

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

השואה ואוסטיאופורוזיס

הקשר בין השואה ומחלות אורגניות מורכב ביותר ולכך התייחסו 3 ועדות קודמות שבדקו בשנת 2009 הקשר בין השואה ומחלות שונות (סכרת, יתר לחץ דם ומחלות לב; אלצהיימר; מחלות ממאירות). מאידך יש ספרות עניפה בנושא אוסטיאופורוזיס, המאפשרת לנו לצעוד בדרך די-בטוחה בקביעת הקשר הברור בין השואה ואוסטיאופורוזיס.

בכל גיל המסה והאיכות של העצם משקפים את כל שארע לעצם מתקופת היות העובר ברחם אמו, המשך בשנות הגדילה כאשר מושג שיא מסת העצם וכלה באיבוד ההדרגתי המתרחש בעצם במהלך החיים ומואץ בשנות הזקנה.

הגורמים העיקריים המשפיעים על מסת העצם ואיכותה הם גנטיים וסביבתיים. לגורם הגנטי השפעה ניכרת על מסת העצם, כאשר יש גם חשיבות רבה לגורמים סביבתיים, בעיקר תזונה, הספקת סידן וויטמין D בכמות הולמת ופעילות גופנית. פעילות הורמונלית תקינה, ובמיוחד של ציר הורמוני המין, חשובה בשני המינים.

עד אמצע שנות העשרים קיים חלון הזדמנויות לבנות את העצם ולהגיע לשיא מסת העצם הפוטנציאלי של האדם (1-7).

כאשר התנאים הסביבתיים מושלמים, מסת העצם מגיעה לשיא הפוטנציאל הגנטי שלה. כתוצאה מכך הירידה ההדרגתית במסת העצם בגיל מבוגר מתחילה מנקודה גבוהה, מסת העצם בגיל הקשיש גבוהה יחסית והסיכון לשברים קטן.

במקרים בהם התנאים הסביבתיים אינם מושלמים, שיא מסת העצם בשנות העשרים נמוך יותר, ולכן אבדן מסת העצם מתחיל מרמה נמוכה, וכתוצאה מכך מסת העצם בגיל הקשיש נמוכה והסיכון לשברים גבוה.

זוהי המשמעות הקלינית של שיא מסת העצם (Peak Bone Mass). ככל ששיא מסת העצם גבוה יותר בשנות העשרים של האדם, הסיכון שלו לשברים בגיל מבוגר נמוך יותר.

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

פגיעה בתנאים הסביבתיים במשך תקופה חלקית לפני השגת שיא מסת העצם גורמת נזק תמידי שאינו ניתן לתיקון בהמשך.

בריאות העצם תלויה בתהליכים המתרחשים בתאים הבונים את העצם - האוסטאובלסטים (Osteoblast cells). תאים אלה מייצרים חלבונים, בעיקר קולגן. מלבד רקמה אורגנית, העצם מכילה כמות גדולה של סידן, זרחן ומינרלים אחרים המעניקים לה את כוחה.

העצם כמו כל רקמה אורגנית אחרת בגוף תפגע ללא תזונה מספקת. ישנה קורלציה ישירה בין משקל הגוף למסת העצם. הספקה של חלבונים וקלוריות נמצאת בקורלציה ישירה עם רמות Leptin ורמות Factor-1 (IGF-1) Insulin Growth, שני הורמונים חשובים המתווכים בין תזונה להתפתחות העצם (8-10).

מוצרי חלב הם המקור העיקרי לסידן בתזונה. מחסור בסידן בגיל הילדות וההתבגרות יפגום בשיא מסת העצם ויגדיל את שכיחות השברים מאוחר יותר בחיים. עדויות לכך מצויות בעבודות אפידמיולוגיות מקרואטיה וסין (11-12). בעבודה אחרת מאנגליה נמצאה קורלציה ישירה בין צריכת החלב עד גיל 25 ובין צפיפות העצם בגיל מבוגר (13).

חסר בסידן בתקופה הקריטית של התפתחות העצם יכול לגרוע כ-10% משיא צפיפות העצם (4). הפרש של 10% בצפיפות העצם מגביר את שכיחות השברים בגיל המבוגר פי 2 ויותר.

ויטמין D הוא אלמנט חיוני לספיגת הסידן והזרחן מהמעיי. המקור העיקרי לויטמין D אצל האדם הוא יצור עצמי בעקבות חשיפה לשמש וכן מזונות ככבד או שמן דגים וחלבון ביצה. ארגוני בריאות מכל רחבי העולם ממליצים מזה למעלה מ-70 שנה על מתן תוספות ויטמין D לתינוקות וילדים על מנת למנוע מחסור בויטמין זה.

חשיפה מועטת לשמש נקשרה לצפיפות עצם נמוכה אצל ילדים בני 8 (14). בעבודה שנעשתה לא מכבר בפינלנד נמצא קשר ישיר בין רמות ויטמין D לצפיפות העצם אצל גברים פינים צעירים (15).

פעילות גופנית חשובה ביותר לבניית העצם (16). ככל שהפעילות הגופנית מתחילה מוקדם יותר, כך התועלת שהיא מביאה לבריאות העצם וחוזקה גדולה יותר (17).

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

תת תזונה בגיל הילדות וההתבגרות

תזונה מתאימה וויטמין D הם גורמים חשובים לאבטחת מסת העצם.

מובן שאין עבודות מבוקרות על השפעת תת תזונה על בריאות העצם, אך Anorexia nervosa יכולה לשמש כמודל להשפעת תת משקל, תזונה לקויה וחוסר בהורמוני מין על בריאות העצם.

Anorexia nervosa מלמדת שתת תזונה בילדות או בגיל ההתבגרות גורמת לפגיעה מתמשכת בשלד לאורך שנים רבות לאחר ההחלמה מהמחלה.

בעבודות רבות נמצאה השפעה קשה של המחלה על העצם. לדוגמא, בעבודה אחת השוו את צפיפות העצם אצל קבוצת נערות עם Anorexia לקבוצת ביקורת. צפיפות העצם באתרים שונים בגוף אצל חולות אנורקטיות היתה נמוכה בלמעלה מ-25% יחסית לקבוצת הביקורת. מענין לציין שצפיפות עצם נמוכה נמצאה זמן קצר לאחר התחלת המחלה, למחצית מהחולות האנורקטיות הייתה צפיפות העצם נמוכה פחות משנה מתחילת מחלתן ואצל נערה אחת הירידה נצפתה כבר 3 חודשים לאחר תחילת המחלה (18).

עבודה אחרת בדקה את צפיפות העצם אצל 19 נשים שסבלו מ-Anorexia nervosa בגיל 40, 21 שנה לאחר החלמה מלאה ממחלתן. צפיפות העצם בצוואר הירך היתה נמוכה ב-15% מצפיפות עצם של נשים בגילן שלא סבלו מהפרעת אכילה קודמת (19). עבודה זו מעידה שנשים שסבלו מאנורקסיה והחלימו ממנה, ממשיכות לסבול מצפיפות עצם ירודה בהמשך חייהן. בסקירת ספרות שפורסמה בשנת 2003 הגיעו למסקנה על סמך העבודות שפורסמו בנושא, שהסיכוי לשיפור מצב העצם לאחר החלמה מ-Anorexia nervosa קלושים ביותר (20).

נשים שסבלו מאנורקסיה בגיל צעיר סובלות לא רק מירידה בצפיפות העצם בגיל מבוגר אלא גם משכיחות יותר גבוהה של שברים שנים רבות לאחר ההחלמה מהאנורקסיה. מספר עבודות הדגימו ששכיחות השברים אצל חולות שסבלו בעברן מאנורקסיה גבוהה פי 3-7 משכיחות השברים אצל נשים בנות גילן שלא סבלו ממחלה זו בעבר (1, 20-24).

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010**דיכאון ואוסטיאופורוזיס**

בסקירה של העבודות שבדקו את הקשר בין אוסטיאופורוזיס לדיכאון, נמצא אמנם שלא כל המחקרים גילו אוסטיאופורוזיס אצל נשים עם דיכאון, אך מרביתם מצאו אסוציאציה קבועה בין שני המצבים, כך שניתן לקבוע שדיכאון הנו גורם סיכון להתפתחות אוסטיאופורוזיס (25-28).

בעבודה שהתפרסמה ב-1996 הושוו נשים צעירות עם דיכאון בעבר או בהווה לנשים ללא אבחנת דיכאון, נמצא הפרש של 6% בצפיפות העצם בחוליות ושל 10%-14% בצפיפות עצם הירך. באותה עבודה נמצאו ערכים גבוהים יותר של קורטיזול חופשי בשתן אצל נשים עם דיכאון, וכן מדדים מופחתים של בנית עצם ומדדים מוגברים של ספיגת עצם לעומת נשים ללא אבחנת דיכאון (29).

קורטיזול מקטין ספיגת סידן ממערכת העכול, מגביר הפרשת סידן בשתן, מגביר הרס העצם ומעכב בניית עצם.

בעבודה אחרת נמצא שקצב איבוד העצם באנשים הסובלים מדיכאון גבוה יותר מאשר אצל אנשים לא דכאוניים בצורה משמעותית (30-31).

בעבודה פרוספקטיבית נמצא ששכיחות שברים אצל נשים עם דיכאון גבוהה פי 3 יחסית לנשים ללא דיכאון (32).

ההסבר התיאורטי לקשר בין דיכאון להתפתחות אוסטיאופורוזיס הנו מורכב. אנו יודעים כיום שמצבי דחק (STRESS) נפשי כרוני כגון דיכאון או חרדה השכיחים כל כך אצל ניצולי שואה, או צרוף של שניהם, מפעילים את המערכת נוירואנדוקרינית. הפעלת המערכת הנוירואנדוקרינית כרוכה בהפרשת גלוקורטיקואידים וקטכולאמינים הגורמים במנגנונים שונים, ישירים ועקיפים לפגיעה בעצם. הפרשת יתר של גלוקורטיקואידים גורמת לירידה בהפרשה של הורמוני מין והורמון גדילה, הורמונים המעודדים בניית עצם. מכלול של שינויים הורמונליים אלה גורם לפגיעה בעצם (25, 31).

גם תרופות נוגדות דכאון, מסוג SSRI, בהן יש שמוש רב בחולים אלה, פוגעות בעצם.

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

Osteoporosis אצל ניצולי שואה

מרקוס ומנצל מצאו שכיחות גבוהה משמעותית של אוסטיאופורוזיס בניצולי השואה. השכיחות היתה משמעותית סטטיסטית באלה שהיו מתחת לגיל 17 ב-1945 ולא באלה מעל גיל 17 (33).

בסקר שנעשה בישראל ב-1997 של נשים בגיל 60 ויותר (חציון 74) ויותר שנולדו באירופה, שכיחות הדיווח העצמי על אוסטיאופורוזיס היתה 33% בקרב ניצולי השואה בהשוואה ל-16% בקבוצת הביקורת (22, 34). שכיחות הדיווח על שבר צוואר הירך היתה פי 3 בניצולי מחנות ריכוז מאשר בביקורת (35). גם שם ההשפעה המוכחת סטטיסטית של מחנות הריכוז היתה בצעירים בגיל 17 ומטה.

פולדש וחבריו אספו בשנים 1991-1997 נתונים על 2,669 יהודים אשכנזים (מהם 1,350 נשים), בגיל 60 ומעלה (חציון 74) אשר נולדו באירופה לפני מלחמת העולם השנייה (36). הנתונים התייחסו לדו"ח עצמי על שכיחות שברי צוואר הירך.

ניצולי השואה חולקו ל-3 קבוצות :

1. ניצולי מחנות ריכוז או עבודה.
2. ניצולים אחרים שחיו תחת הכיבוש הנאצי אך לא היו במחנות.
3. קבוצת ביקורת, מותאמת גיל וארץ מוצא, שלא חיו תחת הכבוש הנאצי.

ממצאי העבודה :

1. שכיחות שבר צוואר הירך בקרב ניצולי מחנות הנאצים הייתה גבוהה כמעט פי 3 מול הביקורת, כאשר שכיחות השבר בקבוצת שאר הניצולים היתה באמצע.

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

2. שכיחות מוגברת של שברי ירך נמצאה רק בניצולים אשר שהו במחנות עד גיל 17 ושכיחות שברי הירך הייתה פי 10 לעומת קבוצת הביקורת (שלא חיו תחת הכיבוש הנאצי). יש לציין שסקר זה התייחס רק לשברי ירך, ולא בחן שברים אוסטיאופורוטיים חשובים אחרים, כגון שברי חוליות, אותם קשה יותר לאבחן בדיווח עצמי.

3. שכיחות שבר צוואר הירך בקרב ניצולים אשר שהו במחנות עד גיל 17 הייתה דומה בשני המינים (3% בגברים ונשים) ואילו בניצולים המבוגרים נשמר היחס הרגיל של נשים (10.5%) מול גברים (4.8%).

יש מידע מועט על ההשפעה לטווח ארוך של חסר חלבון במזון בשלב מוקדם בחיים על מסת העצם. ברם נראה כי מיעוט פרוטאין במזון חשוב לפרוגנוזה של פגיעה בהתפתחות העצמות (37, 38).

הודגמה השפעה ארוכת טווח של ליקוי בתזונה בבגרות בנערות עם אנאורקסיה נרבוזה על מסת העצמות (39). עבודה מפינלנד הראתה שליקוי בגדילה בילדות הביאה לשכיחות גבוהה של שברי צוואר הירך 60 שנה מאוחר יותר (40).

בעבודה אחרת נמצא כי צריכה נמוכה של חלב בילדות או בבגרות, הביאה לפגיעה בעצמות ולסיכון גבוה יותר של שברים אוסטיאופורוטיים בנשים (41).

ניצולי שואה סבלו מחוסר בנטילת סידן, חסר בויטמין D עקב תזונה לקויה וחוסר חשיפה לשמש (42, 43). כמו כן היתה תת תזונה של חלבון ומינרלים אחרים, פרט לסידן.

מרבית ניצולי השואה חיו בתנאים שלא אפשרו פעילות גופנית, כאשר ידוע שפעילות גופנית בתקופת הגדילה מסייעת לצפיפות עצם גבוהה יותר ומסייעת לשיא מסת העצם (44, 45).

בקרב ניצולות השואה היה איחור בהופעת וסת או שהיתה הפסקה משנית שלו. כך בגטו וילנה לא הופיע וסת ב-75% מהנשים (46). בנשים עם וסת מאוחר היה ליקוי בהתפתחות העצם עקב ליקוי בהפרשת הורמוני מין בתקופה הקריטית לגידול העצם (21, 22, 47).

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010**עבודות אחרות המורות על קשר בין רעב ואוסטיאופורוזיס**

מחלת עצם בזמן רעב נקראה "Hunger Osteopathy" ועליה דווח במלחמת העולם השנייה בגטו ורשה ובמקומות אחרים (48-51).

המאפיין הבולט ביותר בחיי הגטו היה הרעב. ליהודים הוקצב מזון רק ברמה של רבע מהכמות (הרכב תזונתי וקלורי) שניתנה לארים. בין הגטאות השונים היתה שונות, כאשר בחלק מהם סופק מזון בערך של כ-800 קלוריות ליום.

המצב היה חמור בהרבה בגטו ורשה שנקרא "גטו הרעב". בדיקת התזונה בורשה בשנת 1941 הראתה שהארים קיבלו מזון בערך קלורי של 2,380 קלוריות ליממה, כאשר יהודי הגטאות קיבלו כ-220 קלוריות (52).

פרט לצריכה הקלורית הנמוכה תמיד היה מחסור בגורמי תזונה כמו ויטמינים ומינרלים, ובעיקר יוד וסידן.

מחלות עצמות – אוסטיאומלציה ואוסטיאופורוזיס - תוארו על ידי חוקרים שונים מיד לאחר המלחמה וגם שנים מאוחר יותר (53-55).

בהונג קונג היה רעב בזמן הכיבוש היפני במלחמת העולם השנייה. החוקרים ציינו כי סידן היה מועט במזון וכן היה מחסור בחלבונים בזמן הרעב. כן ציינו כי נטילה מועטה של חלבון אף יכולה לפגוע בספיגת סידן במעי, ולגרום להיפרפרהתירואידיזם משני שגם הוא פוגע בעצם (56).

חסר סידן בעצמות נמצא באסירי מלחמה ממחנות יפנים, ע"פ צילומי חזה שבוצעו 8 שבועות אחרי השחרור (49). בניצולי מחנות ריכוז תוארו תלונות על מחלות עצם ביחוד - כאבי גב ואוסטיאופורוזיס אפילו לאחר 23 שנים (54, 55).

בשנים 1943-1947 היה רעב ניכר ביפן וכתוצאה היתה פגיעה בגדילה לגובה ובמשקל של ילדים (57).

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010**סיכום**

אוסטיאופורוזיס היא מחלה שקטה הבאה לידי ביטוי בשברים בעצמות. בהעדר שברים תגלה הפגיעה בשלד רק בזמן בדיקות צפיפות העצם. מועד האבחון אינו רלבנטי מכיוון שהפגיעה בעצם נשארת לכל אורך ימיו של החולה.

כאשר קובעים את תרומת השואה לפגיעה בעצם יש לקחת בחשבון שללא השואה יתכן ולא היתה מתפתחת אוסטיאופורוזיס, או שהאוסטיאופורוזיס היתה בדרגה יותר נמוכה. לולא תרומת השואה לאוסטיאופורוזיס לא היתה מתפתחת אוסטיאופורוזיס כלל או שלא היתה מתפתחת אוסטיאופורוזיס בחומרה כל כך קשה.

כל הנתונים דלעיל מביאים אותנו למסקנה חד משמעית כי תת התזונה, הרעב והדחק הנפשי אצל ניצולי שואה בתקופת השואה תרמו תרומה נכבדת ל-Osteoporosis ממנה הם סובלים בגיל מבוגר.

בניגוד למחלות הסכרת, יתר לחץ דם או מחלת לב בהן נקבע בועדה אחרת הקשר בין השואה ומחלות אלה תוך התייחסות למשך הזמן שחלף מהשואה ופרוץ המחלה, כאן אין משמעות לתאריך גילוי האוסטיאופורוזיס.

הפגיעה בעצם נשארת לכל אורך חייו של החולה ולכן מועד גילוי המחלה אינו משמעותי.

כמו כן אנו רואים כי בניגוד לשכיחות הגבוהה של אוסטיאופורוזיס בנשים לעומת גברים באוכלוסיות הרגילות הרי שבניצולי שואה הנזק אופייני לגברים כמו לנשים.

בתאום עם הרשות לזכויות ניצולי השואה (להלן "הרשות") הוגדרו כל ניצולי השואה כמשתייכים לשתי קבוצות.

ניסוח אחרון נכון ל-2.5.2010

הקבוצה הראשונה נקראת **"הקבוצה הראשונה"** ואליה משתייכים בהתאם לסיכום נכי רדיפות הנאצים שבתקופת מלחמת העולם התקיימו בהם אחד מהאלה :

א. שהה במחנה. לענין זה **"מחנה"** – מחנה השמדה, מחנה ריכוז, מחנה שעבדו בו בעבודת פרך, מחנה ענישה, מחנה מעבר וכו'.

ב. שהה בגטו.

ג. שהה באתר השמדה של האיזננגרופן או משתפי הפעולה עימם.

ד. חי חיי סתר או חי בזהות בדויה ושהה באזור שנכבש או סופח בידי גרמניה.

שאר נכי רדיפות הנאצים נקראים **"הקבוצה השניה"**.

אין ספק שחומרת הרעב והסטרס הנפשי ניכרת יותר משמעותית בניצולי הקבוצה הראשונה.

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

אנו ממליצים כי :

1. להכיר הכרה מלאה בקשר הסיבתי בין אוסטיאופורוזיס והשואה, לרבות בשים לב להלכה המשפטית כי במקרה של הסתברות גבוהה מ-50% בקיומה של גריעה, יש להכיר באופן מלא בגריעה.
2. לכלול בקבוצה זו גם מי שהיה עובר ברחס אמו בזמן השואה.
3. כל ניצול שואה אשר יש לו אוסטיאופורוזיס (ע"פ מדד צפיפות עצם) בדרגת חומרה של לפחות $T\text{-score} \leq -2.5$, או שבר אוסטיאופורוטי בעבר, יקבל התרופות הדרושות לו ויזכה לפטור מתשלום עבור תרופות אלה לאוסטיאופורוזיס.
כן יש להבטיח לניצולי שואה עם אוסטיאופורוזיס קשה רצף טיפולי במרפאות מקצועיות, כולל מרפאות בתי החולים.

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

כן מומלץ

4. להכיר בנכות כתוצאה מרדיפות הנאצים לפי הקריטריונים הבאים:

שברי ירך		שברים בחוליות		שברים בגפיים (למעט שברי אצבעות, ושברי ירך) עם ליקוי תפקודי קשה	שברים בגפיים (למעט שברי אצבעות, ושברי ירך)	
עם לקוי תפקודי קשה	בלי לקוי תפקודי קשה	עם ליקוי תפקודי קשה	בלי לקוי תפקודי קשה			
80 אחוז	40 אחוז	60 אחוז	30 אחוז	40 אחוז	20 אחוז	קבוצה ראשונה
60 אחוז	30 אחוז	45 אחוז	22.5 אחוז	30 אחוז	15 אחוז	קבוצה שניה

באם בחולה שאובחן כחולה אוסטיאופורוזיס ללא שברים יופיע מאוחר יותר שבר, הרי הנכות תעודכן בהתאם לשינוי שחל במצבו.

הכרה זו בנכות היא רק בהקשר לרדיפות הנאצים, כאשר יתכן מצב בו תוכר על ידי המוסד לביטוח לאומי נכות גבוהה יותר.

פרופי יעקב מנדל
פרופי מרדכי שני

ד"ר איריס ורד

פרופי צופיה אישי שלום
פרופי יוסף פולדש

References

1. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw G.M, et al. Timing of Peak Bone Mass in Caucasian Female and its Implication for the Prevention of Osteoporosis. J Clin Invest. 93:799-808,1994..
2. Soyka L.A, Fairfield W.P, and Klibanski A. Hormonal Determination and Disorders of Peak Bone Mass in Children. J Clin Endocrinol Metab.85:3951-3963,2000.
3. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal Monitoring of Bone Mass Accumulation in Healthy and Adolescent Girls: Evidence for Marked Reduction After 16 Years of Age at the Levels of Lumbar Spine and Femoral Neck in Female Subjects. J Clin Endocrinol Metab. 75:1060-1065,1992.
4. Heaney R.P, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak Bone Mass. Osteoporosis Int. 11:985-1009,2000.
5. Javaid M.K, Cooper C. Prenatal and Childhood Influences on Osteoporosis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolis. 16:349-367,2002.
6. Bachrach L.K. Acquisition of Optimal Bone Mass in Childhood and Adolescence. TRENDS in Endocrinology & Metabolism. 12:22-28,2001.
7. NIH consensus statement: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy, Volume 17, Number 1, March 27-29 2000.

ניסוח אחרון נכון ל-2.5.2010

8. Manzoni P, Brambilla P, Pietrobelli A, et al. Influence of Body Composition on Bone Mineral Content in Children and Adolescents. *Am J Clin Nutr.*64(4):603-7,1996.
9. Ilich J.Z, Kerstetter J.E. Nutrition in Bone Health Revisited: A Story Behind Calcium *Journal of the American College of Nutrition.* 19:715-737,2000.
10. Bonjour J.P, Ammann P, Chevalley T, Rizzoli R. Protein Intake and Bone Growth. *Can J Appl Physiol.*26 Suppl; S 153-166,2001.
11. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone Status and Fracture Rates in Two Regions of Yugoslavia. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 32:540-549,1979.
12. Hu J.F, Zhao X.H, Jia JB, Parpia B, Campbell T.C. Dietary Calcium and Bone Density Among Middle-aged and Elderly Women in China. *American Journal of Clinical Nutrition.* 58:219-227,1993.
13. Murphy S, Khaw K.T, May H, Copston J.E. Milk Consumption and Bone Mineral Density in Middle-aged and Elderly Women. *BMJ.* 308:939-941,1994.
14. Valimaki V.V, Alfthan H, Lehmuskallio E, et al. Vitamin D Status as a Determinant of Peak Bone Mass in Young Finnish Men. *J Clin Endocrinol Metab.*89:76-80,2004.

ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

15. Bailey D.A, McKay H.A, Mirwald R.L, Crocker P.R, Faulkner R.A. A Six-year Longitudinal Study of the Relationship of Physical Activity to Bone Mineral Accrual in Growing Children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. J Bone Mineral Res.14:1672-1679,1999.
16. Kannus P, Haapasalo M.B, Sankelo M , Oja P, Vuori I. Effect of Starting Age of Physical Activity on Bone Mass in the Dominant Arm of Tennis and Squash Players. Ann Intern Med. 123:27-31,1995.
17. Bachrach L.K, Guido D, Katzman D, Litt I.F, Marcus R. Decreased Bone Density in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa;. Pediatric.86(3) 440-447,1990.
18. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackov C, Atkinson R. and Pattel S. Bone Density of Women Who Have Recovered from Anorexia Nervosa; Int J Eat Disord. 28(1): 107-112,2000.
19. Golden N.H. Osteopenia and Osteoporosis in Anorexia Nervosa: Adolescent Medicine. 14(1) 97-108,2003.
20. Lucas A.R, Melton J, Crowson S.S. and Fallon M.O. Long-term Fracture Risk Among Women With Anorexia Nervosa: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc. 74:972-977,1999.
21. Rosenthal D.I, Mayo-Smith W, Hayes C.W. et al. Age and bone mass in premenopausal women. J Bone Miner Res 4:533-538,1989.

ניסוח אחרון נכון ל-2.5.2010

22. Rubin L.A, Hawker G.A, Peltekova V.D et al. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. J Bone Miner Res 14:633-643,1999.
23. Rigotti N.A., Neer R.M., Skates S.J., Herzog D.B., Nussbaum S.R. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa: a longitudinal study of cortical bone mass: JAMA.265,113-1138-,1991.
24. Vestergaard P, Emborg C, Stoving R.K, Hagan C, Mosekilde L. and Brixen K. Fractures in Patients with Anorexia Nervosa, and other eating disorders – a nationwide register study. Int J Eating Disord.32(3)301-308,2002.
25. Yehuda R, Kahana B, Southwick S.M, Giller E.L Jr: Depressive Features in Holocaust Survivors With Post-Traumatic Stress Disorder. J Trauma Stress.Oct:7(4):699-704,1994.
26. Cizza G, Ravn P, Chrousos G.P, Gold P.W. Depression: A Major, Unrecognized Risk Factor for Osteoporosis? Trends in Endocrinology & Metabolism.12(5):198-203,2001.
27. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, Gold P.N. Bone Mineral Density in Women With Depression. New Engl J Med.335(16):1176-81,1996.
28. Amir M, Lev-Wiesel R. Time does not heal all wounds. Quality of life and psychological distress of people who survived the Holocaust as children 55 years later. J Trauma Stress.16(3):295-9,2003.

ניסוח אחרון נכון ל-2.5.2010

29. Schweiger U, Weber B, Deuschle M, Heuser I. Lumbar Bone Mineral Density in Patients With Major Depression. Am J Psychiatry.157(1):118-120,2000.
30. Sogaard A.J, Joakmsen R.M, Tverdal A, Fonnebo V, Magnus J.H, Bernsten G.K: Long-Term Mental Distress, Bone mineral density and Non-Vertebral Fractures. The Tromso Study. Osteoporosis Int.16:887-897,2005.
31. Yirmiya R.and Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a Meta-analysis. Biol Psychiatry.66:423-431,2009.
32. Tsigos C, Chrousos G.P. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress. J of Psychosomatic Research, 53: 865-871,2002.
33. Marcus E.L. and Mencler J. Higher prevalence of osteoporosis among female Holocaust survivors . Osteoporosis Int. 18:1501-1506,2007.
34. Brodsky J. Background material for meeting of the Steering Committee on Holocaust Survivors, JDC Brookdale Institute of Gerontology and Human Development, Jerusalem,2000.
35. Werner P. Self-reported prevalence and correlates of osteoporosis: results from a representative study in Israel. Arch Gerontol Geriatr 37:277-292,2003.

ניסוח אחרון נכון ל-2.5.2010

36. Foldes A.J, Brodsky J, Bentur N. Long term effects of poor environmental conditions during early life increased prevalence of hip fractures among Holocaust survivors. *J Bone Miner Res.* 18: (Supp 2): 553 (Abstract),2003.
37. Heaney R.P, Abrams S, Dawson-Hughes B et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 11:985-1009,2000.
38. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 7:91-99,2006.
39. Cooper C, Fall C, Egger P et al. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 56:17-21,1997.
40. Cooper C, Eriksson J.G, Forsen T et al. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 17:337-347,2001.
41. Kalkwarf J.H, Khoury J.C, Lanphear B.P. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr.* 77:257-265,2003.
42. Bonjour J.P, Carrie A.L, Ferrari S et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 99:1287-1294.1997.
43. Ho S.C, Guldan G.S, Woo J et al. A prospective study of the effects of 1-year calcium-fortified soy milk supplementation on dietary calcium intake and bone health in Chinese adolescent girls aged 14 to 16. *Osteoporos Int.* 16:1907-1916,2005.

ניסוח אחרון נכון ל-2.5.2010

44. Rikkonen T.S, Tuppurainen M, Kroger H. et al. Distance of walking in childhood and femoral bone density in perimenopausal women. Eur J Appl Physiol 97:509-515,2006.
45. Bailey D.A, McKay H.A, Mirwald R.L. et al. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children. The University of Saskatchewan bone mineral accrual study. J Bone Miner Res 14:1672-1679,1999.
46. Beinfeld S. Health care in the Vilna Ghetto. Holocaust and Genocide Studies 12:66-98,1998.
47. Ilich J.Z, Skugor M, Badenhop N.E. et al. Time since menarche is positively related to bone mass of total body and radius in premenopausal women. J Bone Miner Res 12(Suppl 1):S252 [Abstract],1997.
48. Burger G.C.E, Drummond J.C, Sandstead H.R (eds). Malnutrition and Starvation in Western Netherlands. September 1944 – July 1945. Part I. General State Printing Office, The Hague,1948.
49. Tushnet L. The Uses of Adversity. Studies of Starvation in the Warsaw Ghetto. Thomas Yoseloff, New York,1966.
50. Keys A, Brozek J, Henschel A et al (eds). The Biology of Human Starvation. The University of Minnesota Press, Minneapolis,1950.
51. Winick M (ed).Hunger Disease. Studies by the Jewish Physicians in the Warsaw Ghetto. John Wiley and Sons, New York,1979.
52. **שאול מ. שאשא. "התחלואה בגטאות בתקופת השואה".**
הרפואה, פרק 141, חוברת ד' (אפריל 2002) עמודים 364-360.

ניסוח אחרון נכון ל-2.5.2010

53. Brooke H.H.W. Chest X-ray survey of repatriated prisoners of war from Japanese camps. Can Med Assoc J 54:141-144,1966.
54. Thygesen P, Hermann K, Willanger R. Concentration camp survivors in Denmark persecution, disease, disability, compensation. A 23-year follow-up. A survey of the long-term effects of severe environmental stress. Dan Med Bull 17:65-108,1970.
55. Ettinger L, Strom A. Mortality and Morbidity after Excessive Stress. A Follow-up Investigation of Norwegian Concentration Camp Survivors. Humanities Press, New York,1973.
56. Wan Kin C.F. Shan W.S.Y, Chi Shun L.J. Chung L.P. and Jean W. Experience of famine and bone health in post-menopausal women. Int. J. Epidemiology.36:1143-1150,2007.
57. Yoshimura T, Tohya T, Onoda C et al. Poor nutrition in prepubertal Japanese children at the end of World War II suppressed bone development. Maturitas. 52:32-34,2005