

Objawy depresyjne i lękowe u chorych na celiakię – współwystępowanie i wzajemne zależności

Depressive and anxiety symptoms in patients with celiac disease – co-occurrence and mutual dependencies

Karolina Sas¹, Damian Zieliński¹, Magdalena Piegza^{1,2}

¹ Studenckie Koło Naukowe, Oddział Kliniczny Psychiatrii Katedry Psychiatrii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 42-612 Tarnowskie Góry

² Oddział Kliniczny Psychiatrii Katedry Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 42-612 Tarnowskie Góry

Summary

It is estimated that approximately 1% to 3% of people in the world suffer from celiac disease, which mainly affects Caucasians. The HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes present in the majority of the European population diagnosed with celiac disease are helpful in diagnosing the disease. The main symptom is chronic inflammation of the small intestine and atrophy of the intestinal villi, but neurological and psychopathological symptoms, such as depression or severe anxiety, may also occur. Numerous studies show that a gluten-free diet alleviates the psychological symptoms associated with celiac disease. However, strict dietary requirements often constitute a challenge for patients, changing their current lifestyle and limiting its comfort. In patients with celiac disease, increased symptoms of depression and anxiety are observed, and the duration of the disease affects the severity of the above symptoms. Currently, therapeutic benefits are attributed especially to a gluten-free diet, but recent scientific reports indicate a comparable clinical effect in patients using probiotics. The course of the disease is also influenced by the emotional support of the patient's family, causing a milder course of the disease. Caregivers of patients should pay special attention to the symptoms of anxiety and depression in their patients, because they are often unnoticed, which leads to an unfavourable course of the disease.

Słowa kluczowe: celiakia, depresja, nietolerancja glutenu

Key words: celiac disease, depression, gluten intolerance

Wstęp

Choroba autoimmunologiczna jest zaburzeniem, w którym układ odpornościowy organizmu błędnie rozpoznaje własne komórki, w tym całe ich zespoły, traktując je jako obce, co skutkuje aktywacją odpowiedzi immunologicznej. Przykładem takiego schorzenia jest celiakia (CD), należąca do grupy przewlekłych schorzeń immunologicznych, prowokowana spożyciem glutenu przez osoby z predyspozycjami genetycznymi. Skutkiem tego jest reakcja za pośrednictwem limfocytów T oraz produkcja autoprzeciwciał, które powodują zapalenie jelita cienkiego oraz zaniki kosmków jelitowych [1]. Alergia na gluten, obok celiakii, jest drugim najczęstszym rodzajem nietolerancji glutenu i odnosi się do szybkiej reakcji autoimmunologicznej za pośrednictwem immunoglobuliny E, która występuje podczas kontaktu z pszenicą. Z kolei nieimmunologiczna nadwrażliwość na gluten odnosi się do reakcji organizmu, która nie ma podłoża immunologicznego. Objawy tej nadwrażliwości są podobne do tych występujących w celiakii i alergii na gluten, ale nie spełniają kryteriów diagnostycznych tych schorzeń [2, 3].

Celiakia ma wiele objawów niespecyficznych, obejmujących kilka układów narządów. Do głównych symptomów zaliczamy: enteropatie, objawy żołądkowo-jelitowe oraz zmęczenie [4, 5]. U chorych na celiakię często występują zaburzenia psychiczne, głównie związane z lękiem i objawami depresyjnymi [6]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia badaniem wstępnym podczas diagnostyki celiakii powinno być oznaczenie przeciwciał deaminowanego peptydu gliadyny (DGP-IgG/IgA), zalecane jest również określenie stężenia całkowitego IgA oraz przeciwciał przeciwko transglutaminazie 2 klasy IgA (TGA-IgA). Jeśli TGA-IgA jest dziesięciokrotnie większe od normy oraz istnieje dodatni wywiad rodzinny – można rozpoznać celiakię bez wykonywania biopsji. Biopsja jest wymagana wtedy, gdy TGA-IgA jest przekroczone mniej niż dziesięciokrotność normy. Cztery wycinki powinno się pobrać z dystalnej części dwunastnicy oraz co najmniej jeden z opuszki dwunastnicy [7].

Podstawą minimalizacji objawów celiakii jest wprowadzenie diety bezglutenowej, która stanowi główny sposób leczenia tej choroby. Choć nie jest ona rekomendowana osobom zdrowym, jest coraz częściej stosowana. Ściśle przestrzegana dieta pozbawiona glutenu może pozytywnie wpłynąć na jakość życia oraz zdrowie pacjentów z celiakią [8]. Podejmowanie działań profilaktycznych mających na celu szybką identyfikację objawów depresji oraz lęku u osób z CD przyczynia się do zapobiegania utrwalaniu się objawów i przeciwdziała negatywnym skutkom odczuwanym przez chorych.

Epidemiologia celiakii

Jak wynika z dostępnych danych, od 1% do 3% ludzi na świecie boryka się z celiakią. Zjawisko to można zaobserwować głównie u osób pochodzenia kaukaskiego, jako że choroba ta rzadko występuje wśród mieszkańców Azji, w tym w populacji Chin czy Japonii [9]. W ciągu ostatnich 10–25 lat nastąpił istotny przyrost rozpoznań celiakii [10]. Najprawdopodobniej odpowiada za to specyficzny zestaw genów u pacjentów,

predysponujący do tego schorzenia. Badania genetyczne wykazują szczególnie wyraźną obecność haplotypów HLA-DQ2 oraz HLA-DQ8. W ogólnoeuropejskim badaniu ustalono, że jedynie 0,4% chorych na celiakię nie było nosicielami DQ8 i DQ2 [11].

W epidemiologii tej choroby istotną rolę odgrywa także płeć, gdyż kobiety częściej niż mężczyźni zapadają na celiakię. Szacuje się, że około 1% Europejczyków zmaga się z konsekwencjami omawianej choroby [12]. Celiakia coraz częściej diagnozowana jest u pacjentów w wieku dziecięcym, jednak większość przypadków rozpoznaje się u osób między 20. a 30. rokiem życia [13]. Ponadto dzieci z autoimmunizacją celiakii, zwłaszcza gdy występuje u nich komplet alleli HLA-DQ2 oraz HLA-DQ8, mogą doświadczać problemów lękowych oraz zachowań opozycyjno-buntowniczych [14].

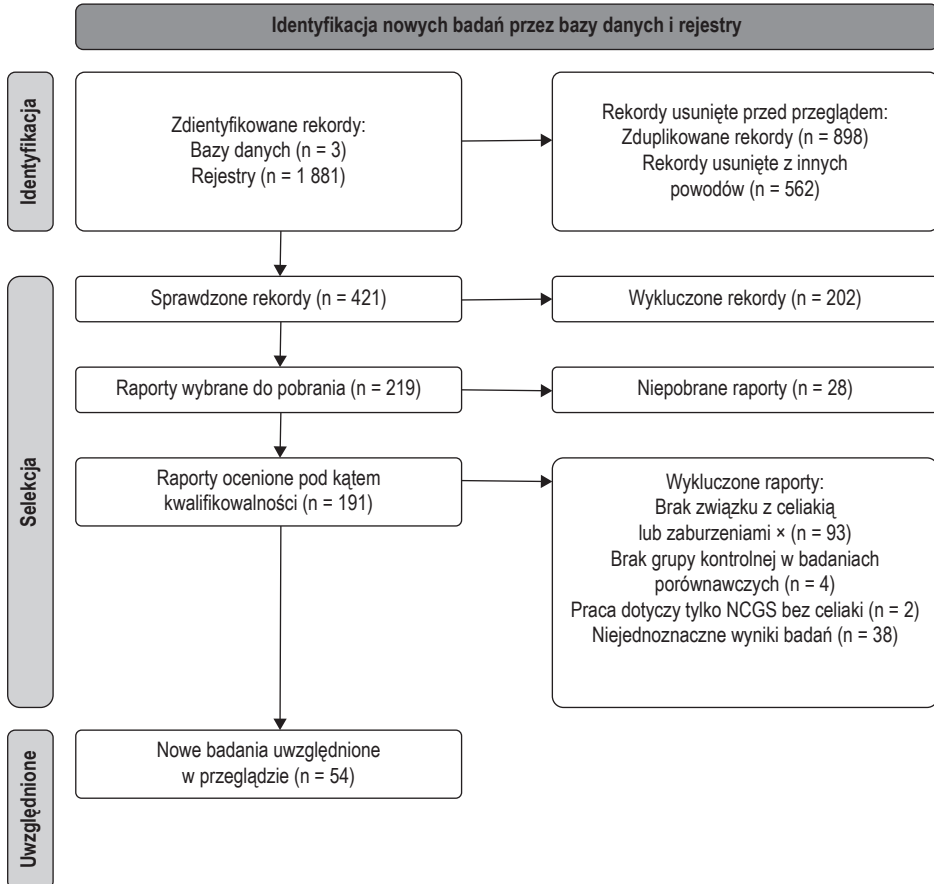
Cel i metoda

Celem artykułu było uporządkowanie aktualnej wiedzy dotyczącej współwystępowania celiakii i zaburzeń emocjonalnych oraz próba określenia wzajemnych zależności między tymi schorzeniami. Przeglądu prac dokonano z użyciem platform: PubMed, Google Scholar i National I. Podczas wyszukiwania publikacji posłużono się następującymi frazami: *depression in celiac disease, depression in caregivers of celiac patients, differences in the perception of depression in patients with celiac disease, the role of anxiety in celiac disease, stress in celiac disease, the effect of diet on celiac disease symptoms, gluten-free diet in celiac disease effects on depression, neurosis in celiac disease, anxiety in celiac disease*. Praca ma charakter poglądowy, została przygotowana według zasad PRISMA. Materiał przeznaczony do analizy gromadzono od 24 lutego do 15 kwietnia 2024 roku. W analizie uwzględniono prace opublikowane w języku polskim i angielskim. Podczas wstępnej selekcji prac naukowych oceny merytorycznej dokonywano na podstawie abstraktów. Odrzucono pozycje, które nie dotyczyły bezpośrednio opisywanego zagadnienia, zostały opublikowane ponad 15 lat temu bądź nie były dostępne za darmo online. Analizy przeprowadzono, opierając się na publikacjach z ostatnich 15 lat, gdyż celem autorów było wykorzystanie najnowszych danych.

W przeglądzie literatury na temat wpływu celiakii na zdrowie psychiczne uwzględniono 53 artykuły. Analizowane badania obejmują różnorodne podejścia metodologiczne, w tym: metaanalizy oraz przeglądy systematyczne (16), badania kohortowe (7), badania przekrojowe (14), randomizowane badania kontrolowane (1), opisy przypadków (2), prace metodologiczne/inne (6). Założeniem tych prac było zbadanie związku celiakii z zaburzeniami emocjonalnymi, takimi jak depresja, lęk i stres, a także ustalenie wpływu diety bezglutenowej na zdrowie psychiczne pacjentów.

Do przeglądu ostatecznie włączono tylko te badania, które dotyczyły związku celiakii z problemami emocjonalnymi lub analizowały wpływ diety bezglutenowej na zdrowie psychiczne. Badania te obejmowały zarówno osoby dorosłe, jak i dzieci z celiakią oraz ich opiekunów. Istotnym kryterium włączenia była obecność grupy kontrolnej. Z kolei wykluczono prace, które nie miały związku z celiakią lub zaburzeniami emocjonalnymi, były pozbawione grupy kontrolnej, dotyczyły wyłącznie NCGS (*Non-Celiac Gluten Sensitivity*) bez uwzględnienia celiakii lub miały niejasną metodologię

i niejednoznaczne wyniki, utrudniające interpretację. Poniżej zamieszczono wykres przedstawiający metodę postępowania podczas wyboru artykułów do analizy (rys.).



Rysunek. Schemat metody wyboru publikacji naukowych, które zostały umieszczone w artykule zgodnie ze schematem PRISMA [15]

W związku z wieloczynnikowym wpływem celiakii na stan psychiczny chorego współwystępowanie objawów depresyjnych i lękowych z symptomatologią celiakii rozpatrzono na podstawie wybranych aspekty funkcjonowania i leczenia tych osób. W tym celu opisano wpływ osi jelito–mózg oraz wpływ stosowania diety bezglutenowej na intensyfikację objawów depresyjnych. Podczas przeglądu prac naukowych zauważono, że istotnym zagadnieniem poruszonym w kontekście chorych jest indukcja depresji u opiekunów chorych na celiakię. Autorzy ocenili również rolę wsparcia okazywanego pacjentom chorym na celiakię oraz jego wpływ na zmniejszenie objawów depresyjnych u tych chorych. Zwrócono też uwagę na różnice w spostrzeganiu zaburzeń

psychiatrycznych u chorych na celiakię przez samych chorych oraz ich opiekunów. Praca miała na celu szeroką analizę zależności między celiakią a objawami depresyjnymi i lękowymi, w tym ocenę wpływu tej choroby i jej leczenia na występowanie zaburzeń depresyjnych.

Rola osi jelitowo-mózgowej w indukowaniu objawów psychopatologicznych u pacjentów z celiakią

Objawy depresji oraz lęku często towarzyszą pacjentom cierpiącym na celiakię. Jednak patomechanizm odpowiedzialny za zaburzenia psychologiczne współistniejące z celiakią nie został w pełni poznany [16]. Badania nad cząsteczkami HLA obecnymi w celiakii dostarczają informacji o postępowaniu zaburzonej reakcji immunologicznej wywołanej ekspozycją na gluten, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju choroby trzewnej. Celiakia należy do grupy dysfunkcji autoimmunologicznych które są wywoływanych przez spożywanie glutenu, który działa jak czynnik drażniący układ immunologiczny u osób z predyspozycjami genetycznymi [17]. Głównym objawem charakterystycznym dla tej choroby jest przewlekłe zapalenie jelita cienkiego, które skutkuje zanikiem kosmków jelitowych. Objawy choroby nie ograniczają się tylko do układu pokarmowego, lecz mogą też dotyczyć układu nerwowego oraz współistnieć z zaburzeniami psychicznymi. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (GID) często towarzyszą objawom depresji oraz lęku, a odczuwanie przez pacjenta długotrwałego bólu współistniejącego ze stanem zapalnym oddziałuje na pewne obszary mózgu, m.in. na przednią korę obręczy (ACC). Miejsce to jest szczególnie wyczulone na sygnały wysyłane przez zmienione zapalnie nerwy, co może prowadzić do pogorszenia nastroju oraz upośledzenia funkcji poznawczych [18].

Utrzymujące się zapalenie nerwów obwodowych u chorych na celiakię może się przyczynić do wzrostu poczucia zagrożenia, wrażliwości na ból w ACC, co w konsekwencji prowadzi do niekorzystnej, długotrwałej przebudowy strukturalnej tej części mózgu i zwiększenia intensywności sygnałów zagrożenia odczuwanych przez pacjenta. Nadinterpretacja odbieranych bodźców przez osobę chorą, nawet przy braku istotnych przesłanek o możliwym zagrożeniu, wywołuje lęk. Przednia kora obręczy mózgu operuje schematami, przewidując afektywne rezultaty, w tym wypadku doznawany ból, na podstawie skomplikowanych informacji kontekstowych [19]. Przetwarzanie informacji w taki sposób może wpływać na autonomiczny układ nerwowy, pogłębiając dysfunkcję immunologiczną oraz prowadząc do rozwoju dysfunkcji przewodu pokarmowego. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych dostarczają informacji o analogicznych zmianach w mózgu oraz zachowaniu, które obserwuje się w populacji ludzkiej. Pomimo braku wysoko wykształconych zdolności poznawczych (właściwych ludziom) gryzonie prezentują wiarygodne zachowania zarówno adaptacyjne, jak i nieadaptacyjne, podobne do tych, które zaobserwowano u pacjentów cierpiących na zapalenie ACC [20].

Przeprowadzone dotychczas badania dotyczące szczurów laboratoryjnych wykazują, że zapalenie oraz dysfunkcje jelit wpływają na zmiany w zachowaniu i aktywności neuronalnej [21]. Objawiają się one problemami z radzeniem sobie ze stresem i odczu-

waniem stałego lęku z epizodami depresji. Jak podają w swoim przeglądzie Campagna i wsp. [22], u osób niepodlegających leczenia celiakii częściej występują zaburzenia funkcji poznawczych oraz inne objawy psychopatologiczne w porównaniu z chorymi stosującymi leczenie zalecane w przebiegu choroby autoimmunologicznej [22].

Czy dieta bezglutenowa stosowana przez pacjentów z celiakią ma wpływ na intensywność objawów zaburzeń psychicznych?

W ciągu ostatnich kilku lat gluten był coraz bardziej wykluczany z diety, co przyczyniło się do stosowania diet bezglutenowych na globalną skalę. Przykładem kraju, w którym dieta bezglutenowa zdominowała rynek, są Stany Zjednoczone, gdzie już w 2013 roku 30% pełnoletnich mieszkańców zadeklarowało ograniczenie bądź całkowite usunięcie glutenu ze swojej diety. Ten trend wywołał wzrost częstości autodiagnoz wśród osób zainteresowanych tym typem diety oraz liczne rozpoznania choroby przez osoby niemające odpowiednich kwalifikacji zawodowych ani niezbędnej do tego wiedzy. Spowodowało to rozszerzenie grupy chorych na celiakię o osoby niecierpiące na nietolerancję glutenu [23]. Istotnym aspektem stosowania diety bezglutenowej jest konieczność jej zbilansowania. Badania wykazały, że osoby na diecie bezglutenowej mogą doświadczać niedoborów witamin z grupy B, witaminy D, żelaza, magnezu, potasu oraz wapnia, które są istotne dla funkcjonowania układu nerwowego i zdrowia psychicznego [24].

Potencjalny związek między lękiem społecznym a celiakią oraz wpływem diety bezglutenowej (GFD) stosowanej w leczeniu zbadano na grupie pełnoletnich osób. Analizowano intensywność lęku u pacjentów, odczucia związane z lękiem społecznym oraz postawy żywieniowe i jakość życia (QOL). W tym celu użyto kwestionariusza przeznaczonego dla pacjentów, zawierającego trzy ankiety: *Opracowanie i walidacja nowego badania jakości życia w celiakii (CD-QOL)*, *Kwestionariusz lęku społecznego dla dorosłych (SAQ)* oraz *Celiakia – Postawy i zachowania żywieniowe (CD-FAB)*. Wyniki wykazały umiarkowaną jakość życia u pacjentów z celiakią, z towarzyszącym wysokim poziomem lęku społecznego, przy czym 9% z badanej grupy liczącej 538 osób przekroczyło granicę kliniczną fobii społecznej. Pacjenci stosujący GFD krócej niż rok wykazywali wyższy poziom lęku oraz niższe wyniki QOL. Osoby niebędące w związku partnerskim oraz młodsze charakteryzowały się niską wartością QOL i bardziej nasilonym lękiem społecznym. Wnioski z badania ukazują, jak ważnym problemem jest odczuwanie lęku społecznego przez pacjentów z celiakią. Nieprzestrzeganie diety bezglutenowej z towarzyszącym poczuciem lęku może skutkować objawami depresji w późniejszym okresie [25].

W badaniu przeprowadzonym przez Simseka i wsp. [26] analizowano wpływ diety bezglutenowej na zaostrzenie objawów depresyjnych oraz jakość życia 25 dzieci chorych na celiakię i 25 zdrowych uczestników badania. Do oceny poziomu depresji wykorzystano *Skalę depresji dla dzieci*. Jeśli chodzi o rozpowszechnienie objawów depresji, różnica między grupą pacjentów a grupą zdrowych uczestników badania nie była istotna statystycznie. Pacjenci, którzy podeszli do zaleceń w sposób prawidłowy i stosowali wytyczne GFD, doświadczali znacznego spadku objawów depresji w stosun-

ku do tych, którzy nie przestrzegali diety. Wnioski wyciągnięte z obserwacji zakładają, że przestrzeganie diety bezglutenowej może pozytywnie wpłynąć na zmniejszenie poziomu depresji u dzieci z celiakią [26].

W kolejnym badaniu dotyczącym wpływu diety na przebieg zaburzeń depresyjnych u pacjentów z celiakią zaobserwowano, że stosowanie diety śródziemnomorskiej (MD) wiąże się z poprawą stanu psychicznego badanych osób [27]. Wdrożenie tego rodzaju diety oznaczało wykluczenie spożywania glutenu w codziennych posiłkach. Kobiety wykazywały bardziej nasilone objawy depresji oraz lęku w porównaniu z mężczyznami. Większość osób uczestniczących w badaniu w niskim stopniu przestrzegała diety MD, co korelowało ze zwiększeniem intensywności objawów psychopatologicznych, szczególnie u kobiet [28].

Zapobieganie pogarszaniu się stanu psychicznego pacjentów z CD obejmuje ograniczenie dostępności glutenu w diecie. Stosowanie diety bezglutenowej przez uczestników badań chorych na celiakię z depresją wyraźnie polepszyło parametry depresji (SMD = -0,37). Nie zauważono istotnych różnic między grupą chorych a grupą kontrolną. Osoby chore na nieceliakalną nadwrażliwość na gluten wykazały wzrost częstości występowania symptomów depresji w konsekwencji prowokacji glutenem względem placebo (SMD = 0,21) [29].

Rygorystyczne i prawidłowe stosowanie diety bezglutenowej wiąże się z wieloma utrudnieniami oraz wyrzeczeniami ze strony pacjentów z CD. W dużym stopniu wpływa to na ich codzienne funkcjonowanie oraz na funkcjonowanie ich bliskich, co może się wiązać z przeżywaniem negatywnych emocji. Następne badanie koncentrowało się zatem na konsekwencjach stosowania GFD w odniesieniu do stylu życia i funkcjonowania emocjonalnego chorych na celiakię [30]. Całkowite przestrzeganie diety bezglutenowej zadeklarowało 56% uczestników badania z grupy liczącej 222 pacjentów, natomiast grupa osób zdrowych obejmowała 36 osób spożywających gluten. Wpływ GFD na funkcjonowanie społeczne był niewielki, jednak pacjenci spożywający posiłki w domu wykazywali poczucie izolacji w związku z ograniczoną możliwością spożywania ich w restauracji. Zdrowi uczestnicy badania w mniejszym stopniu korzystali z usług lekarza, odczuwali niższy poziom negatywnych emocji, w tym stanów depresyjnych, oraz wykazywali radość związaną z jedzeniem, czego nie odnotowano u pacjentów z celiakią [30].

Poprawę stanu zdrowia psychicznego po eliminacji glutenu z diety u osób uczulonych na to białko możemy zaobserwować w tzw. psychozie glutenowej. Jednostka chorobowa, tzw. nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (NCGS), zazwyczaj jest potwierdzana w drodze eliminacji glutenu z diety [31]. Jeśli stan zdrowia osoby, u której podejrzewamy ten zespół, ulegnie poprawie w okresie spożywania pokarmów bez glutenu, to po wykluczeniu celiakii oraz alergii możemy rozpoznać NCGS. Do głównych objawów niegastroicznych obecnych w nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten należą dysfunkcje układu nerwowego i epizody depresji. Jedną z hipotez tłumaczących związek nadwrażliwości na gluten z objawami psychopatologicznymi zakłada możliwość przenikania białka przez błonę jelit, przenikanie do krążenia, a następnie przekroczenie bariery krew-mózg. Tam gluten może działać na neuroprzeżywalność przez endogeny układ opioidowy [32]. Owa zależność nie została jednak potwier-

dzona, a samo diagnozowanie NCGS nadal jest utrudnione przez brak specyficznego biomarkera umożliwiającego jednoznaczną diagnozę [33]. Przykładem daleko idących konsekwencji niezdiagnozowanej celiakii jest opis przypadku 47-letniej pacjentki. Kilkakrotnie hospitalizowana z powodu nadpobudliwości psychoruchowej oraz prób samobójczych, nie reagowała na terapię farmakologiczną i elektrowstrząsową. Szczegółowa diagnostyka ujawniła obecność CD u chorej, a wdrożenie diety bezglutenowej już po dwóch miesiącach złagodziło objawy neurologiczne oraz psychiatryczne [34].

Wpływ stosowania probiotyków u chorych na celiakię na przebieg choroby podstawowej

U pacjentów z celiakią korzyści terapeutyczne zawdzięcza się szczególnie diecie bezglutenowej, jednak najnowsze badania donoszą o korzystnym działaniu probiotyków w przebiegu celiakii. Z dostępnej literatury wynika, że przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby obserwuje się wzrost liczby bakterii z rodziny *Bacteroides spp.* oraz obniżenie poziomu bakterii *Bifidobacterium spp.* [35]. Obecnie trwają międzynarodowe badania dotyczące wpływu zaburzenia składu mikrobioty na rozwój celiakii, prowadzone w ramach *Celiac Disease Genetic, Environmental, Microbiome, and Metabolomic Analysis*. Badanie obejmuje noworodki z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku celiakii [36].

W razie braku całkowitej skuteczności diety bezglutenowej adiuwantowo stosuje się probiotyki, które powodują hydrolizę glutenu, wpływając na obniżenie działania immunogennego glutenu [37]. W badaniu z udziałem gryzoni zaobserwowano pozytywny wpływ *Lactobacillus casei* na stan i regenerację uszkodzonych kosmków jelitowych w wyniku wcześniejszego stosowania gliadyny. Myszy zostały uczulone na gliadynę, wskutek czego doszło do uszkodzenia kosmków jelitowych, zaburzenia ekspresji TNF-alfa oraz obniżenia poziomu IL-2 swoistej dla gliadyny. Przyjmowanie probiotyku spowodowało odbudowę kosmków jelitowych, obserwowano opóźnienie spadku masy ciała gryzoni, a także wyrównanie poziomu TNF-alfa, natomiast poziom IL-2 się nie zmienił [38]. Szczepy z rodziny *Lactobacillus* mają zdolność do hydrolizy gliadyny, co wpływa na zmniejszenie efektu immunizacyjnego oraz zmniejszenie stopnia uszkodzenia kosmków jelitowych [39]. Ponadto w innym badaniu na myszach uczulonych na gluten wykazano wzmożoną produkcję COX-2, IL-15 i cytokin prozapalnych. Stwierdzono również podwyższony poziom przeciwciał przeciwko transglutaminazie 2 i obecność uszkodzonych kosmków jelitowych. Po podaniu probiotyku ze szczepem *Saccharomyces boulardii KKI* zaobserwowano odbudowę struktury jelita oraz obniżenie produkcji cytokin [40]. W 2019 roku przeprowadzono badanie wpływu stosowania przez 6 miesięcy probiotyku zawierającego *Lactobacillus plantarum HEAL9* i *L. paracasei 8700:2* u dzieci z celiakią. Zauważono hamowanie postępowania skutków celiakii pomimo spożywania glutenu. Poziom przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej znacząco się obniżył, co wskazuje na modulację odpowiedzi immunologicznej u dzieci z celiakią nieprzeznaczających diety bezglutenowej [41]. Przywołane badania wskazują na możliwość łagodzenia skutków celiakii nie tylko w wyniku stosowania diety bezglutenowej, ale też dzięki podawaniu probiotyków.

Współwystępowanie celiakii i objawów depresyjnych i lękowych

Celiakia w istotny sposób pogarsza dobrostan psychiczny chorych i nierzadko prowadzi do izolacji społecznej. Współwystępowanie zaburzeń emocjonalnych pogarsza rokowanie w chorobie podstawowej. Dlatego profilaktyka mająca na celu wczesne wykrycie objawów depresyjnych i lękowych odgrywa bardzo ważną rolę w opiece nad chorymi na celiakię.

W badaniu populacyjnym w Szwecji, w którym udział wzięło 19 186 chorych dzieci, sprawdzano wpływ celiakii na rozwój schorzeń psychiatrycznych. Częstość rozpoznawania depresji wśród chorych na celiakię była o 2,4% wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi, a prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń psychicznych było o 19% wyższe bez względu na wiek pacjenta w porównaniu z populacją zdrową. Największą zapadalność na depresję obserwowano w pierwszym roku od postawienia diagnozy. Do najczęstszych problemów psychiatrycznych należały: zaburzenia nastroju, lękowe, odżywiania, nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz objawy autystyczne. Zwrócono również uwagę na zwiększone ryzyko schorzeń psychiatrycznych w późniejszym okresie choroby, które często utrzymywały się w życiu dorosłym pacjentów [42].

Badanie Tittela i wsp. [43] obejmowało wybrane ośrodki na terenie Niemiec, Austrii, Luksemburga i Szwajcarii, a udział w nim wzięły cztery grupy pacjentów: (1) chorzy tylko na cukrzycę typu 1, (2) chorzy na cukrzycę typu 1 i celiakię, (3) pacjenci z cukrzycą typu 1 i objawami depresyjnymi, (4) chorzy z cukrzycą typu 1, objawami depresyjnymi i celiakią. Łącznie w projekcie uczestniczyło 79 067 pacjentów. Na tej podstawie wyznaczono współczynnik ryzyka wystąpienia objawów depresji u pacjentów z celiakią, który wynosił 1,25 i był wyższy dla kobiet. W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1, celiakią oraz objawami depresyjnymi częściej obserwowano zachowania autystyczne, nadpobudliwość psychoruchową z deficytem uwagi, objawy lękowe, zaburzenia odżywiania i schizofrenię w porównaniu z pacjentami chorymi tylko na cukrzycę.

W kolejnym badaniu udział wzięło 6329 pacjentów z celiakią. Zauważono, że częstość występowania choroby neuropsychiatrycznej u tych pacjentów zwiększa się wraz z upływem czasu od postawienia diagnozy i wynosi ona: 3,9% po pierwszym roku, 14,9% po pięciu latach, 24,8% po dziesięciu latach i 35,9% po piętnastu latach, w porównaniu z grupą kontrolną, dla której wartości te wynoszą odpowiednio: 1,8%, 9,3%, 18,3% i 27%. Wśród zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów z celiakią szczególnie często obserwowano zaburzenia depresyjne i związane z lękiem, zaburzenia odżywiania, epizody migrenowego bólu głowy i padaczki [44].

W innym projekcie za pomocą skali GAD-7 (*Generalized Anxiety Disorder-7*) i PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire-9*) oceniono rozpowszechnienie i nasilenie objawów lękowych i depresyjnych wśród chorych na celiakię. Najczęściej raportowanym objawem był lęk, który występował u 85% chorych, z czego połowa badanych miała jedynie łagodne zaburzenia lękowe, natomiast objawy depresyjne dotyczyły 82,7% pacjentów, w tym 25,6% osób miało łagodne objawy depresyjne. Tak często występujące zaburzenia depresyjne i lękowe zwróciły uwagę autorów na potrzebę

diagnostyki zaburzeń psychicznych w tej grupie chorych [45]. Belpinar i wsp. [46] zaobserwowali u około 44% chorych na celiakię dzieci objawy lękowe, a objawy depresyjne odnotowano u 23% z nich. Zauważono również negatywny wpływ lęku na jakość życia chorych. Podobne zależności opisali wcześniej Carta i wsp. [47], jednak badacze ci skupili się w pierwszej kolejności na współwystępowaniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego z celiakią. Wśród badanych osób 30% prezentowało nasilone objawy depresyjne, u 18,3% odnotowano napady lęku panicznego, a u 4,3% zaburzenie afektywne dwubiegunowe. W grupie kontrolnej rozpowszechnienie tych zaburzeń wynosiło odpowiednio: 8,3%, 5,4% i 0,4%. Ponadto zwrócono uwagę na konieczność badań przesiewowych w kierunku celiakii u osób z chorobą afektywną dwubiegunową i dodatnim wywiadem rodzinnym pod kątem występowania celiakii.

W badaniu przeprowadzonym przez Polskie Towarzystwo Celiakii [48], w którym udział wzięło 2500 chorych, sprawdzano za pomocą kwestionariusza EQ-5D (*Euro Quality of Life Questionnaire*) wpływ celiakii na jakość życia. Zaobserwowano przewlekłe zmęczenie u 63% pacjentów, a niedokrwistość dotyczyła 58% chorych, z kolei 43% badanych wykazywało objawy lękowe i depresyjne, przy czym wprowadzenie diety bezglutenowej wpłynęło na zmniejszenie intensywności tych objawów. Wyniki porównano z populacją brytyjską, w której depresja i lęk były mniej nasilone po zdiagnozowaniu choroby w porównaniu z polską populacją, gdzie objawy depresyjne z towarzyszącym lękiem utrzymywały się na wyższym poziomie zarówno przed zdiagnozowaniem, jak i po zdiagnozowaniu celiakii, co może mieć związek z lepszą opieką nad pacjentami z tym schorzeniem w Wielkiej Brytanii [48].

W analizie częstości stosowania psychofarmaceutyków u osób z celiakią, w porównaniu z częstością stosowania tych leków u osób z bólem brzucha lub refluksem, nie obserwowano istotnych różnic. Z kolei częstość przyjmowania leków przeciwdepresyjnych była wyższa wśród osób z celiakią i wynosiła 16,4% wobec 13,4% osób z wyżej wymienionymi zaburzeniami układu pokarmowego. Nie zauważono istotnej zależności między czasem od momentu pojawienia się objawów do wykrycia choroby i jej stopniem zaawansowania a czasem stosowania leków przeciwdepresyjnych [49].

Rola opiekunów we wczesnym wykrywaniu zaburzeń emocjonalnych oraz wsparcie rodziny jako istotny element opieki nad młodym pacjentem z celiakią

Dostrzeżenie przez opiekunów problemów emocjonalnych u ich podopiecznych może przysparzać wielu trudności i jak wykazują badania, najczęściej jest ono niewystarczające. Aspekt funkcjonowania emocjonalnego chorych dzieci może być często pomijany i niedoceniany, choć powszechnie wiadomo, że wcześniej wykryte zaburzenia tej sfery poprawiają jakość życia młodych pacjentów.

Germone i wsp. [50] przeprowadzili w klinice pediatrii badanie u chorych na celiakię w wieku 8–17 lat, w którym za pomocą skali RCADS (*Revised Children's Anxiety and Depression Scale*) sprawdzono poziom depresji oraz lęku. W badaniu udział wzięło 152 pacjentów oraz 175 opiekunów, którzy ocenili występowanie objawów depresyjnych i lękowych u podopiecznych. Wśród badanych dzieci objawy te

potwierdzało 39% chorych. Dzieci z chorobami współistniejącymi, takimi jak atopia oraz zaburzenia układu endokrynowego, wykazywały mniejsze objawy lęku oraz depresji w porównaniu z pacjentami bez chorób współistniejących. Z kolei zaburzenia lękowe obserwowane przez opiekunów dotyczyły 6,9% pacjentów, a depresyjne 14,3%. Tak duża różnica między spostrzeżeniami dorosłych i ich dzieci wskazuje na konieczność przeprowadzenia wywiadu dotyczącego objawów depresyjnych oraz lęku nie tylko na podstawie obserwacji opiekuna. Trzeba przy tym podkreślić, że w omawianym badaniu odnotowano mniej nasilone objawy lękowe oraz depresyjne u dzieci z chorobami współistniejącymi z celiakią, takimi jak atopia oraz zaburzenia układu endokrynowego, w porównaniu z pacjentami bez chorób współistniejących [50], co zdaniem autorów niniejszego opracowania wymaga dalszych badań. Natomiast u nieco starszej młodzieży objawy depresyjne raportowano dwukrotnie częściej u pacjentów z celiakią w porównaniu z osobami zdrowymi. Częstość występowania depresji u chorych z celiakią była porównywalna do częstości depresji stwierdzonej u osób leczących się psychiatrycznie. Młodzi pacjenci zgłaszali o 44% częściej objawy depresyjne, niż zauważali to ich opiekunowie. Autorzy badania zwrócili szczególną uwagę na konieczność badań przesiewowych w kierunku zaburzeń emocjonalnych w tej grupie chorych, gdyż wczesne ich wykrycie wpływa na rokowanie w chorobie podstawowej [51].

Z danych zawartych w przeglądzie systematycznym [16] wynika, że u chorych na celiakię obserwuje się większe ryzyko wystąpienia zaburzeń należących do spektrum autyzmu (ASD), ADHD, objawów depresyjnych, lękowych, a także zaburzeń odżywiania. Korelacja występowania ASD i ADHD wśród osób z celiakią jest bardzo wysoka. W związku z tym pacjentom z manifestacją wyżej wymienionych zaburzeń psychiatrycznych, u których nie stwierdzono celiakii, zaleca się dietę bezglutenową w celu zmniejszenia zaburzeń behawioralnych. U pacjentów z celiakią najczęściej obserwowane są objawy depresyjne i lękowe, których intensywność znacznie się zmniejsza, gdy osoby te otrzymują wsparcie od innych. Pomoc emocjonalna i społeczna odgrywa kluczową rolę w redukcji tych objawów, poprawiając samopoczucie pacjenta i jakość jego życia [16]. Inna praca [52] również uwidacznia częste odczuwanie lęku i depresji przez chorych na celiakię. W badaniu zauważono, że objawy lękowe dotyczą 62,7% pacjentów, z czego 98,1% zgłaszało brak kontroli nad chorobą, natomiast depresja występowała u 34,9% badanych. Połowa pacjentów zgłaszała brak wsparcia rodziny w przebiegu choroby, co znacząco wpływało na pogorszenie stanu zdrowia psychicznego. Z kolei, pozostała część badanych – otrzymująca wsparcie najbliższych – manifestowała jedynie łagodny przebieg depresji [52].

W dostępnej literaturze można znaleźć także opracowania na temat stanu zdrowia opiekunów chorych na celiakię, wśród których stwierdzono większe rozpowszechnienie objawów depresyjnych niż w populacji ogólnej [53]. Ponadto ustalono, że objawy depresyjne i lękowe zdecydowanie częściej występują u matek, których dzieci nie przestrzegają diety bezglutenowej, w porównaniu z matkami dzieci stosujących zalecaną dietę [54].

Podsumowanie

Z przedstawionych danych wynika, że od 1% do 3% ludzi na świecie (głównie rasy kaukaskiej) cierpi na celiakię. Badania genetyczne wskazują na ważny zestaw haplotypów HLA-DQ2 i HLA-DQ8 powiązanych z chorobą, na które należy zwrócić uwagę podczas diagnozy. Głównym objawem CD jest przewlekłe zapalenie jelita cienkiego, prowadzące do zaniku kosmków jelitowych, ale mogą występować też symptomy neurologiczne oraz pogorszenie stanu psychicznego objawiające się depresją i nasilonym lękiem. Badania potwierdzają korzystny wpływ diety bezglutenowej na łagodzenie objawów psychopatologicznych współistniejących z celiakią oraz z tzw. psychozą glutenową. Również stosowanie probiotyków sprzyja nie tylko regeneracji kosmków jelitowych, ale też poprawia funkcjonowanie emocjonalne chorych. Wybrane szczepy bakterii oddziałują na rozkład glutenu i gliadyny, zmniejszając wpływ tych substancji na immunogenność w jelicie, a także stymulują regenerację kosmków jelitowych, poprawiając stan zdrowia pacjenta.

Przedstawione powyżej badania informują o zwiększonym rozpowszechnieniu i większym nasileniu objawów depresyjnych i lękowych u chorych na celiakię. Ponadto wydaje się, że dłuższy czas trwania choroby sprzyja nasilaniu się tych objawów. Jednak wzajemne zależności między typową symptomatologią celiakii a objawami zaburzeń emocjonalnych nie są do końca jasne i wymagają dalszych badań. Istotnym problemem jest przy tym niedostrzeżenie objawów psychopatologicznych u młodych dorosłych przez ich opiekunów, co rzutuje na przebieg choroby podstawowej i jakość życia chorych.

Oświadczenie autorów: wszyscy autorzy mieli równorzędny wkład w pracę.

Piśmiennictwo

1. Burger JPW, Brouwer de B, IntHout J, Wahab PJ, Tummers M, Drenth JPH. *Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease*. Clin. Nutr. 2017; 36(2): 399–406.
2. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F i wsp. *Intestinal barrier function in gluten-related disorders*. Nutrients 2019; 11(10): 2325. Doi: 10.3390/nu11102325.
3. Catassi G, Lener E, Grattagliano MM, Motuz S, Zavarella MA, Bibbò S i wsp. *The role of microbiome in the development of gluten-related disorders*. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2024; 72: 101951.
4. Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC. *Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature*. United European Gastroenterol. J. 2015; 3(2): 136–145.
5. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. *Coeliac disease*. Lancet 2022; 399(10344): 2413–2426.
6. Nevriana A, Pierce M, Abel KM, Rossides M, Wicks S, Dalman C i wsp. *Association between parental mental illness and autoimmune diseases in the offspring – A nationwide register-based cohort study in Sweden*. J. Psychiatr. Res. 2022; 151: 122–130.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C i wsp. *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2020; 70(1): 141–156.

8. Sajid S. *Comment on "Clinical features and psychological impact of celiac disease at diagnosis."* Dig. Liver Dis. 2022; 54(12): 1729.
9. Wieczorkowska M. *Celiakia – perspektywa socjomedyczna.* FSOC 2021; (79): 7–30.
10. Ludvigsson JF, Murray JA. *Epidemiology of celiac disease.* Gastroenterol. Clin. North Am. 2019; 48(1): 1–18.
11. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F i wsp. *Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity.* World J. Gastroenterol. 2015; 21(23): 7110–7119.
12. Dobrzycka A, Wilk I. *Celiac disease: Definition, diagnosis, symptoms, and methods of treatment.* Nurs. Publ. Health 2021; 10(4): 255–262.
13. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C i wsp. *Celiac disease: A comprehensive current review.* BMC Med. 2019; 17(1): 142.
14. Wahab RJ, Beth SA, Derks IPM, Jansen PW, Moll HA, Kiefte-de Jong JC. *Celiac disease autoimmunity and emotional and behavioral problems in childhood.* Pediatrics 2019; 144(4): e20183933. Doi: 10.1542/peds.2018–3933.
15. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. *PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis.* Campbell Syst. Rev. 2022; 18(2): e1230.
16. Clappison E, Hadjivassiliou M, Zis P. *Psychiatric manifestations of coeliac disease, a systematic review and meta-analysis.* Nutrients 2020; 12(1): 142. Doi: 10.3390/nu12010142.
17. Söderquist F, Syk M, Just D, Kurbalija Novicic Z, Rasmussen AJ, Hellström PM i wsp. *A cross-sectional study of gastrointestinal symptoms, depressive symptoms and trait anxiety in young adults.* BMC Psychiatry 2020; 20(1): 535.
18. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, Llido JP, Lanza G, Tiribelli C i wsp. *Celiac disease and neurological manifestations: From gluten to neuroinflammation.* Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(24): 15564. Doi: 10.3390/ijms232415564.
19. Alkhiari R. *Psychiatric and neurological manifestations of celiac disease in adults.* Cureus 2023; 15(3): e35712.
20. Matisz CE, Gruber AJ. *Neuroinflammatory remodeling of the anterior cingulate cortex as a key driver of mood disorders in gastrointestinal disease and disorders.* Neurosci. Biobehav. Rev. 2022; 133: 104497.
21. Cao B, Wang J, Mu L, Poon DC, Li Y. *Impairment of decision making associated with disruption of phase-locking in the anterior cingulate cortex in viscerally hypersensitive rats.* Exp. Neurol. 2016; 286: 21–31.
22. Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, La Fratta I, Grilli A. *The progression of coeliac disease: Its neurological and psychiatric implications.* Nutr. Res. Rev. 2017; 30(1): 25–35.
23. Brietzke E, Cerqueira RO, Mansur RB, McIntyre RS. *Gluten related illnesses and severe mental disorders: A comprehensive review.* Neurosci. Biobehav. Rev. 2018; 84: 368–375.
24. Bianchi PI, Aronico N, Santacroce G, Broglio G, Lenti MV, Di Sabatino A. *Nutritional consequences of celiac disease and gluten-free diet.* Gastroenterol. Insights. 2024; 15(4): 878–894.
25. Lee AR, Lebowohl B, Lebovits J, Wolf RL, Ciaccio EJ, Green PHR. *Factors associated with maladaptive eating behaviors, social anxiety, and quality of life in adults with celiac disease.* Nutrients 2021; 13(12): 4494. Doi: 10.3390/nu13124494.
26. Simsek S, Baysoy G, Gencoglan S, Uluca U. *Effects of gluten-free diet on quality of life and depression in children with celiac disease.* J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015; 61(3): 303–306.

27. Morreale F, Agnoli C, Roncoroni L, Sieri S, Lombardo V, Mazzeo T i wsp. *Are the dietary habits of treated individuals with celiac disease adherent to a Mediterranean diet?* Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2018; 28(11): 1148–1154.
28. Spyridaki A, Psylinakis E, Chatzivasilis D, Thalassinos N, Kounelaki V, Charonitaki A i wsp. *Adherence to the Mediterranean diet is linked to reduced psychopathology in female celiac disease patients.* Psychol. Health Med. 2023; 28(6): 1634–1639. Doi: 10.1080/13548506.2022.2052329.
29. Busby E, Bold J, Fellows L, Rostami K. *Mood disorders and gluten: It's not all in your mind! A systematic review with meta-analysis.* Nutrients 2018; 10(11): 1708. Doi: 10.3390/nu10111708.
30. Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. *Living gluten-free: Adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet.* J. Hum. Nutr. Diet. 2016; 29(3): 374–382.
31. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. *An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity.* BMC Med. 2014; 12: 85.
32. Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi M, Ruggieri M, Catassi C. *Gluten psychosis: Confirmation of a new clinical entity.* Nutrients 2015; 7(7): 5532–5539.
33. Catassi C. *Gluten sensitivity.* Ann. Nutr. Metab. 2015; 67(Suppl 2): 16–26.
34. Oliveira-Maia AJ, Andrade I, Barahona-Corrêa JB. *Case of coeliac disease presenting in the psychiatry ward.* BMJ Case Rep. 2016; 2016: bcr2016216825. Doi: 10.1136/bcr-2016-216825.
35. Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, De Angelis M, Francavilla R. *Probiotics in celiac disease.* Nutrients 2018; 10(12): 1824. Doi: 10.3390/nu10121824.
36. Leonard MM, Kenyon V, Valitutti F, Pennacchio-Harrington R, Piemontese P, Francavilla R i wsp.; CDGEMM working group. *Cohort profile: Celiac disease genomic, environmental, microbiome and metabolome study; a prospective longitudinal birth cohort study of children at-risk for celiac disease.* PLoS One 2023; 18(3): e0282739.
37. Francavilla R, De Angelis M, Rizzello CG, Cavallo N, Dal Bello F, Gobetti M. *Selected probiotic lactobacilli have the capacity to hydrolyze gluten peptides during simulated gastrointestinal digestion.* Appl. Environ. Microbiol. 2017; 83(14): e00376-17. Doi: 10.1128/AEM.00376-17.
38. D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, Mazzarella G, Ricca E, Troncone R i wsp. *Immunomodulatory effects of Lactobacillus casei administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy.* Scand. J. Immunol. 2011; 74(4): 335–341.
39. Giorgi A, Cerrone R, Capobianco D, Filardo S, Mancini P, Zanni F i wsp. *A probiotic preparation hydrolyzes gliadin and protects intestinal cells from the toxicity of pro-inflammatory peptides.* Nutrients 2020; 12(2): 495. Doi: 10.3390/nu12020495.
40. Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, Sounidaki M, Kontana A, Berthelot L i wsp. *Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics.* Lab Invest. 2012; 92(4): 625–635.
41. Håkansson Å, Andrén Aronsson C, Brundin C, Oscarsson E, Molin G, Agardh D. *Effects of and on the peripheral immune response in children with celiac disease autoimmunity: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.* Nutrients 2019; 11(8): 1925. Doi: 10.3390/nu11081925.
42. Lebowhl B, Haggård L, Emilsson L, Söderling J, Roelstraete B, Butwicka A i wsp. *Psychiatric disorders in patients with a diagnosis of celiac disease during childhood from 1973 to 2016.* Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021; 19(10): 2093–2101.e13.

43. Tittel SR, Dunstheimer D, Hilgard D, Knauth B, Fröhlich-Reiterer E, Galler A i wsp.; Reinhard Walter Holl For the DPV Initiative. *Coeliac disease is associated with depression in children and young adults with type 1 diabetes: Results from a multicentre diabetes registry*. Acta Diabetol. 2021; 58(5): 623–631.
44. Kawada T. *Depression and anxiety in caregivers of patients with celiac disease*. Dig. Liver Dis. 2018; 50(3): 320.
45. Haj Ali S, Alqurneh R, Abu Sneineh A, Ghazal B, Agraib L, Abbasi L i wsp. *The prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with celiac disease in Jordan*. Cureus 2023; 15(6): e39842.
46. Belpınar A, Dağ YS, Arıcioğlu Sülün A, Yayan EH, Varol Fİ. *The effect of anxiety and depression levels of children with celiac disease on quality of life*. J. Pediatr. Nurs. 2023; 73: e260–e265.
47. Carta MG, Conti A, Lecca F, Sancassiani F, Cossu G, Carruxi R i wsp. *The burden of depressive and bipolar disorders in celiac disease*. Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health 2015; 11: 180–185.
48. Majsiak E, Choina M, Golicki D, Gray AM, Cukrowska B. *The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: The results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom*. BMC Gastroenterol. 2021; 21(1): 99.
49. Zylberberg HM, Ludvigsson JF, Green PHR, Lebowhl B. *Psychotropic medication use among patients with celiac disease*. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 76.
50. Germone M, Phu T, Slosky C, Pan Z, Jones A, Stahl M i wsp. *Anxiety and depression in pediatric patients with celiac disease: A large cross-sectional study*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2022; 75(2): 181–185.
51. Jericho H, Khan N, Cordova J, Sansotta N, Guandalini S, Keenan K. *Call for action: High rates of depression in the pediatric celiac disease population impacts quality of life*. JPGN Rep. 2021; 2(3): e074.
52. Guedes NG, Silva da LA, Bessa CC, Santos JCD, Silva da VM, Oliveira Lopes de MV. *Anxiety and depression: A study of psychoaffective, family-related, and daily-life factors in celiac individuals*. Rev. Bras. Enferm. 2020; 73(Suppl 1): e20200086.
53. Ludvigsson JF, Roy A, Lebowhl B, Green PHR, Emilsson L. *Anxiety and depression in caregivers of individuals with celiac disease – A population-based study*. Dig. Liver Dis. 2017; 49(3): 273–279.
54. Yavuz S, Demirkol ME, Taman L, Tümgör G; Department of Pediatric Gastroenterology, Cukurova University, Faculty of Medicine, Adana, Turkey. *Relationship of diet adherence with levels of depression, anxiety, and caregiver burden in parents of children with celiac disease*. Eur. J. Ther. 2022; 28(2): 146–150. Doi: 10.54614/eurjther.2021.0070.

Autor: Karolina Sas
e-mail: karolinasator2@gmail.com