206**

#### KSR Evidence (Internet): to 12.8.24

<https://ksrevidence.com/>

Date searched: 12.8.24

Records found: 85

- 1 ("post traumatic" or posttraumatic) NEAR/1 (stress\* or neurosis or neuroses or syndrome\* or psychosis or psychoses) in Title or Abstract 2117 results
- 2 PTSD\* or PTSS\* or CPTSD\* in Title or Abstract 1652 results
- 3 combat NEAR/1 (disorder\* or fatigue or stress\*) in Title or Abstract 13 results
- 4 "war neurosis" or "war neuroses" or "battle neurosis" or "battle neuroses" or "combat neurosis" or "combat neuroses" or "battle fatigue" or "shell shock" or shellshock\* or "shell shocked" or "shell shocks" or "delayed stress disorder" or "delayed stress syndrome" or "delayed stress disorders" or "delayed stress syndromes" or "operational exhaustion" in Title or Abstract 0 results
- 5 #1 or #2 or #3 or #4 in All text 2394 results
- 6 diabet\* or t1dm or iddm or t2dm or iiddm or niddm or hypoglyc?emi\* or hyperglyc?emi\* or "hypo-glycemia" or "hypo-glycemic" or "hypo-glycaemia" or "hypo-glycaemic" or "hyper-

- glycemia" or "hyper-glycemic" or "hyper-glycaemia" or "hyper-glycaemic" in Title or Abstract  
17783 results
- 7 #5 and #6 in All text 24 results
- 8 ((coronary or heart or cardiac or cardial or myocardial or cardiovascular or "cardio-vascular")  
NEAR/2 (disease\* or infarction or insufficiency or ische?mi\* or atherosclero\* or stenos\*)) or  
CVD in Title or Abstract 13308 results
- 9 angina in Title or Abstract 587 results
- 10 ("coronary artery" or "coronary arteries") NEAR/1 (constriction or thrombos\*) in Title or  
Abstract 4 results
- 11 (ischemic or ischaemic) NEAR/1 (cardiomyopath\* or cardiopath\*) in Title or Abstract 135  
results
- 12 #8 or #9 or #10 or #11 or #8 or #9 or #10 or #11 in All text 13558 results
- 13 #5 and #12 in All text 42 results
- 14 stroke\* in Title or Abstract 10979 results
- 15 (cerebrovascular or "cerebro-vascular" or cerebral or brain) NEAR/2 (accident\* or arrest\* or  
failure\* or insufficienc\* or insult\* or lesion or vasculopathy) in Title or Abstract 398 results
- 16 CVA or apoplectic or apoplexia or apoplexy in Title or Abstract 163 results
- 17 #14 or #15 or #16 in All text 11297 results
- 18 #17 and #5 in All text 20 results
- 19 hypertension or hypertensive\* or "high blood pressure" or ((elevate\* or rais\*) NEAR/1  
"blood pressure") in Title or Abstract 7658 results
- 20 prehypertension in Title or Abstract 53 results
- 21 #19 or #20 in All text 7667 results
- 22 #21 and #5 in All text 15 results
- 23 psoriasis or psoriatic or psoriasiform or "willan lepra" in Title or Abstract 1248 results
- 24 #23 and #5 in All text 0 results
- 25 fibromyalg\* or fibromyositis or (fibro NEAR/1 myalg\*) or "fibro-myositis" in Title or Abstract  
661 results
- 26 "fibrositic nodule" or "fibrositic nodules" or fibrositis or "muscular rheumatism" in Title or  
Abstract 6 results
- 27 #25 or #26 in All text 661 results
- 28 #27 and #5 in All text 10 results
- 29 "chronic obstructive" NEAR/2 (lung\* or pulmonary or bronchopulmonary or respiratory) in  
Title or Abstract 2115 results
- 30 COPD or "chronic airflow obstruction" or "chronic airway obstruction" in Title or Abstract  
1996 results
- 31 #29 or #30 in All text 2551 results
- 32 #31 and #5 in All text 5 results
- 33 #7 or #13 or #18 or #22 or #28 or #24 or #32 in All text 85 results**

## Appendix 2: Excluded studies

Full reference
<b>Population (not PTSD in study types 1 to 3)</b>
Angleman AJ, Van Hasselt VB, Schuhmann BB. Relationship between posttraumatic stress symptoms and cardiovascular disease risk in firefighters. <i>Behav Modif</i> 2022; 46(2):321-351
Brooks M. PTSD symptoms in women tied to worse heart, brain health. <i>Cardiol News</i> 2023:1-2
Crum-Cianflone NF, Bagnell ME, Schaller E, Boyko EJ, Smith B, Maynard C, et al. Impact of combat deployment and posttraumatic stress disorder on newly reported coronary heart disease among US active duty and reserve forces. <i>Circulation</i> 2014; 129(18):1813-20
Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. <i>Am Heart J</i> 2013; 166(5):806-14
Hicks EM, Niarchou M, Goleva S, Kabir D, Johnson J, Johnston KJA, et al. Comorbidity profiles of posttraumatic stress disorder across the medical phenome. <i>Biol Psychiatry Glob Open Sci</i> 2024; 4(5):100337
Kim TY, Chung HK, Choi JH, Kang SH, Choi TK, Bang YJ, et al. Association between symptoms of posttraumatic stress disorder and blood pressure in the elderly. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2014; 24(SUPPL. 2):S601-S602
Pratt L, Gonzalez A, Kotov R, Luft BJ. PTSD and risk for hypertension: a longitudinal analysis in WTC responders. <i>Compr Psychiatry</i> 2013; 54(8):e33
Sabbioni L, Bossini L, Casolaro I, Del Matto L, Fagiolini A. Psychiatric and medical comorbidities: observational study on post-traumatic stress disorder. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2016; 26(Supplement 2):S629
Scherrer JF, Lustman PJ. Posttraumatic stress disorder and incident type 2 diabetes: is obesity to blame? <i>Chronic Stress</i> 2019; 3:1-3
Seligowski AV, Misganaw B, Duffy LA, Ressler KJ, Guffanti G. Leveraging large-scale genetics of PTSD and cardiovascular disease to demonstrate robust shared risk and improve risk prediction accuracy. <i>Am J Psychiatry</i> 2022; 179(11):814-823
Torres T. Examining the relationship of posttraumatic stress and fibromyalgia among women veterans: long term impact posttraumatic stress disorder, military sexual trauma, and fibromyalgia have on quality of life: <i>The Chicago School of Professional Psychology</i> ; 2015. Available from: <a href="http://search.proquest.com/docview/178718311">http://search.proquest.com/docview/178718311</a>
Valentine SE, Nobles CJ, Gerber MW, Vaewsorn A, Shtasel DL, Marques L. The association of posttraumatic stress disorder and chronic medical conditions by ethnicity. <i>J Lat Psychol</i> 2017; 5(3):227-241
Vance MC, Wiitala WL, Sussman JB, Pfeiffer P, Hayward RA. Increased cardiovascular disease risk in veterans with mental illness. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> 2019; 12(10):e005563
<b>Exposure (not PTSD in study type 4)</b>
Abrams TE, Blevins A, Weg MW. Chronic obstructive lung disease and posttraumatic stress disorder: current perspectives. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 2015; 10:2219-33
Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, Mostoufi S, Golnari G, Reis V, et al. Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. <i>Psychosom Med</i> 2014; 76(1):2-11
Conversano C, Carmassi C, Bertelloni CA, Marchi L, Micheloni T, Carbone MG, et al. Potentially traumatic events, post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress spectrum in patients with fibromyalgia. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2019; 37 Suppl 116(1):39-43
Ebrahimi R, Dennis P, Alvarez C, Perkins A, Yang H, Shroyer AL, et al. Pathways linking posttraumatic stress disorder to ischemic heart disease in women veterans. <i>Circulation</i> 2022; 146(Supplement 1)
El-Solh AA, Lawson Y, Attai P. Cardiovascular events in insomnia patients with post-traumatic stress disorder. <i>Sleep Med</i> 2022; 100:24-30
Gibson CJ, Li Y, Inslight SS, Seal KH, Byers AL. Gender differences in cardiovascular risk related to diabetes and posttraumatic stress disorder. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 2018; 26(12):1268-1272

<b>Full reference</b>
Husky MM, Mazure CM, Kovess-Masfety V. Gender differences in psychiatric and medical comorbidity with post-traumatic stress disorder. <i>Compr Psychiatry</i> 2018; 84:75-81
Mendlowicz V, Garcia-Rosa ML, Gekker M, Wermelinger L, Berger W, Luz MP, et al. Post-traumatic stress disorder as a predictor for incident hypertension: a 3-year retrospective cohort study. <i>Psychol Med</i> 2023; 53(1):132-139
Parikh P, Romeiser J, Jannello P, Shroyer AL. Impact of post-traumatic stress disorder on clinical outcomes in veterans with coronary artery disease. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> 2019; 12(SUPPL 1)
Seng JS, Clark MK, McCarthy AM, Ronis DL. PTSD and physical comorbidity among women receiving Medicaid: results from service-use data. <i>J Trauma Stress</i> 2006; 19(1):45-56
Stevellink SAM, Opie E, Pernet D, Gao H, Elliott P, Wessely S, et al. Probable PTSD, depression and anxiety in 40,299 UK police officers and staff: prevalence, risk factors and associations with blood pressure. <i>PLoS One</i> 2020; 15(11):e0240902
van den Berk Clark C, Kansara V, Fedorova M, Ju T, Renirie T, Lee J, et al. How does PTSD treatment affect cardiovascular, diabetes and metabolic disease risk factors and outcomes? A systematic review. <i>J Psychosom Res</i> 2022; 157:110793
<b>Outcomes</b>
Agyemang C, Goosen S, Anujoo K, Ogedegbe G. Relationship between post-traumatic stress disorder and diabetes among 105,180 asylum seekers in the Netherlands. <i>Eur J Public Health</i> 2012; 22(5):658-62
Amir M, Kaplan Z, Neumann L, Sharabani R, Shani N, Buskila D. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. <i>J Psychosom Res</i> 1997; 42(6):607-13
Barski L, Shafat T, Buskila Y, Amital H, Makulin Y, Shvarts B, et al. High prevalence of fibromyalgia syndrome among Israeli nurses. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2020; 38 Suppl 123(1):25-30
Bender E. PTSD may increase the risk for stroke and TIA among young and middle-aged adults. <i>Neurol Today</i> 2019; 19(22):8-9
Bullman T. Comorbidity risks of a cohort of Vietnam veterans diagnosed with post-traumatic stress disorder. <i>J Mil Veterans Health</i> 2018; 26(1):29-36
Chen MH, Pan TL, Li CT, Lin WC, Chen YS, Lee YC, et al. Risk of stroke among patients with post-traumatic stress disorder: nationwide longitudinal study. <i>Br J Psychiatry</i> 2015; 206(4):302-7
Chung MC, Jones RC, Harding SA, Campbell J. Posttraumatic stress disorder among older patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Psychiatr Q</i> 2016; 87(4):605-618
Ebrahimi R, Lynch KE, Beckham JC, Dennis PA, Viernes B, Tseng CH, et al. Association of posttraumatic stress disorder and incident ischemic heart disease in women veterans. <i>JAMA Cardiol</i> 2021; 6(6):642-651
Edmondson D, Sumner JA, Kronish IM, Burg MM, Oyesiku L, Schwartz JE. The association of posttraumatic stress disorder with clinic and ambulatory blood pressure in healthy adults. <i>Psychosom Med</i> 2018; 80(1):55-61
Felker B, Bush KR, Harel O, Shofer JB, Shores MM, Au DH. Added burden of mental disorders on health status among patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Prim Care Companion J Clin Psychiatry</i> 2010; 12(4):e1-e8
Gill JM, Szanton S, Taylor TJ, Page GG, Campbell JC. Medical conditions and symptoms associated with posttraumatic stress disorder in low-income urban women. <i>J Womens Health</i> 2009; 18(2):261-267
Goldfinger JZ. Post-traumatic stress disorder was associated with a threefold increased risk for stroke in a Taiwanese national health insurance database. <i>Evid Based Ment Health</i> 2015; 18(4):e7
Goncher I, Blake RA. Review of 'A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women'. <i>Int J Emerg Ment Health</i> 2009; 11(1):60-62
Habbal AB, White CT, Shamim H, Al Shouli R, Mohammed L. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and instigation of cardiovascular events: ischemic heart disease (IHD) and atrial fibrillation (af). <i>Cureus</i> 2022; 14(10):e30583
Hirai H, Nagao M, Ohira T, Maeda M, Okazaki K, Nakano H, et al. Psychological burden predicts new-onset diabetes in men: a longitudinal observational study in the Fukushima Health Management Survey after the Great East Japan earthquake. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> 2022; 13:1008109
Ho GWK, Karatzias T, Vallieres F, Bondjers K, Shevlin M, Cloitre M, et al. Complex PTSD symptoms mediate the association between childhood trauma and physical health problems. <i>J Psychosom Res</i> 2021; 142:110358

Full reference
Hunter LD, Boer T, Saltzman LY. The intersectionality of sex and race in the relationship between posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: a scoping review. <i>Public Health Rev</i> 2023; 44:1605302
Husarewycz MN, El-Gabalawy R, Logsetty S, Sareen J. The association between number and type of traumatic life experiences and physical conditions in a nationally representative sample. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2014; 36(1):26-32
Jiang L, Beals J, Whitesell NR, Roubideaux Y, Manson SM. Association between diabetes and mental disorders in two American Indian reservation communities. <i>Diabetes Care</i> 2007; 30(9):2228-2229
Kibler JL, Ma M, Tursich M, Malcolm L, Llabre MM, Greenbarg R, et al. Cardiovascular risks in relation to posttraumatic stress severity among young trauma-exposed women. <i>J Affect Disord</i> 2018; 241:147-153
Kubzansky LD, Koenen KC, Spiro A, III, Vokonas PS, Sparrow D. Perspective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the Normative Aging Study. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2007; 64(1):109-116
Lee SY, Park CL, Pescatello LS. How trauma influences cardiovascular responses to stress: contributions of posttraumatic stress and cognitive appraisals. <i>J Behav Med</i> 2020; 43(1):131-142
McLeay SC, Harvey WM, Romaniuk MN, Crawford DH, Colquhoun DM, Young RM, et al. Physical comorbidities of post-traumatic stress disorder in Australian Vietnam War veterans. <i>Med J Aust</i> 2017; 206(6):251-257
Meinhausen C, Prather AA, Sumner JA. Posttraumatic stress disorder (PTSD), sleep, and cardiovascular disease risk: a mechanism-focused narrative review. <i>Health Psychol</i> 2022; 41(10):663-673
Mellman TA, Brown DD, Jenifer ES, Hipolito MM, Randall OS. Posttraumatic stress disorder and nocturnal blood pressure dipping in young adult African Americans. <i>Psychosom Med</i> 2009; 71(6):627-30
Mesa-Vieira C, Didden C, Schomaker M, Mouton JP, Folb N, van den Heuvel LL, et al. Post-traumatic stress disorder as a risk factor for major adverse cardiovascular events: a cohort study of a South African medical insurance scheme. <i>Epidemiol Psychiatr Sci</i> 2024; 33:e5
Niyas AM, Haseefa F, Movahed MR, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. The occurrence of ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI in patients with post traumatic stress disorder (PTSD) using the large nationwide inpatient sample (NIS). <i>Am J Cardiovasc Dis</i> 2024; 14(3):172-179
Nobles CJ, Valentine SE, Borba CP, Gerber MW, Shtasel DL, Marques L. Black-white disparities in the association between posttraumatic stress disorder and chronic illness. <i>J Psychosom Res</i> 2016; 85:19-25
Post-traumatic stress disorder may raise diabetes risk. <i>Nephrol News Issues</i> 2010; 24(8):20
Reis DJ, Kaizer AM, Kinney AR, Bahraini NH, Forster JE, Brenner LA. The unique association of posttraumatic stress disorder with hypertension among veterans: A replication of Kibler et al. (2009) using Bayesian estimation and data from the United States-Veteran Microbiome Project. <i>Psychol Trauma</i> 2023; 15(1):131-139
Scherrer JF, Salas J, Lustman PJ, van den Berk-Clark C, Schnurr PP, Tuerk P, et al. The role of obesity in the association between posttraumatic stress disorder and incident diabetes. <i>JAMA Psychiatry</i> 2018; 75(11):1189-1198
Seligowski AV, Grewal SS, Abohashem S, Zureigat H, Qamar I, Aldosoky W, et al. PTSD increases risk for major adverse cardiovascular events through neural and cardio-inflammatory pathways. <i>Brain Behav Immun</i> 2024; 117:149-154
Sidney S. Post-traumatic stress disorder and coronary heart disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013; 62(11):979-980
Sommer JL, Reynolds K, El-Gabalawy R, Pietrzak RH, Mackenzie CS, Ceccarelli L, et al. Associations between physical health conditions and posttraumatic stress disorder according to age. <i>Aging Ment Health</i> 2021; 25(2):234-242
Sumner JA, Maihofer AX, Michopoulos V, Rothbaum AO, Almlı LM, Andreassen OA, et al. Examining individual and synergistic contributions of PTSD and genetics to blood pressure: a trans-ethnic meta-analysis. <i>Front Neurosci</i> 2021; 15:678503
Trief PM, Ouimette P, Wade M, Shanahan P, Weinstock RS. Post-traumatic stress disorder and diabetes: co-morbidity and outcomes in a male veterans sample. <i>J Behav Med</i> 2006; 29(5):411-8
Walczewska J, Rutkowski K, Wizner B, Cwynar M, Grodzicki T. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder. <i>Eur Heart J</i> 2011; 32(6):730-6
Study type

Full reference
Ahmadi N, Hajsadeghi F, Nabavi V, Olango G, Molla M, Budoff M, et al. The long-term clinical outcome of posttraumatic stress disorder with impaired coronary distensibility. <i>Psychosom Med</i> 2018; 80(3):294-300
Ahmadi N, Larijani VN, Hajsadeghi F, Budoff M. Posttraumatic stress disorder is associated with impaired coronary distensibility and predicts major adverse cardiovascular events. <i>Circulation</i> 2014; 130(SUPPL. 2)
Boscarino JA. A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention. <i>Psychosom Med</i> 2008; 70(6):668-76
Boyko EJ, Jacobson IG, Smith B, Ryan MA, Hooper TI, Amoroso PJ, et al. Risk of diabetes in U.S. military service members in relation to combat deployment and mental health. <i>Diabetes Care</i> 2010; 33(8):1771-7
Ebrahimi R, Dennis P, Shroyer AL, Alvarez C, Beckham J, Sumner J. Association of posttraumatic stress disorder with stroke in women veterans. <i>Circulation</i> 2022; 146(Supplement 1)
El-Gabalawy R, Blaney C, Tsai J, Sumner JA, Pietrzak RH. Physical health conditions associated with full and subthreshold PTSD in U.S. military veterans: results from the National Health and Resilience in Veterans Study. <i>J Affect Disord</i> 2018; 227:849-853
Frayne SM, Seaver MR, Loveland S, Christiansen CL, Spiro IA, Parker VA, et al. Burden of medical illness in women with depression and posttraumatic stress disorder. <i>Arch Intern Med</i> 2004; 164(12):1306-1312
Gaffey AE, Rosman L, Burg MM, Haskell SG, Brandt CA, Skanderson M, et al. Posttraumatic stress disorder, antidepressant use, and hemorrhagic stroke in young men and women: a 13-year cohort study. <i>Stroke</i> 2021; 52(1):121-129
Hildebrand Jr B, Higgs JB, Williamson D, Foa E, Resick P, Mintz J, et al. The fibromyalgia syndrome and widespread pain frequency in active duty U.S. service members with posttraumatic stress disorder. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2014; 66(SUPPL. 10):S396
Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, Sosnov JA, Rull RP, Torres I, et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. <i>J Hypertens</i> 2020; 38(7):1293-1301
Khalil M, Civieri G, Grewal S, Abohashem S, Aldosoky W, Lau HC, et al. Accelerated development of cardiovascular risk factors significantly mediates risk for major adverse cardiovascular events in post-traumatic stress disorder. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2024; 83(13 Supplement):1855
Lin CE, Chung CH, Chen LF, You CH, Chien WC, Chou PH. Risk of incident hypertension, diabetes, and dyslipidemia after first posttraumatic stress disorder diagnosis: A nationwide cohort study in Taiwan. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2019; 58:59-66
Lukas E, Veeneman RR, Smit DJ, Vermeulen JM, Pathak GA, Polimanti R, et al. A genetic exploration of the relationship between posttraumatic stress disorder and cardiovascular diseases [Preprint]. <i>medRxiv</i> 2024;
Miller SA, Mancuso CA, Boutin-Foster C, Michelen W, McLean-Long C, Foote B, et al. Associations between posttraumatic stress disorder and hemoglobin A1(C) in low-income minority patients with diabetes. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2011; 33(2):116-22
Persu A. Post-traumatic stress disorder and hypertension. <i>J Hypertens</i> 2023; 41(Supplement 1):e147
Polimanti R, Wendt FR, Pathak GA, Tylee DS, Tcheandjieu C, Hilliard AT, et al. Understanding the comorbidity between posttraumatic stress severity and coronary artery disease using genome-wide information and electronic health records. <i>Mol Psychiatry</i> 2022; 27(10):3961-3969
Scherrer JF, Salas J, Lustman P, Tuerk P, Gebauer S, Norman SB, et al. Combined effect of posttraumatic stress disorder and prescription opioid use on risk of cardiovascular disease. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2020; 27(13):1412-1422
Scherrer JF, Salas J, Schneider FD, Friedman MJ, van den Berk-Clark C, Chard KM, et al. PTSD improvement and incident cardiovascular disease in more than 1000 veterans. <i>J Psychosom Res</i> 2020; 134:110128
Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, Roberts AL, Agnew-Blais J, Chen Q, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women. <i>Circulation</i> 2015; 132(4):251-9
Sumner JA, Kubzansky LD, Roberts AL, Gilsanz P, Chen Q, Winning A, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms and risk of hypertension over 22 years in a large cohort of younger and middle-aged women. <i>Psychol Med</i> 2016; 46(15):3105-3116
Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 2018; 48(1):121-133

<b>Full reference</b>
Yu S, Alper HE, Nguyen AM, Maqsood J, Brackbill RM. Stroke hospitalizations, posttraumatic stress disorder, and 9/11-related dust exposure: results from the World Trade Center Health Registry. <i>Am J Ind Med</i> 2021; 64(10):827-836
<b>Unobtainable</b>
Teixeira PJ, Porto L, Kristensen CH, Santos AH, Menna-Barreto SS, Do Prado-Lima PA. Post-traumatic stress symptoms and exacerbations in COPD patients. <i>COPD</i> 2015; 12(1):90-5
Serier KN, Magruder KM, Spiro A, Kimerling R, Frayne SM, Kilbourne AM, et al. Associations between posttraumatic stress disorder and diabetes in Vietnam-era women veterans in the HealthViEWS study. <i>J Womens Health</i> 2024; 33(7):926-937
Bapolisi AM, Maurage P, Georges CMG, Petit G, Balola M, Cikomola CJ, et al. Personal and interpersonal factors moderate the relation between human-made trauma and hypertension: a path analysis approach. <i>Psychosom Med</i> 2023; 85(8):710-715
Lawrence-Wolff KM, Higgs JB, Young-McCaughan S, Mintz J, Foa EB, Resick PA, et al. Prevalence of fibromyalgia syndrome in active-duty military personnel. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> 2023; 75(3):667-673
Jamil H, Nassar-McMillan SC, Salman WA, Tahar M, Jamil LH. Iraqi Gulf War veteran refugees in the U.S.: PTSD and physical symptoms. <i>Soc Work Health Care</i> 2006; 43(4):85-98
Liu CX, Lin B, Ma Y, Xie ZY, Li S. [Effect of post-traumatic stress disorder on human blood pressure, heart rate, and heart rate variability]. <i>Jie Fang Jun Yi Xue Za Zhi</i> 2019; 44(2):162-165
Sharifi F, Anjomshoaa A, Payami M, Heidari Some A. [Comparison of cardiovascular and metabolic syndrome risk factors among war veterans suffering from post traumatic stress disease with normal healthy men in Zanjan]. <i>Journal of Zanjan University of Medical Sciences and Health Services</i> 2015; 23(97):34-47
Gaffey A, Ramsey C, Brandt C, Haskell S, Bastian L, Skanderson M, et al. Posttraumatic stress disorder, community disadvantage, and coronary artery disease: a 20-year retrospective cohort study of younger men and women veterans. <i>Psychosom Med</i> 2024; 86(5):A155
Vaccarino V, Goldberg J, Rooks C, Shah A, Veledar E, Smith NL, et al. Posttraumatic stress disorder and the incidence of coronary heart disease. <i>Psychosom Med</i> 2011; Conference Publication:(var.pagings). 73(3):A107
Scherrer JF, Lustman PJ, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, et al. Posttraumatic stress disorder is a risk factor for incident diabetes. <i>Psychosom Med</i> 2011; 73(3):A58
Garfield LD, Chrusciel T, Hauptman PJ, Freedland KE, Lustman PJ, Carney RM, et al. The independent association of anxiety disorders with incident heart failure in a retrospective cohort of VA patients. <i>Psychosom Med</i> 2011; 73(3):A21
<b>Background</b>
Ahmadi N, Hajsadeghi F, Mirshkarlo HB, Budoff M, Yehuda R, Ebrahimi R. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality. <i>Am J Cardiol</i> 2011; 108(1):29-33
Andersen J, Wade M, Possemato K, Ouimette P. Association between posttraumatic stress disorder and primary care provider-diagnosed disease among Iraq and Afghanistan veterans. <i>Psychosom Med</i> 2010; 72(5):498-504
Bergman BP, Mackay D, Pell JP. Type 2 diabetes in Scottish military veterans: a retrospective cohort study. <i>BMJ OPEN</i> 2022; 12(2):e057431
Brackbill RM, Cone JE, Farfel MR, Stellman SD. Chronic physical health consequences of being injured during the terrorist attacks on World Trade Center on September 11, 2001. <i>Am J Epidemiol</i> 2014; 179(9):1076-85
Buskila Y, Buskila D, Jacob G, Ablin JN. High prevalence of fibromyalgia among Israeli school teachers. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2019; 37 Suppl 116(1):21-26
Ciampelli M, Cosci F, Lai M, Lampronti L, Lassi S, Lo Iacono B, et al. Affective and anxiety disorders comorbid with heart disease: a review. <i>J Psychopathol</i> 2003; 9(4):335-341
Dizmang J, Tofferi J. Association of fibromyalgia, PTSD and combat deployments in active duty military. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2022; 74(Supplement 9):2401-2402
Ebrahimi R, Dennis PA, Alvarez CA, Shroyer AL, Beckham JC, Sumner JA. Posttraumatic stress disorder is associated with elevated risk of incident stroke and transient ischemic attack in women veterans. <i>J Am Heart Assoc</i> 2024; 13(5):e033032
Jordan HT, Stellman SD, Morabia A, Miller-Archie SA, Alper H, Laskaris Z, et al. Cardiovascular disease hospitalizations in relation to exposure to the September 11, 2001 World Trade Center disaster and posttraumatic stress disorder. <i>J Am Heart Assoc</i> 2013; 2(5):e000431

Full reference
Khan N, Iqra Tanveer Khan S, Joti S, Malik J, Faraz M, Ashraf A. Association of cardiovascular diseases with post-traumatic stress disorder: an updated review. <i>Cardiol Rev</i> 2023;
Nash MC, Kip KE, Wang W, Custer M, O'Rourke K. Post-traumatic stress disorder and hypertensive disorders of pregnancy among military women. <i>Paediatr Perinat Epidemiol</i> 2019; 33(3):238-247
O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, Liberzon I, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. <i>JAMA Cardiol</i> 2021; 6(10):1207-1216
Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, et al. Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan earthquake: a report from the CHART-2 study. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes</i> 2017; 3(3):224-233
Padhi BK, Khatib MN, Serhan HA, Gaidhane AM, Rustagi S, Zahiruddin QS, et al. Cardiovascular impact of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>Curr Probl Cardiol</i> 2024; 49(8):102632
Paulus EJ, Argo TR, Egge JA. The impact of posttraumatic stress disorder on blood pressure and heart rate in a veteran population. <i>J Trauma Stress</i> 2013; 26(1):169-72
Persu A. Post-traumatic stress disorder and hypertension. <i>J Hypertens</i> 2023; 41:e147
Rosman L, Sico JJ, Lampert R, Gaffey AE, Ramsey CM, Dziura J, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for stroke in young and middle-aged adults: a 13-year cohort study. <i>Stroke</i> 2019; 50(11):2996-3003
Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernandez de la Cruz L, Almqvist C, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. <i>BMJ</i> 2019; 365:11255
Spitzer C, Barnow S, Volzke H, John U, Freyberger HJ, Grabe HJ. Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. <i>Psychosom Med</i> 2009; 71(9):1012-7
Tsutsui T, Tanaka H, Nishida A, Asukai N. Posttraumatic stress symptoms as predictive of prognosis after acute coronary syndrome. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2017; 45:56-61

## Appendix 3: Design 1 and 2 studies

Study ID	N outcomes	BP	IHD	DM	CVA	FMS	COPD	Psoriasis	N with PTSD	N without PTSD
<b>Type 1. PTSD only</b>										
Abouzeid 2012 <sup>91</sup>	1	BP							91	1,290
Andersen 2010 <sup>92</sup>	1	BP							1,258	3,158
Avdibegovic 2009 <sup>93</sup>	3	BP		DM	CVA				217	0
Avdibegovic 2010 <sup>94</sup>	5	BP	IHD	DM	CVA			Psoriasis	217	0
Balint 2016 <sup>95</sup>	1	BP							13	124
Bukhbinder 2020 <sup>96</sup>	3	BP	IHD	DM					3,746	6,509
Burg 2017 <sup>97</sup>	1	BP							16,390	103,045
Conversano 2019 <sup>98</sup>	1					FMS			11	0
Cuti 2021 <sup>99</sup>	3	BP	IHD	DM					Unclear	0
Ebrahimi 2019 <sup>100</sup>	2	BP		DM					172,096	556,277
El-Gabalawy 2018 <sup>101</sup>	3	BP	IHD	DM					182	384
El-Solh 2022 <sup>102</sup>	1				CVA				14,754	0
Frayne 2004 <sup>103</sup>	4	BP	IHD	DM	CVA				4,348	18,937
Freed 2009 <sup>104</sup>	1						COPD		808	0
Glaesmer 2011 <sup>105</sup>	2	BP		DM					67	1,389
Gradus 2015 <sup>106</sup>	2		IHD		CVA				4,724	0
Greenawalt 2013 <sup>107</sup>	1	BP							55,239	335,328
Hashemzadeh 2022 <sup>108</sup>	1		IHD						59	49,545
Korinek 2020 <sup>109</sup>	3	BP	IHD		CVA				2,447	Unclear
Kubzansky 2007 <sup>110</sup>	1		IHD						1,002	0
Lin 2019 <sup>111</sup>	2	BP		DM					953	3,812
Mayer 2021 <sup>112</sup>	2	BP		DM					100	0
Nobre 2018 <sup>113</sup>	1			DM					312	0
Onose 2015 <sup>114</sup>	2	BP		DM					534	3,086
Onose 2017 <sup>115</sup>	2	BP		DM					534	3,086
Remch 2018 <sup>116</sup>	2		IHD		CVA				1,250	4,721
Sabbioni 2016 <sup>117</sup>	1	BP							33	0
Sareen 2007 <sup>118</sup>	6	BP	IHD	DM	CVA	FMS	COPD		478	36,476
Scherrer 2020 <sup>119</sup>	2	BP		DM					942	984
Scherrer 2020 <sup>120</sup>	3	BP	IHD	DM					1,079	0
Shah 2019 <sup>121</sup>	1				CVA				800,555	0
Sommer 2021 <sup>122</sup>	5	BP	IHD	DM	CVA	FMS			1,779	0
Sumner 2015 <sup>123</sup>	2		IHD		CVA				9,502	25,471

Study ID	N outcomes	BP	IHD	DM	CVA	FMS	COPD	Psoriasis	N with PTSD	N without PTSD
Vaccarino 2012 <sup>124</sup>	1		IHD						220	320
Valentine 2017 <sup>125</sup>	2	BP		DM					629	6,808
Weisberg 2002 <sup>126</sup>	1			DM					185	233
Yu 2021 <sup>127</sup>	1				CVA				129	337
<b>Type 2. PTSD + Unmatched Control</b>										
Ahmadi 2011 <sup>128</sup>	3	BP	IHD	DM					88	549
Dobie 2004 <sup>129</sup>	5	BP	IHD	DM	CVA	FMS			266	940
Forman-Hoffman 2012 <sup>130</sup>	3	BP	IHD	DM					116	5,537
Gasperi 2021 <sup>131</sup>	1					FMS			908	3,646
Hildebrand Jr 2014 <sup>132</sup>	1					FMS			352	4,120
Husky 2018 <sup>133</sup>	4	BP	IHD	DM	CVA				1,115	2,073
McLeay 2017 <sup>134</sup>	1		IHD						108	106
Mesa-Vieira 2024 <sup>135</sup>	4	BP	IHD	DM	CVA				12,662	996,451
Murarka 2015 <sup>136</sup>	1		IHD						45	119
Reis 2023 <sup>137</sup>	1	BP							24	196
Scherrer 2018 <sup>138</sup>	2	BP		DM					3,450	2,204
Seligowski 2022 <sup>139</sup>	2	BP	IHD						2,148	34,262
Soligorsk 2024 <sup>140</sup>	2	BP		DM					6,155	112,672
Seng 2006 <sup>141</sup>	1					FMS			2,133	14,948
Vance 2019 <sup>142</sup>	2	BP		DM					295,522	1,315,856

BP = hypertension; IHD = ischaemic heart disease; DM = diabetes mellitus; CVA = cerebrovascular accident; FMS = fibromyalgia syndrome; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; PTSD = post-traumatic stress disorder

## Appendix 4: Outcomes for specific types of IHD

Outcome	Study ID	Study design	Population	PF effect unadjusted (95% CI)	PF effect adjusted (95% CI)	Regression independent variable list (C, S, V)	
Angina	Spitzer 2009 <sup>74</sup>	Cross-sectional	General	NR	2.4 (1.3, 4.5)	Age, sex, marital status, education, smoking, BMI, blood pressure, depression, alcohol use disorders	
	Tsai 2017 <sup>76</sup>				3.6 (3.48, 3.72)	Sociodemographic	
HF	Beristianos 2016 <sup>42</sup>	Longitudinal	Veteran	1.56 (1.42, 1.72)	1.26 (1.14, 1.38)	Adjusted for ALL demographic variables (sex, education, and income), medical comorbidities (dementia, traumatic brain injury, renal disease, hypertension, diabetes, cancer, chronic pulmonary disease), substance use disorders (drug abuse, alcohol abuse, tobacco dependence), and psychiatric disorders (depression, dysthymia, bipolar disorder, general anxiety disorder, panic disorder, phobic disorder)	
	Roy 2015 <sup>71</sup>				NR	1.47 (1.13, 1.92)	Age, gender, BMI, diabetes, hypertension, hyperlipidaemia, period of military service, combat service, and combat service
	Spitzer 2009 <sup>74</sup>	Cross-sectional	General	NR	3.4 (1.9, 6)	Age, sex, marital status, education, smoking, BMI, blood pressure, depression, alcohol use disorders	
	Tsai 2017 <sup>76</sup>				2.76 (2.69, 2.84)	Sociodemographic	
MI	Beristianos 2016 <sup>42</sup>	Longitudinal	Veteran	1.82 (1.63, 2.04)	1.49 (1.32, 1.68)	Adjusted for ALL demographic variables (sex, education, and income), medical comorbidities (dementia, traumatic brain injury, renal disease, hypertension, diabetes, cancer, chronic pulmonary disease), substance use disorders (drug abuse, alcohol abuse, tobacco dependence), and psychiatric disorders (depression, dysthymia, bipolar disorder, general anxiety disorder, panic disorder, phobic disorder)	
	Derbas 2020 <sup>47</sup>				NR	1.6 (1.57, 1.66)	NR
	Kang 2006 <sup>60</sup>				NR	1.11 (0.98, 1.26)	NR
	Nichter 2019 <sup>65</sup>	Cross-sectional	General	NR	1.28 (0.49, 3.34)	Age, sex, education, marital status, employment status, household income, lifetime alcohol use disorder, lifetime nicotine use disorder, lifetime drug use disorder, enlistment status, primary source of healthcare, combat veteran status, number of lifetime traumas	
	Pietrzak 2011 <sup>36</sup>				1.32 (0.6, 2.93)	Total number of event types, PTSD status, sociodemographic and comorbid mood, anxiety, substance use, personality disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder	
	Pietrzak 2012 <sup>68</sup>				1.11 (0.63, 1.96)		
	Pietrzak 2012 <sup>68</sup>				1.22 (0.74, 2.01)		
	Spitzer 2009 <sup>74</sup>	Cross-sectional	General	NR	1.2 (0.62, 2.48)		
	Spitzer 2009 <sup>74</sup>				1.4 (0.64, 2.88)		
	Spitzer 2009 <sup>74</sup>				1.1 (0.4, 3.5)	Age, sex, marital status, education, smoking, BMI, blood pressure, depression, alcohol use disorders	
Tsai 2017 <sup>76</sup>				5.6 (5.47, 5.72)	Sociodemographic		

STEMI	Niyas 2024 <sup>35</sup>			0.43 (0.35,0.51)	0.35 (0.29, 0.43)	Age, gender, tobacco use, hypertension, hyperlipidaemia, diabetes
NSTEMI				0.48 (0.44,0.52)	0.63 (0.58, 0.69)	
BMI = body mass index; CI = confidence interval; IHD = ischaemic heart disease; NSTEMI = non-ST elevated myocardial infarction; PF = prognostic factor						



## Appendix 5: Supplementary Meta analyses Results

### Hypertension

#### Log Odds Ratio Analysis

A total of  $k=4$  studies were analysed using `rma` (`metafor`). The observed outcomes ranged from 0.22 to 0.64, with all estimates positive (100%). The pooled random-effects estimate was  $\hat{\mu} = 0.4535$  (95% CI: 0.1284–0.7785), significantly different from zero ( $t(3) = 4.44$ ,  $p = 0.0212$ ). Heterogeneity was substantial ( $Q(3) = 89.80$ ,  $p < 0.0001$ ,  $\tau^2 = 0.0394$ ,  $I^2 = 93.96\%$ ). The 95% prediction interval ranged from -0.26 to 1.16, suggesting variability in true effects.

An examination of the studentized residuals revealed that one study (3) had a value larger than  $\pm 2.4977$  and may be a potential outlier in the context of this model. According to the Cook's distances, none of the studies could be considered to be overly influential.

A funnel plot of the estimates is shown in Figure 1. Neither the rank correlation nor the regression test indicated any funnel plot asymmetry ( $p = 1.0000$  and  $p = 0.7642$ , respectively).

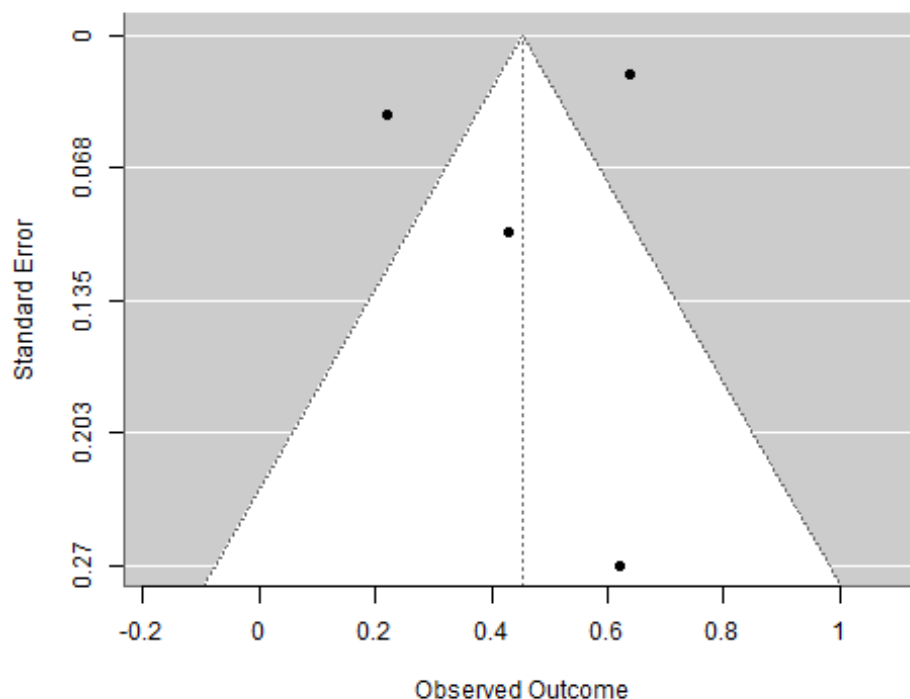


Figure 1: Funnel plot

Our analysis indicates a 76.5% probability that the true odds ratio in a new comparable study population would exceed 1.30. This calculation is derived from the overall distribution of effects shown in the figure, which has a mean odds ratio of 1.57 (95% CI: 1.14 to 2.18). The prediction distribution suggests that while there is substantial uncertainty in the true effect size across populations, with 95% of effects falling between 0.52 and 4.79, the majority of the distribution lies above our threshold of clinical significance ( $OR > 1.30$ ). This provides

reasonable confidence that future studies would be likely to find a clinically meaningful effect, though the wide prediction interval indicates considerable heterogeneity in the true effect across different populations.

### Log Hazard Ratio Analysis

A total of  $k = 4$  studies were included in the analysis. The observed outcomes ranged from 0.3500 to 0.6768, with the majority of estimates being positive (100%). The estimated average outcome based on the random-effects model was  $\hat{\mu} = 0.5707$  (95% CI: 0.5393 to 0.6022). Therefore, the average outcome differed significantly from zero ( $t(3) = 57.7451$ ,  $p < 0.0001$ ). An examination of the studentized residuals revealed that none of the studies had a value larger than  $\pm 2.4977$  and hence there was no indication of outliers in the context of this model. According to the Cook's distances, none of the studies could be considered to be overly influential. A funnel plot of the estimates is shown in Figure 2. Neither the rank correlation nor the regression test indicated any funnel plot asymmetry ( $p = 1.0000$  and  $p = 0.8723$ , respectively).

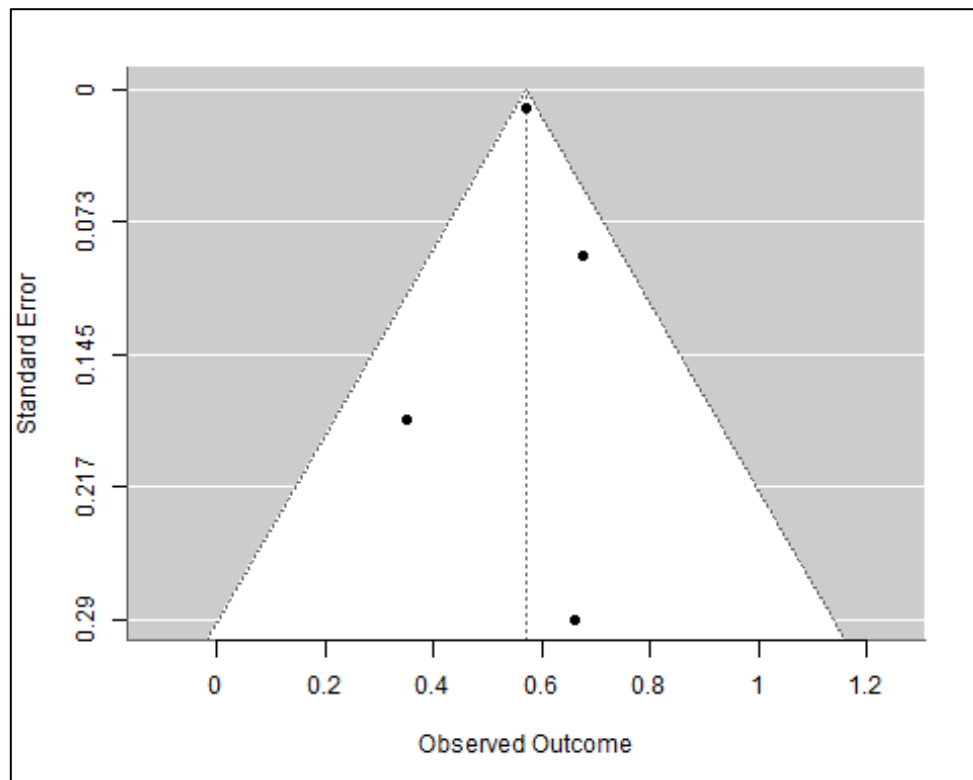


Figure 2: Funnel plot

Removing the influential Ebrahimi (2022) study (81.1% weight) increased heterogeneity ( $\tau^2 = 0.02$ ,  $I^2 = 32\%$ ) but retained a significant pooled HR of 1.80 (95% CI: 1.44–2.26;  $z = 5.09$ ,  $p < 0.01$ ).

## Diabetes mellitus

### Log Odds Ratio Analysis

A total of  $k = 5$  studies were included in the analysis. The observed outcomes ranged from  $-0.2900$  to  $0.6133$ , with the majority of estimates being positive (60%). The estimated average outcome based on the random-effects model was  $\hat{\mu} = 0.1840$  (95% CI:  $-0.1702$  to  $0.5383$ ). Therefore, the average outcome did not differ significantly from zero ( $t(4) = 1.4424$ ,  $p = 0.2227$ ). The  $Q$ -test for heterogeneity was not significant, but some heterogeneity may still be present in the true outcomes ( $Q(4) = 9.1275$ ,  $p = 0.0580$ ,  $\hat{\tau}^2 = 0.0341$ ,  $I^2 = 64.3446\%$ ). A 95% prediction interval for the true outcomes is given by  $-0.4394$  to  $0.8074$ . Hence, although the average outcome is estimated to be positive, in some studies the true outcome may in fact be negative.

An examination of the studentized residuals revealed that none of the studies had a value larger than  $\pm 2.5758$  and hence there was no indication of outliers in the context of this model. According to the Cook's distances, none of the studies could be considered to be overly influential.

A funnel plot of the estimates is shown in Figure 3. Neither the rank correlation nor the regression test indicated any funnel plot asymmetry ( $p = 0.8005$  and  $p = 0.6875$ , respectively).

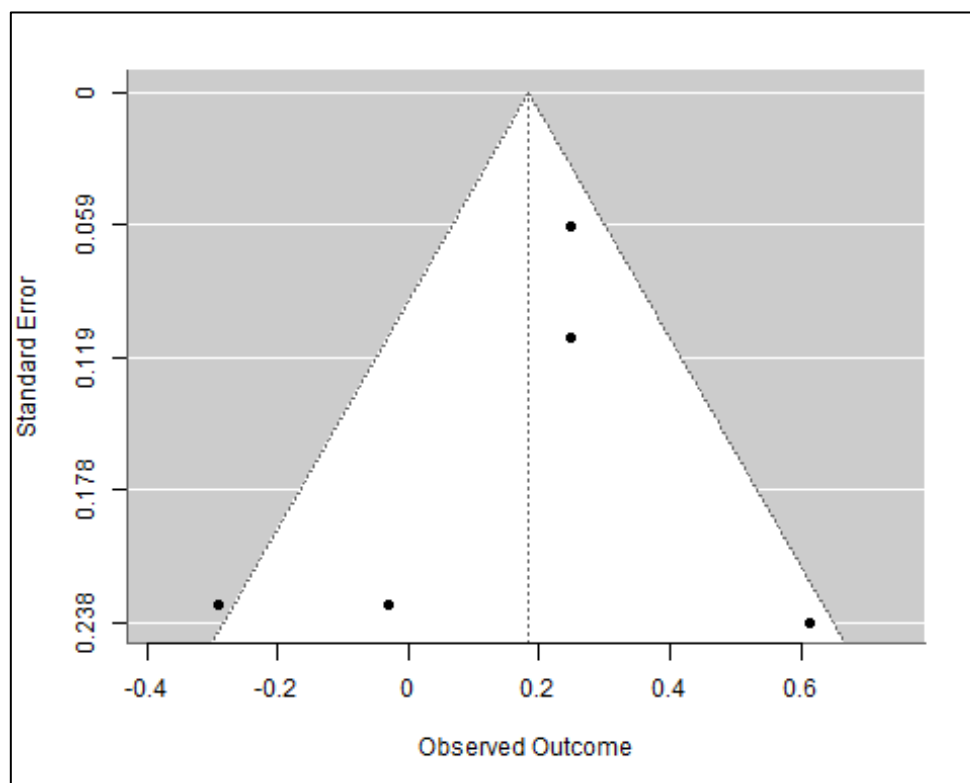


Figure 3: Funnel plot

## Log hazard Ratio Analysis

A total of  $k = 4$  studies were included in the analysis. The observed outcomes ranged from 0.0600 to 0.8100, with the majority of estimates being positive (100%). The estimated average outcome based on the random-effects model was  $\hat{\mu} = 0.3567$  (95% CI:  $-0.1114$  to  $0.8249$ ). Therefore, the average outcome did not differ significantly from zero ( $t(3) = 2.4249$ ,  $p = 0.0938$ ). According to the  $Q$ -test, the true outcomes appear to be heterogeneous ( $Q(3) = 49.2805$ ,  $p < 0.0001$ ,  $\hat{\tau}^2 = 0.0680$ ,  $I^2 = 96.5719\%$ ). A 95% prediction interval for the true outcomes is given by  $-0.5960$  to  $1.3094$ . Hence, although the average outcome is estimated to be positive, in some studies the true outcome may in fact be negative. An examination of the studentized residuals revealed that none of the studies had a value larger than  $\pm 2.4977$  and hence there was no indication of outliers in the context of this model. According to the Cook's distances, none of the studies could be considered to be overly influential.

A funnel plot of the estimates is shown in Figure 4. Neither the rank correlation nor the regression test indicated any funnel plot asymmetry ( $p = 0.7500$  and  $p = 0.3627$ , respectively).

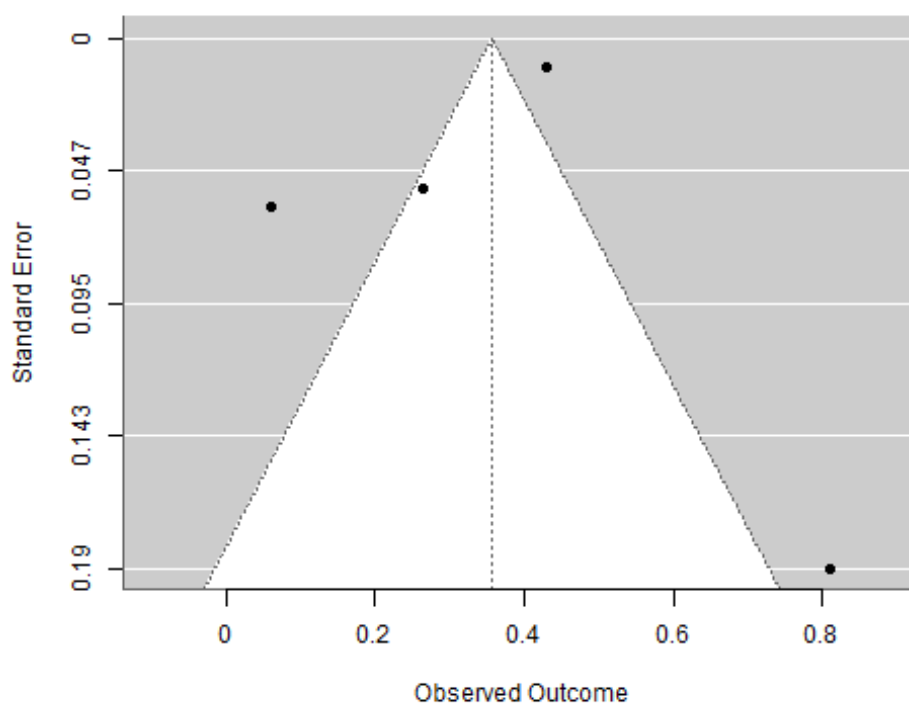


Figure 4: Funnel plot

## Ischemic Heart Disease

### Log Odds Ratio Analysis

A total of  $k = 3$  studies were included in the analysis. The observed outcomes ranged from 0.2603 to 0.9200, with the majority of estimates being positive (100%). The estimated average outcome based on the random-effects model was  $\hat{\mu} = 0.7184$  (95% CI:  $-0.1496$  to  $1.5864$ ). Therefore, the average outcome did not differ significantly from zero ( $t(2) = 3.5609$ ,  $p = 0.0706$ ).

According to the  $Q$ -test, there was no significant amount of heterogeneity in the true outcomes ( $Q(2) = 4.4157$ ,  $p = 0.1099$ ,  $\hat{\tau}^2 = 0.0631$ ,  $I^2 = 55.2953\%$ ).

An examination of the studentized residuals revealed that one study (3) had a value larger than  $\pm 2.3940$  and may be a potential outlier in the context of this model. According to the Cook's distances, none of the studies could be considered to be overly influential.

A funnel plot of the estimates is shown in Figure 5. Neither the rank correlation nor the regression test indicated any funnel plot asymmetry ( $p = 1.0000$  and  $p = 0.6799$ , respectively).

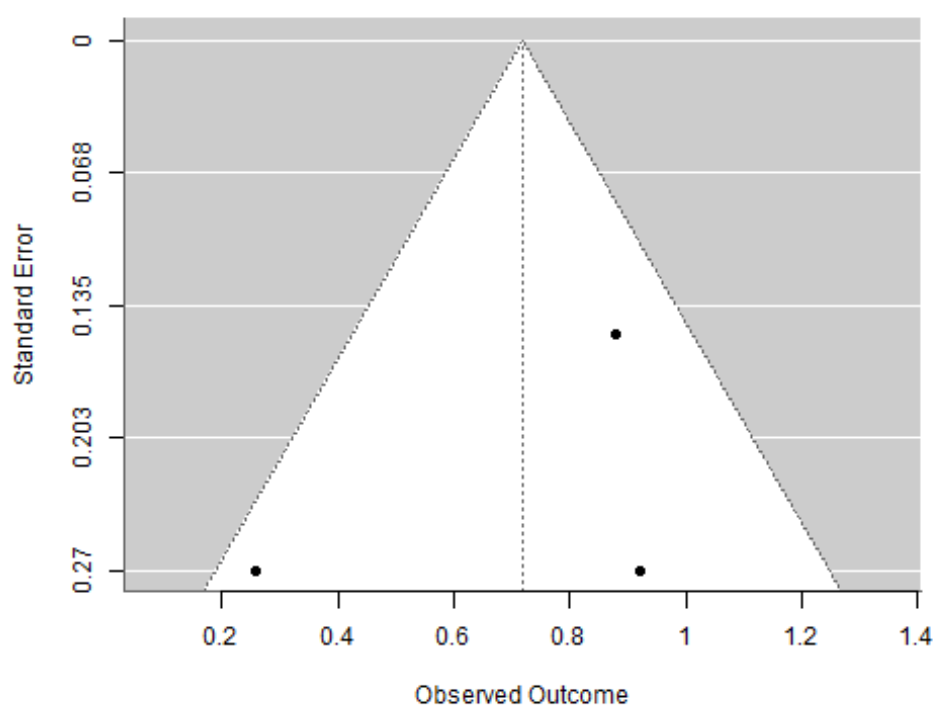


Figure 5: Funnel plot

## Log hazard Ratio Analysis

A total of  $k = 2$  studies were included in the analysis. The observed outcomes ranged from 0.1400 to 0.4929, with the majority of estimates being positive (100%). The estimated average outcome based on the fixed-effects model was  $\hat{\theta} = 0.1518$  (95% CI: 0.1184 to 0.1851). Therefore, the average outcome differed significantly from zero ( $z = 8.9109$ ,  $p < 0.0001$ ). According to the  $Q$ -test, the true outcomes appear to be heterogeneous ( $Q(1) = 13.8230$ ,  $p = 0.0002$ ,  $I^2 = 92.7657\%$ ).

An examination of the studentized residuals revealed that two studies (1; 2) had values larger than  $\pm 2.2414$  and may be potential outliers in the context of this model. According to the Cook's distances, none of the studies could be considered to be overly influential.

A funnel plot of the estimates is shown in Figure 6. The regression test indicated funnel plot asymmetry ( $p = 0.0002$ ) but not the rank correlation test ( $p = 1.0000$ ).

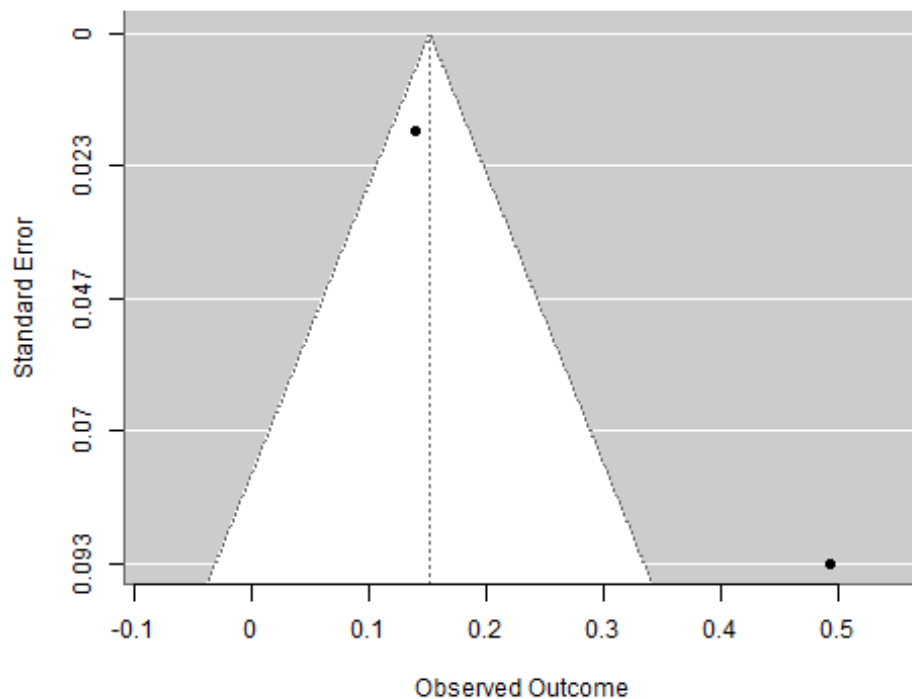


Figure 6: Funnel plot

