

## Occurrence of mental disorders in nonspecific inflammatory bowel diseases: a primary or secondary problem in relation to the biological therapy used?

Występowanie zaburzeń psychicznych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit: problem pierwotny czy wtórny do zastosowanej terapii biologicznej?

Mateusz Olesiak<sup>1</sup> ABEF, Ewa Stelmach<sup>2</sup> DE, <https://orcid.org/0000-0001-7866-6556>

<sup>1</sup>Gastrology Department, Voivodeship Specialist Hospital of Lublin

<sup>2</sup>II Department of Psychiatry and Psychiatric Rehabilitation, Medical University of Lublin

### Abstract

**Introduction:** Nonspecific inflammatory bowel diseases include Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (CU - colitis ulcerosa), which are chronic diseases characterized by periods of exacerbation and remission. Extraintestinal complications caused by the disease and the applied treatment, mainly steroid therapy, constitute a predisposition to infections and mental disorders such as depressive disorders with apathy, slowness of movement or agitation, and even manic syndromes.

**Aim and method:** The aim of this study was to review the literature on the occurrence of primary and secondary mental disorders in the course of inflammatory bowel diseases. The literature in the Google Scholar database was reviewed using the following keywords: colitis ulcerosa, Crohn disease, depression, mental disorders, inflammatory bowel disease. The time descriptors 2011-2021 were also used.

**Conclusions:** The review of epidemiological studies shows that the most common mental disorders in nonspecific inflammatory bowel diseases are anxiety and depression disorders. The effect of steroid therapy on the development of mental disorders is equally significant. Most of the available empirical data relating to corticosteroids confirm the correlation between the drugs and depressive symptoms, and other psychiatric effects, including mania and psychosis.

**Summary:** As with most chronic diseases, the prevalence of anxiety and depression disorders is higher in nonspecific inflammatory bowel diseases than in the general population.

*Keywords:* colitis ulcerosa, Crohn disease, depression, mental disorders, inflammatory bowel disease

### Streszczenie

**Wstęp:** Do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit zaliczamy chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD-Crohn disease) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (CU-colitis ulcerosa), które są chorobami przewlekłymi i charakteryzują się okresami zaostrzeń i remisji. Powikłania pozajelitowe, wywołane samą chorobą, a także stosowanym leczeniem, głównie steroidoterapią stanowią predyspozycję do infekcji oraz zaburzeń natury psychicznej- zaburzeń depresyjnych z apatią, spowolnieniem lub pobudzeniem psychoruchowym, a nawet zespołów maniakałnych.

**Cel i metoda:** Celem pracy było dokonanie przeglądu narracyjnego literatury dotyczącej występowania pierwotnych oraz wtórnych zaburzeń psychicznych w przebiegu chorób zapalnych jelit. Dokonano przeglądu literatury w bazie Google Scholar, używając słów kluczy : colitis ulcerosa, Crohn disease, depression, mental disorders, inflammatory bowel disease oraz dyskryptorów czasowych 2011-2021.

**Wnioski:** Z przeglądu prac epidemiologicznych wynika, że najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi w nieswoistych chorobach zapalnych jelit są zaburzenia lękowe i depresja. Równie istotny jest wpływ sterydoterapii na rozwój zaburzeń psychicznych. Większość dostępnych danych empirycznych dotyczących kortykosteroidów potwierdza związek z objawami depresji lub innymi skutkami psychiatrycznymi, w tym manią i psychozą.

**Podsumowanie:** Podobnie jak w przypadku większości chorób przewlekłych, w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, występuje wyższy odsetek zaburzeń lękowych i depresyjnych niż w całej populacji.

*Słowa kluczowe:* wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, depresja, zaburzenia psychiczne, choroby zapalne jelit

## Introduction

Nonspecific inflammatory bowel diseases include Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (CU – colitis ulcerosa), which are chronic diseases characterized by periods of exacerbation and remission. Numerous intestinal complications are observed in their course. They include diarrhoea, abdominal pain, nausea, gastrointestinal bleeding, and post-inflammatory intestinal strictures, which in severe cases require surgical treatment (resection of a part of the bowel, stoma formation). Extraintestinal complications caused by the disease (cholangitis, skin lesions, ocular changes and others), and by the applied treatment, mainly steroid therapy (osteoporosis, diabetes, arterial hypertension, weight gain, muscle atrophy, potency disorders) constitute a predisposition to infections and mental disorders, such as depressive disorders with apathy, slowness of movement or agitation, and even manic syndromes [1-4]. The disease most frequently affects young people, for whom the perspective of chronic treatment, potential complications of the disease and glucocorticosteroid therapy creates psychological problems. It also paves the way for mental disorders such as anxiety, depression [5], and in the worst cases, suicidal ideation, and suicide [6]. During exacerbations, nonspecific inflammatory bowel diseases significantly reduce the patient's mood which inevitably leads to decreased effectiveness of therapy. It is associated with the failure to achieve remission and may result in a more rapid recurrence of exacerbations [2].

## Aim and method

The aim of this study was to review the literature on the occurrence of primary and secondary mental disorders in the course of inflammatory bowel diseases. The literature in the Google Scholar database was reviewed using the following keywords: colitis ulcerosa, Crohn disease, depression, mental disorders, inflammatory bowel disease. The time descriptors 2011-2021 were also used.

## Conclusions

The review of epidemiological studies shows that the most common mental disorders in nonspecific inflammatory bowel diseases are anxiety and depression [3,4,7,8]. Generally, the prevalence of depression among patients with nonspecific inflammatory bowel disease is within 15-30% [9]. The prevalence of anxiety is even higher [10], reaching 29-35% during remission and up

to 80% during exacerbations [2,11]. The analysis of psychiatric comorbidity in nonspecific inflammatory bowel diseases conducted by the authors of The Manitoba IBD Cohort Study is one of the most reliable since a structured psychiatric interview was used in patients assessment, unlike in other studies [5].

The development of depression in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is most influenced by: female sex, active disease and its aggressive nature – the need for biological treatment, presence of perianal lesions, internal and external fistulas, and above all, surgical interventions [7,9]. Moreover, anxiety or depression increases the risk of using glucocorticosteroids in ulcerative colitis and immunomodulating drugs, anti-TNF $\alpha$  and glucocorticosteroids in patients with Crohn's disease [12]. Symptoms of anxiety or depression occur most often when the disease is active, i.e. during the first episode and in subsequent exacerbations [13,14]. Additionally, depression has a negative impact on the course of inflammatory bowel diseases, as it correlates with a more aggressive disease phenotype and with an increased risk of exacerbations and maintenance of shorter periods of remission [2,5]. The close correlation between anxiety-depressive symptoms and inflammatory bowel disease is currently being explained in emerging theories of dysfunction of the "gut-brain axis" [15,16]. The presence of the prevalence of pro-inflammatory changes in the immune system entails a change in the intestinal microanatomy and microflora [17], which contributes to the development of neuroinflammation [14], a modification of synaptic plasticity and the functioning of neurons [18,19]. Summing up, the findings seem to confirm the data from a recent meta-analysis showing the correlation between depressive symptoms and negative progression of the disease, especially in patients with Crohn's disease, who are more likely to develop depression than patients with ulcerative colitis.

Equally important is the effect of steroid treatment on the development of morphological disorders (lunar face, skin stretch marks, muscle atrophy, abdominal obesity) and psychiatric symptoms [3,4,8,20]. Most of the available empirical data on corticosteroids confirm an association with depression symptoms or other psychiatric complications, including mania and psychosis, in a number of inflammatory conditions [21-23]. Fardet et al. assessed other patients who were taking  $\geq 20$  mg prednisone daily in the first 3-month treatment period, and found that 52% of them developed psychiatric symptoms, of which 12% were severe enough to require

hospitalization for mania or severe depression [20]. In a controlled study of psychiatric symptoms in patients taking long-term (6 months) low doses of prednisone (7.5 mg), 60% had current or past mood or anxiety disorders. Whereas none of the patients from the control group had a history of mental disorders induced by prednisone, despite them suffering from the same diseases [24]. It seems that the most significant risk factor is dose-related, whereby higher doses are associated with a higher frequency of prevalence of psychiatric disorders [25]. However, adverse psychiatric complications are still difficult to predict in terms of their occurrence, severity or type [26]. Psychiatric complications, such as mania, are more likely to occur early in treatment, possibly most within the first week of treatment [27]. Depressive symptoms usually appear later in treatment or may be visible in the decreasing phase of therapy [22,25].

### Summary

As with most chronic diseases, inflammatory bowel disease has a higher percentage of occurrence of anxiety and depression disorders than in the general population [28]. An important area of future research is to investigate

in depth whether anxiety or depression may be risk factors for the development of inflammatory bowel disease, either through some direct effect or indirectly through a common risk factor such as stress and activation of pro-inflammatory cytokines with impairment of the intestinal barrier [28]. The review of studies shows that depression and anxiety are often a secondary problem to the coexistence of inflammatory bowel disease, in a greater percentage affecting patients with Crohn's disease. However, pre-existing depression has a more negative impact on the course of the disease and may be associated with a worse response to treatment. Depression is also associated with worse cooperation in treatment. In addition, the impact of glucocorticoid therapy has negative effects on the patient's mental sphere, leading to the intensification of mental disorders – anxiety, depression and even manic states.

Therefore, it is recommended that physicians routinely examine patients with inflammatory bowel disease for the presence of anxiety and depression disorders as part of their regular care, especially at the time of initial diagnosis, and also during exacerbations [28].

### Wstęp

Do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit zaliczamy chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD-Crohn disease) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (CU-colitis ulcerosa), które są chorobami przewlekłymi i charakteryzują się okresami zaostrzeń i remisji. W ich przebiegu obserwujemy liczne powikłania jelitowe-biegunki, bóle brzucha, nudności, krwawienia z przewodu pokarmowego, zwężenia pozapalne w obrębie jelit, które w ciężkich przypadkach wymagają leczenia operacyjnego (wycięcie fragmentu jelita, wyłonienie stomii). Powikłania pozajelitowe-wywołane samą chorobą(zapalenia dróg żółciowych, zmiany skórne, zmiany w obrębie narządu wzroku i inne), a także stosowanym leczeniem, głównie steroidoterapią(osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, wzrost masy ciała, zaniki mięśniowe, zaburzenia potencji) stanowią predyspozycję do infekcji oraz zaburzeń natury psychicznej- zaburzeń depresyjnych z apatią, spowolnieniem lub pobudzeniem ruchowym, a nawet zespołów maniakalnych[1-4]. Często pacjenci dotknięci tymi chorobami to osoby młode, przed którymi wizja przewlekłego leczenia oraz potencjalnych powikłań choroby i terapii glikokortykosteroidami stwarza problemy natury psychicznej oraz toruje występowanie zaburzeń psychicznych pod postacią lęku, depresji [5], a w najgorszym przypadku myśli samobójczych i samobójstw[6].Nieswoiste choroby zapalne jelit w trakcie zaostrzeń istotnie wpływają na nastrój pacjenta,

który ulega obniżeniu,co nieuchronnie prowadzi do zmniejszenia efektywności terapii i jest związane z ryzykiem nieosiągnięcia remisji choroby oraz szybszego nawrotu zaostrzeń[2].

### Cel i metoda

Celem pracy było dokonanie przeglądu narracyjnego literatury dotyczącej występowania pierwotnych oraz wtórnych zaburzeń psychicznych w przebiegu chorób zapalnych jelit. Dokonano przeglądu literatury w bazie Google Scholar, używając słów kluczy : colitis ulcerosa, Crohn disease, depression, mental disorders, inflammatory bowel disease oraz dyskryptorów czasowych 2011-2021.

### Wnioski

Z przeglądu prac epidemiologicznych wynika, że najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi w nieswoistych chorobach zapalnych jelit są lęk i depresja[3,4,7,8]. Ogólnie współczynnik chorobowości dla depresji wśród pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit mieści się w granicach 15–30% [9]. Częstość występowania lęku jest jeszcze wyższa [10], osiąga 29–35% podczas remisji i nawet 80% w przypadku zaostrzeń [2,11]. Analiza psychiatrycznej współchorobowości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit dokonana przez autorów The Manitoba IBD Cohort Study jest jedną z najbardziej wiarygodnych, jako że do

oceny pacjentów wykorzystano ustrukturuowany wywiad psychiatryczny, w przeciwieństwie do pozostałych badań [5].

Na rozwój depresji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego największy wpływ mają: płeć żeńska, aktywna choroba oraz jej agresywny charakter – konieczność leczenia biologicznego, obecność zmian okołoodbytniczych, przetok wewnętrznych oraz zewnętrznych, a przede wszystkim interwencje chirurgiczne [7,9]. Ponadto obecność lęku lub depresji zwiększa ryzyko konieczności stosowania glikokortykosteroidów we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz leków immunomodulujących, anty-TNF $\alpha$  i glikokortykosteroidów u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [12]. Objawy lęku lub depresji występują najczęściej, gdy choroba jest aktywna, a zatem podczas pierwszego epizodu i w kolejnych zaostrzeniach [13,14]. Dodatkowo depresja wpływa negatywnie na przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit, gdyż koreluje ona z bardziej agresywnym fenotypem choroby oraz zwiększonym ryzykiem zaostrzeń i utrzymaniem krótszych okresów remisji [2,5]. Ścisły związek między objawami lękowo-depresyjnymi a nieswoistym zapaleniem jelit jest obecnie wyjaśniany w pojawiających się teoriach dysfunkcji „osi jelitowo-mózgowej” [15,16]. Obecność przewagi zmian prozapalnych w układzie odpornościowym wiąże się ze zmianą mikroanatomii i mikroflory jelitowej [17], sprzyjającą rozwojowi neurozapalenia [14], z modyfikacją plastyczności synaptycznej i funkcjonowania neuronów [18,19]. Podsumowując, odkrycia wydają się potwierdzać dane pochodzące z niedawnej metaanalizy pokazującej korelację między objawami depresyjnymi a negatywną progresją choroby, szczególnie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których prawdopodobieństwo wystąpienia depresji jest większe niż u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Równie istotny jest wpływ sterydoterapii na rozwój zaburzeń morfologicznych (twarz księżycowata, rozstępy skórne, zaniki mięśniowe, otyłość brzuszna) oraz objawów psychiatrycznych [3,4,8,20]. Większość dostępnych danych empirycznych dotyczących kortykosteroidów potwierdza związek z objawami depresji lub innymi powikłaniami psychiatrycznymi, w tym manią i psychozą, w szeregu stanów zapalnych [21-23]. Fardet i wsp. ocenili kolejnych pacjentów przyjmujących  $\geq 20$  mg prednizonu dziennie w pierwszym 3-miesięcznym okresie leczenia i stwierdzili, że u 52% badanych wystąpiły objawy psychiatryczne, z czego 12% było na tyle poważnych, że wymagało hospitalizacji z powodu manii lub ciężkiej depresji [20]. W kontrolowanym badaniu, w którym

obserwowano objawy psychiatryczne u pacjentów przyjmujących długoterminowo (6 miesięcy) małe dawki prednizonu (7,5 mg) stwierdzono, że 60% z nich miało obecnie lub w przeszłości zaburzenia nastroju lub lęku. Natomiast żadna z osób z grupy kontrolnej nie miała w wywiadzie zaburzeń psychicznych wywołanych przez prednizon, pomimo występowania u nich tych samych schorzeń [24]. Wydaje się, że najbardziej znaczący czynnik ryzyka jest związany z dawką, przy czym wyższe dawki wiążą się z wyższą częstością występowania zaburzeń psychicznych [25]. Jednak niekorzystne powikłania psychiatryczne są nadal trudne do przewidzenia pod względem wystąpienia, nasilenia lub rodzaju [26]. Powikłania psychiatryczne, takie jak mania, są bardziej prawdopodobne na wczesnym etapie leczenia, potencjalnie najbardziej w ciągu pierwszego tygodnia terapii [27]. Objawy depresyjne zwykle pojawiają się w późniejszym okresie leczenia lub mogą być widoczne w zmniejszającej się fazie terapii [22,25].

### Podsumowanie

Podobnie jak w przypadku większości chorób przewlekłych, w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, występuje wyższy odsetek zaburzeń lękowych i depresyjnych niż w populacji ogólnej [28]. Ważnym obszarem przyszłych badań jest głębsze zbadanie, czy lęk lub depresja mogą być czynnikami ryzyka rozwoju nieswoistego zapalenia jelit, czy to poprzez jakiś bezpośredni skutek, czy pośrednio poprzez wspólny czynnik ryzyka, taki jak stres oraz aktywację cytokin prozapalnych z upośledzeniem bariery jelitowej [28]. Z dokonanego przeglądu prac wynika, że depresja oraz lęk często są problemem wtórnym do współistnienia nieswoistej choroby zapalnej jelit, w większym odsetku dotyczącym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Jednak wcześniej współistniejąca depresja wpływa na bardziej negatywny przebieg choroby i może wiązać się z gorszą odpowiedzią na leczenie. Depresja jest również związana z gorszą współpracą w leczeniu. Dodatkowo wpływ terapii glikokortykosteroidami nie pozostaje bez negatywnych efektów na sferę psychiczną pacjenta, prowadząc do nasilenia zaburzeń psychicznych – lęku, depresji a nawet stanów maniakalnych. W związku z tym zaleca się, aby lekarze rutynowo badali pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit pod kątem występowania zaburzeń lękowych i depresyjnych w ramach regularnej opieki, zwłaszcza w czasie pierwszej diagnozy, a także podczas zaostrzeń choroby [28].

### Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.



## References

- Grzywa A., Makara-Studzińska M., Grzywa-Celińska A. Mental disorders and somatic illnesses. *Curr Probl Psychiatry* 2011; 12(1): 67-72
- Graff AL., Walker JR, Bernstein NC. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jul;15(7):1105-18.
- Spijker AT, van Rossum EFC. Glucocorticoid Sensitivity in Mood Disorders. *Neuroendocrinology* 2012;95:179-186.
- Ménard C., Pfau ML., Hodes GE., Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology* volume 42, pages 62-80 (2017)
- Nowakowski J., Chrobak AA., Dudek D. Psychiatric illnesses in inflammatory bowel diseases – psychiatric comorbidity and biological underpinnings. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(6): 1157-1166
- Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Self-reported depressive symptoms and suicidal feelings in perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2012; 14(3): 331-335.
- Vigano CA., Betrami MM., Bosi MF., Zanello R., Valtorta M., Maconi G. Alexithymia and Psychopathology in Patients Suffering From Inflammatory Bowel Disease: Arising Differences and Correlations to Tailoring Therapeutic Strategies. *Front Psychiatry* 2018 Aug 3;9:324.
- Moraitis AG., Block T., Nguyen D., Belanoff JK. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017 Jan;165(Pt A):114-120.
- Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT. et al. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(8): 802-810.
- Ananthkrishnan AN, Gainer VS, Cai T, Perez RG, Cheng SC, Savova G. et al. Similar risk of depression and anxiety following surgery or hospitalization for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(4): 594-601.
- Bannaga A, Selinger C. Inflammatory bowel disease and anxiety : links, risks, and challenges faced. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2015; 8: 111-117
- Ananthkrishnan AN, Gainer VS, Perez RG, Cai T, Cheng SC, Savova G. et al. Psychiatric comorbidity is associated with increased risk of surgery in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37(4): 445-454
- Maconi G, Gridavilla D, Viganò C, Sciurti R, Asthana AK, Furfaro F. et al. Perianal disease is associated with psychiatric co-morbidity in Crohn's disease in remission. *Int. J. Colorectal Dis.* 2014; 29: 1285-1290
- Abautret-Daly A., Dempsey E., Riestra S, de Francisco-García R, Parra-Blanco A., Rodrigo L., Medina C, Connor TJ, Harkin A. Association between psychological measures with inflammatory and disease-related markers of inflammatory bowel disease. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21:3, 221-230,
- Keefer L, Kane SV. Considering the bidirectional pathways between depression and IBD: recommendations for comprehensive IBD care. *Gastroenterol Hepatol.* (2017) 13 : 164-9.
- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015 Mar 2;125(3):926-38.
- Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Génereau T, Tolédano C, Lebbé C, Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol.* 2007 Jul;157(1):142-8.
- Abautret-Daly Á, Dempsey E, Riestra S, de Francisco-García R, Parra-Blanco A, Rodrigo L, et al. Association between psychological measures with inflammatory and disease-related markers of inflammatory bowel disease. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017 Sep;21(3):221-230.
- Anderson, G., Berk, M., Dean, O., Moylan, S. & Maes, M. (2014). Role of Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways in the Etiology of Depression: Therapeutic Implications. *CNS DRUGS*, 28 (1), pp.1-10.
- Fardet L, Flahault ZA, Kettaneh ZA, Tiev KP, Génereau T, Tolédano C, Lebbé C, Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol.* 2007 Jul;157(1):142-8
- Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf.* 2000 Feb;22(2):111-22
- Bolanos SH, Chan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 May;92(5):500-5.
- Fardet L, Kassar ZA, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf.* 2007;30(10):861-81.
- Spijker AT, van Rossum EFC. Glucocorticoid sensitivity in mood disorders. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):179-86.
- Yang YL, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):803-23..
- Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Oct;33(4):289-94.
- Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001 Feb;3(1):17-21.
- Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Mar;22(3):752-62

## Corresponding author

Ewa Stelmach

II Department of Psychiatry and

Psychiatric Rehabilitation

Medical University of Lublin

Głuska 1 Street, 20-439 Lublin, Poland

+48 81 744 0967

ewastelmach@umlub.pl

Otrzymano: 13.03.2021

Zrecenzowano: 19.03.2021

Przyjęto do druku: 23.03.2021