



## ORIGINAL

### Alteraciones psicológicas en pacientes con enfermedad celiaca del adulto



Francisco J. Martínez Cerezo\*, Gemma Castillejo, Núria Guillen, Vanessa Morente, Josep M. Simó, Francisco J. Tena, Joan Marsal y Domingo Pascual

Unidad de Enfermedad Celiaca, Servicios de Aparato Digestivo, Pediatría, Nutrición y Dietética, Anatomía Patológica y Análisis Clínicos, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona, España

Recibido el 19 de septiembre de 2013; aceptado el 18 de diciembre de 2013  
Disponible en Internet el 25 de febrero de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad celiaca;  
Test psicológicos;  
Signos y síntomas digestivos;  
Psicología médica;  
Ansiedad;  
Depresión

**Resumen** Pacientes con enfermedad celiaca del adulto de reciente diagnóstico fueron evaluados con los test GSRs y PGWBI con el objetivo de valorar las alteraciones psicológicas que presentan, su relación con la sintomatología gastrointestinal y su evolución después de la instauración de dieta sin gluten. Previo asesoramiento nutricional los pacientes iniciaron dieta sin gluten y 6 meses después fueron reevaluados. Las variables cuantitativas se expresan como medianas y percentil 25-75.

**Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes, 17 mujeres y 4 hombres, edad 43 años (31-47). La histología fue compatible con lesión Marsh I en 6 casos, Marsh IIIa en 6 y Marsh IIIb en 9.

Basalmente 8 pacientes presentaban distrés psicológico severo, 4 distrés moderado y 9 no presentaban distrés. La puntuación GSRs fue 34 (17-43) y el PGWBI 64 (48-87), objetivando la correlación significativa entre los 2 índices ( $\rho = -0,58$ ,  $p = 0,006$ ).

A los 6 meses 3 pacientes tenían distrés psicológico severo, 5 distrés moderado, 9 no presentaban distrés y 4 presentaban bienestar psicológico, la puntuación GSRs del 6.º mes fue 13 (8-17) y el PGWBI 83 (68-95) ( $p < 0,05$  respecto de los datos basales para los 3 indicadores), constatándose mejoría significativa de los 6 ejes del PGWBI y sin que entonces se objetive correlación entre el GSRs y PGWBI.

**Conclusiones:** Los pacientes con enfermedad celiaca presentan alteraciones psicológicas cuya intensidad está relacionada con la sintomatología gastrointestinal, que mejoran después de la instauración de DSG.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martinez@comll.cat](mailto:martinez@comll.cat) (F.J. Martínez Cerezo).

**KEYWORDS**

Celiac disease;  
 Psychological tests;  
 Digestive signs and symptoms;  
 Medical psychology;  
 Anxiety;  
 Depression

**Psychological alterations in patients with adult celiac disease**

**Abstract** Patients with recently-diagnosed adult celiac disease were evaluated with the Gastrointestinal Symptom rating Scale (GSRS) and Psychological General Well-Being Index (PGWBI) to evaluate their psychological alterations, the association between any alterations and gastrointestinal symptoms, and their outcome after starting a gluten-free diet. The patients underwent nutritional assessment and then started a gluten-free diet; they were reassessed 6 months later. Quantitative variables are expressed as the median and 25th-75th percentiles. **Results:** We included 21 patients, 17 women and 4 men, with a mean age of 43 years (31-47). The results of histological analysis were compatible with Marsh I lesions in 6 patients, Marsh IIIa in 6 and Marsh IIIb in 9.

At baseline, 8 patients showed severe psychological distress, 4 showed moderate distress and 9 showed no distress. The GSRS score was 34 (17-43) and the PGWBI was 64 (48-87), with a significant correlation between the 2 indexes ( $\rho = -.58$ ,  $P = .006$ ).

At 6 months, 3 patients had severe psychological distress, 5 had moderate distress, 9 showed no distress and 4 showed psychological well-being. The GSRS score at 6 months was 13 (8-17) and the PGWBI was 83 (68-95) ( $P < .05$  compared with baseline data for the 3 indicators). The 6 axes of the PGWBI showed significant improvement. At 6 months, no correlation was found between the GSRS and PGWBI.

**Conclusions:** Patients with celiac disease have psychological alterations whose intensity is related to gastrointestinal symptoms. These symptoms improve after the start of a gluten-free diet.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

**Introducción**

La enfermedad celiaca (EC) ha sido relacionada con distintos trastornos neuropsiquiátricos<sup>1</sup>. Se ha comunicado una mayor incidencia de EC en pacientes con esquizofrenia<sup>2-5</sup>. Así mismo ha sido relacionada con trastornos de ansiedad<sup>6-10</sup> y de la alimentación<sup>11</sup>, siendo su asociación con la depresión más controvertida<sup>6-10</sup>. Además está descrita una forma de ataxia celiaca<sup>1</sup> cuyo tratamiento es la dieta sin gluten (DSG).

La existencia de trastornos del perfil psicológico podría ser debida bien a una predisposición asociada a la EC, en cuyo caso su curso sería independiente del resultado de la DSG, bien estar relacionada con aspectos ligados a la propia enfermedad, estando entonces influenciada la evolución de dichos trastornos por el curso de la EC. Hay que tener en cuenta que en pacientes adultos la sintomatología es inespecífica<sup>12-14</sup>, predominando las formas paucisintomáticas, lo cual lleva frecuentemente a importantes retrasos diagnósticos y costes sanitarios<sup>15</sup>.

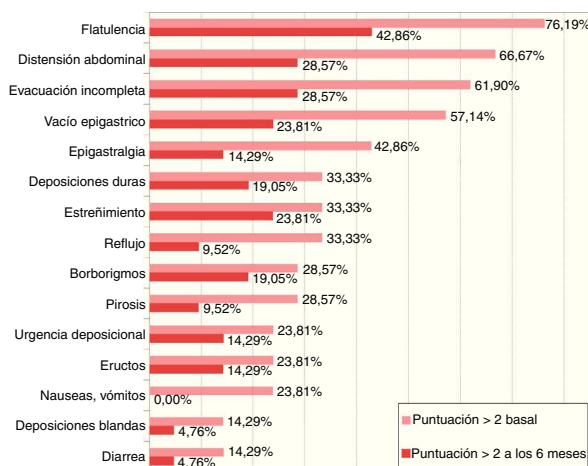
El objetivo del estudio ha sido describir el perfil de sintomatología gastrointestinal y de perfil psicológico en pacientes adultos con EC, estudiar la existencia de relación entre la intensidad de ambos y valorar la evolución de dichos trastornos después de la instauración de la DSG.

**Pacientes y métodos**

Se han incluido pacientes con EC de diagnóstico reciente, con serología e histología compatible y en el caso de pacientes con anticuerpos negativos se ha seguido la regla 4 de 5 de Fassano y Catassi<sup>16</sup>. Las biopsias duodenales fueron valoradas según la clasificación de Marsh-Oberhuber, por lo

que se ha considerado como lesión Marsh I la existencia de linfocitosis intraepitelial superior al 25%. Se consideraron histologías leves las lesiones Marsh I, II y IIIa y avanzadas las IIIb y IIIc. Los anticuerpos antitransglutaminasa (AcTG) se determinaron por ELISA (Varelisa, Phadia), considerando positivos niveles superiores a 3 U/ml. Todos los pacientes con serología negativa fueron sometidos a un estudio exhaustivo para descartar otras posibles etiologías, emitiéndose primero un diagnóstico de posible enfermedad celiaca que no se dio como definitivo hasta que se constató la mejoría clínica y histológica después de DSG. Los pacientes que previamente al diagnóstico hubiesen realizado DSG fueron excluidos.

En el momento del diagnóstico se evaluó la sintomatología gastrointestinal mediante el test GSRS<sup>17-19</sup>, valorando la puntuación total y el porcentaje de pacientes con puntuación > 2 para cada ítem (2 = molestias ligeras), mientras que el perfil psicológico se determinó mediante el test PGWBI<sup>20</sup>. El PGWBI estudia cuantitativa y cualitativamente el estrés psicológico, valorando independientemente 6 ejes (ansiedad, depresión, positividad-bienestar, autocontrol, percepción de la salud y vitalidad). El rango de puntuación oscila entre 0-110 puntos, puntuando un máximo de 15 puntos los ejes de depresión, autocontrol y percepción de la salud, de 20 puntos los de positividad-bienestar y vitalidad y de 25 puntos el de ansiedad. Se considera que existe estrés severo cuando la puntuación total es < 61, moderado si la puntuación está entre 61-71, no existe estrés entre 72-95 puntos y existe bienestar psicológico si la puntuación total es > 95. Para comparar la puntuación entre ejes se aplica un factor de corrección para ansiedad,  $nr = (score/25) \times 100$  y para bienestar psicológico y vitalidad  $nr = (score/20) \times 100$  y para depresión, autocontrol y percepción de salud  $nr = (score/15) \times 100$ .



**Figura 1** Porcentaje de pacientes con respuesta > 2 para cada ítem del GRSR al diagnóstico y tras 6 meses de DSG.

Previo asesoramiento nutricional, consistente en una visita personalizada y la asistencia a seminarios grupales específicos para pacientes celíacos adultos de reciente diagnóstico con seguimiento posterior, los pacientes iniciaron DSG y 6 meses después fueron reevaluados mediante ambos cuestionarios.

Las variables cuantitativas se expresan como medianas y percentil 25-75. Para el análisis comparativo se han utilizado los test de Chi cuadrado, McNemar, Wilcoxon, con la corrección de Bonferroni si fuera preciso y el coeficiente de correlación de Spearman.

## Resultados

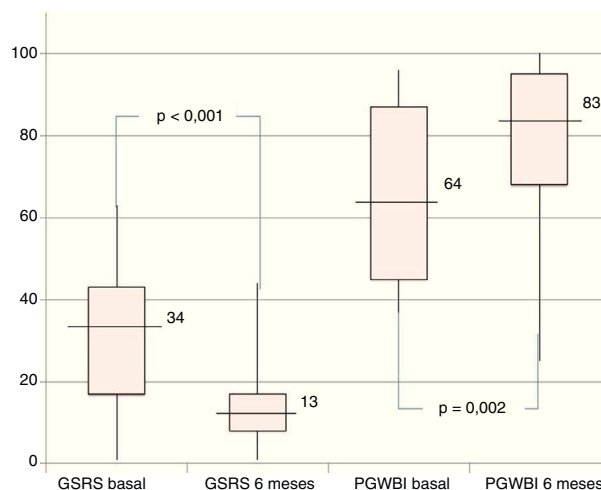
### 1.1. Características de los pacientes

Se incluyeron 21 pacientes, 17 mujeres y 4 hombres, con mediana de edad 43 años (31-47). La histología fue compatible con lesión Marsh I en 6 casos, Marsh IIIa en 6 y Marsh IIIb en 9. Seis pacientes presentaban niveles de ActG < 3 U/ml.

### 1.2. Sintomatología gastrointestinal

La puntuación GRSR fue 34 (17-43) (fig. 1). En la figura 2 se representa el porcentaje de pacientes que basalmente respondieron con una puntuación basal > 2 para cada ítem: los síntomas predominantes fueron flatulencia (76,19%), distensión abdominal (66,7%), sensación de evacuación incompleta (61,9%) y vacío epigástrico (57,14%). No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones según la histología ni los niveles de ActG. Las mujeres presentaron menor proporción de respuestas > 2 en los ítems diarrea y deposiciones blandas (5,88% para ambos ítems,  $p = 0,02$ ) que los hombres (50% para ambos ítems), no existiendo diferencias significativas para el resto de categorías.

Tras 6 meses de DSG la puntuación GRSR fue 13 (8-17) ( $p < 0,001$  respecto del GRSR basal). El porcentaje de pacientes con puntuación > 2 disminuyó para todos los ítems,



**Figura 2** Puntuación GRSR y PGWBI total en el momento del diagnóstico y tras 6 meses de DSG.

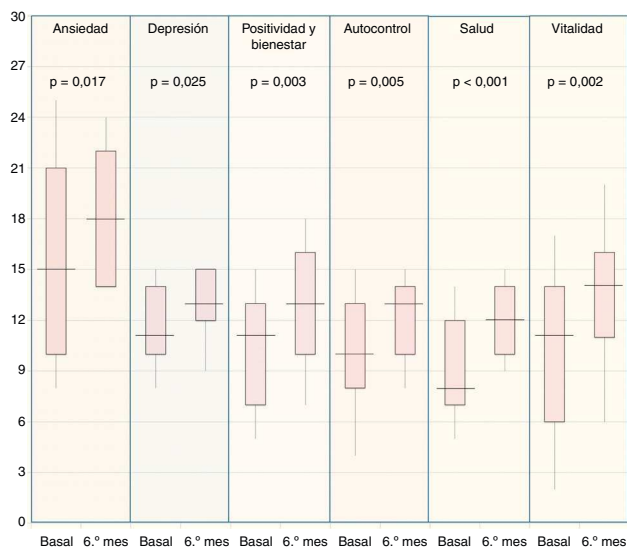
alcanzando diferencias estadísticamente significativas para los ítems vacío epigástrico ( $p = 0,016$ ), distensión abdominal ( $p = 0,008$ ), flatulencia ( $p = 0,039$ ) y sensación de evacuación incompleta ( $p = 0,039$ ).

### 1.3. Perfil psicológico

Basalmente 8 pacientes presentaban distrés psicológico severo, 4 distrés moderado y 9 no presentaban distrés. La mediana de la puntuación total del PGWBI fue 64 (48-87). Por ejes la mediana del eje ansiedad fue 15 (10-21), para depresión fue 11 (10-14), para positividad-bienestar 11 (7-13), para autocontrol 10 (8-13), para percepción de salud 8 (7-12) y para vitalidad 11 (6-14). Aplicando el factor de corrección la mediana del eje ansiedad fue 60, para depresión 73, para positividad-bienestar 55, para autocontrol 67, para percepción de salud 53 y para vitalidad 55.

No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones según el sexo ni los niveles de ActG. Pacientes con histología leve presentaron puntuaciones significativamente más bajas en el eje depresión (mediana 10 [8-12]) respecto de los que presentaban histologías avanzadas (mediana 13 [11-14]) ( $p = 0,02$ ), no existiendo diferencias ni en la puntuación total ni en el resto de ejes.

A los 6 meses 3 pacientes tenían distrés psicológico severo, 5 distrés moderado, 9 no presentaban distrés y 4 presentaban bienestar psicológico, la puntuación GRSR del 6.º mes fue 13 (8-17) y el PGWBI 83 (68-95) ( $p < 0,05$  respecto de los datos basales para los 3 indicadores), constatándose mejoría significativa de los 6 ejes del PGWBI (fig. 2): la mediana del eje ansiedad fue 18 (14-22), para depresión fue 13 (12-15), para positividad-bienestar 13 (10-16), para autocontrol 13 (10-14), para percepción de salud 12 (10-14) y para vitalidad 14 (11-16) ( $p < 0,05$  para todos los ejes). Aplicando el factor de corrección la mediana del eje ansiedad fue 72, para depresión fue 87, para positividad-bienestar 65, para autocontrol 87, para percepción de la salud 80 y para vitalidad 70.



**Figura 3** Puntuación para cada eje del PGWBI en el momento del diagnóstico y tras 6 meses de DSG.

#### 1.4. Correlación entre puntuaciones

Al aplicar el test de correlación lineal se objetiva correlación significativa en el momento basal entre las puntuaciones totales del GSRs y el PGWBI ( $\rho = -0,58$ ,  $p < 0,05$ ). Tras 6 meses de DSG no se objetiva correlación significativa entre ambas puntuaciones ( $\rho = -0,29$ ;  $p = \text{NS}$ ) (fig. 3).

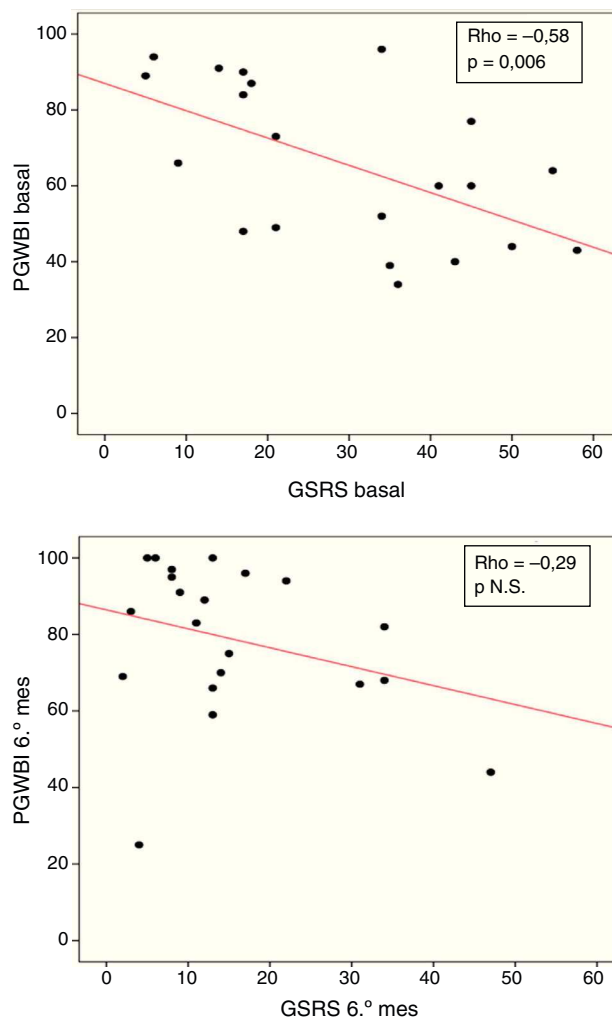
La puntuación GSRs también se correlacionó significativamente ( $p < 0,05$ ) en el momento del diagnóstico con los ejes del PGWBI ansiedad ( $\rho = 0,461$ ), positividad-bienestar ( $\rho = -0,617$ ), autocontrol ( $\rho = -0,542$ ), percepción de salud ( $\rho = 0,674$ ) y vitalidad ( $\rho = 0,567$ ), quedando cerca de la significación el eje depresión ( $\rho = -0,419$ ;  $p = 0,059$ ). A los 6 meses solo persistía la correlación con percepción de la salud ( $\rho = -0,545$ ;  $p < 0,05$ ) (fig. 4).

#### Discusión

La relación entre trastornos psicológicos y enfermedades digestivas es un hecho ampliamente establecido para entidades gastroenterológicas tanto funcionales, como la dispepsia<sup>6,21</sup>, el estreñimiento funcional<sup>22</sup> o el síndrome de intestino irritable<sup>23</sup>, como orgánicas, como el reflujo gastroesofágico<sup>24,25</sup>, la úlcera péptica<sup>26,27</sup> o la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>28</sup>, habiéndose incluso involucrado en la fisiopatogenia de alguna de estas entidades. Está claramente demostrada la existencia de un eje neuro-digestivo, en la que trastornos de ambas esferas se retroalimentan, induciendo o agravando afecciones de ambos sistemas<sup>29-31</sup>.

La EC ha sido relacionada con trastornos afectivos y psiquiátricos como la ansiedad<sup>6-9</sup>, la fobia social<sup>32</sup>, la psicosis, la esquizofrenia<sup>2-5</sup> y los trastornos alimentarios<sup>11</sup> y del sueño<sup>33</sup>.

La EC en el adulto presenta la peculiaridad de que la existencia de una lesión orgánica se traduce en la aparición de sintomatología similar a la de enfermedades funcionales, tal y como hemos observado en nuestros pacientes<sup>12-14</sup>. Ello supone un reto diagnóstico constante, ya que a la vista de los resultados se debería considerar el diagnóstico de EC ante la



**Figura 4** Correlación basal y a los 6 meses entre las puntuaciones GSRs y PGWBI totales.

presencia de síntomas inespecíficos en un paciente con alteraciones psicológicas-psiquiátricas. Se plantearía también la necesidad de descartar EC en pacientes con enfermedad afectiva de curso tórpido aun cuando presentasen síntomas gastrointestinales de poca relevancia.

En el perfil sintomático de nuestros pacientes observamos algunas diferencias entre varones y mujeres cuyo significado debe tomarse con precaución, dado el escaso número de varones incluidos. En nuestros pacientes los síntomas predominantes fueron flatulencia, distensión abdominal, sensación de evacuación incompleta y vacío epigástrico. Son síntomas que podrían darse en entidades de tipo funcional como la dispepsia tipo distrés posprandial o colopatías funcionales. Si limitásemos la sospecha diagnóstica de EC solo a pacientes con diarrea y deposiciones blandas estaríamos infradiagnosticando esta entidad, ya que estos síntomas en el momento del diagnóstico son poco frecuentes y aún menos en el sexo femenino. Además, en nuestros pacientes los síntomas de estreñimiento y deposiciones duras eran más frecuentes que la diarrea y las deposiciones blandas (fig. 1).

A la vista de nuestros resultados constatamos la existencia de distrés psicológico en una proporción elevada de pacientes adultos con EC. Nuestros resultados en el PGWBI

son sensiblemente peores a los publicados en el estudio de Mustalahti et al.<sup>34</sup> en pacientes finlandeses, en el que se comparan pacientes celíacos sintomáticos con pacientes diagnosticados a partir de cribado familiar. En este estudio llama la atención que incluso los pacientes sintomáticos basalmente tienen una puntuación PGWBI alta (92 para los sintomáticos y 108 para los diagnosticados por *screening*). La alteración de los ejes del PGWBI en el momento basal concuerda con datos publicados en pacientes italianos celíacos<sup>35</sup>.

En nuestros pacientes los ejes más afectados fueron positividad-bienestar, ansiedad y vitalidad. En cambio la depresión fue el eje menos alterado, así mismo en el estudio de correlación no se llegó a la significación estadística: ello concuerda con los resultados contradictorios existentes en la literatura relacionando EC y depresión<sup>6-9</sup>, aunque recientemente un metanálisis apoya la existencia de dicha relación<sup>10</sup>. Probablemente la relación, aunque existente, sea de menor intensidad. El reconocimiento de estos trastornos psicológicos puede ser trascendente en el manejo del enfermo, ya que su corrección puede también mejorar el cumplimiento de la DSG<sup>36</sup>.

El hecho de que exista una correlación significativa entre las puntuaciones del PGWBI y el GSRS en el momento del diagnóstico sugiere que la sintomatología gastrointestinal estaría involucrada en la aparición de los trastornos psicológicos de los enfermos. No obstante, no podemos descartar que otros factores ligados con el proceso de la EC, como sería el retraso diagnóstico, influyan en la aparición de los trastornos observados. Ahora bien, el hecho de que se observe mejoría del estado psicológico tras 6 meses de DSG, y de que se pierda la correlación entre las puntuaciones de los test refuerza la relación entre sintomatología gastrointestinal y distrés psicológico. Por tanto, tras 6 meses de DSG consideraríamos que el distrés residual observado en el seguimiento de nuestros pacientes podría estar relacionado fundamentalmente con circunstancias ajenas a los síntomas gastrointestinales.

El diseño de nuestro estudio no es controlado, ya que no era preciso para sus objetivos, puesto que no pretendíamos volver a demostrar la relación entre EC y trastornos psicológicos, sino que lo que se buscaba era valorar la relación entre sintomatología debida a la EC e intensidad del trastorno afectivo y su evolución en el tiempo tras la instauración de DSG.

A la vista de nuestros resultados concluiríamos que a partir de la existencia de una sintomatología gastrointestinal similar a la de otros procesos gastrointestinales, la EC induce una serie de trastornos afectivos. La intensidad de dichos trastornos se correlaciona con la intensidad de los síntomas gastrointestinales, y se corrigen en paralelo tras la instauración de DSG. Dada la relación descrita con otras enfermedades como la esquizofrenia o los trastornos de alimentación, deberían realizarse más estudios para valorar la evolución de estos procesos tras la instauración de DSG en pacientes que presenten EC concomitantemente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*. 2004;113:1672-7.
- Eaton WW, Mortensen PB, Agerbo E, Byrne M, Mors O, Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ*. 2004;328:438-9.
- Collin P, Kaukinen K, Mattila AK, Joukamaa M. Psychoneurotic symptoms and alexithymia in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:1329-33.
- Ludvigsson JF, Osby U, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of schizophrenia and other psychosis: A general population cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:179-85.
- Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Fasano A, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*. 2011;37:94-100.
- Mak AD, Wu JC, Chan Y, Chan FK, Sung JJ, Lee S. Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalised anxiety disorder-a community study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:800-10.
- Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of mood disorders-a general population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2007;99:117-26.
- Garud S, Leffler D, Dennis M, Edwards-George J, Saryan D, Sheth S, et al. Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in celiac disease patients in the Northeastern United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:898-905.
- Häuser W, Janke KH, Klump B, Gregor M, Hinz A. Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2780-7.
- Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:189-93.
- Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Kelly CP. The interaction between eating disorders and celiac disease: An exploration of 10 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:251-5.
- Santolaria S, Alcedo J, Cuartero B, Diez I, Abascal M, García-Prats MD, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in patients with dysmotility-like dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:11-20.
- Martínez Cerezo FJ, Castillejo G, Morente V, Guillen N, Simó JM, Tena FJ, et al. Letter to Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in patients with dysmotility-like dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:48-9.
- Cannings-John R, Butler CC, Prout H, Owen D, Williams D, Hood K, et al. A case-control study of presentations in general practice before diagnosis of coeliac disease. *Br J Gen Pract*. 2007;57:636-42.
- Domínguez-Cajal M, Santolaria S, Lera I, Cuartero B, Pérez G, Guevara T, et al. Consumo de recursos hasta el momento de establecer una sospecha firme de enfermedad celíaca en una serie retrospectiva de adultos. Modelo Health costs del proyecto Aretaea. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:216-7.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: Simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010;123:691-3.
- Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS-a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable Bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988;33:129-34.
- Monés J, Adan A, Segú JL, López JS, Artés M, Guerrero T. Quality of life in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 2002;47:20-6.
- Kulich KR, Piqué JM, Vegazo O, Jiménez J, Zapardiel J, Carlsson J, et al. Validación psicométrica de la traducción al español de la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales (GSRS)

- y del cuestionario de calidad de vida de reflujo y dispepsia (QOLRAD) en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Clin Esp.* 2005;205:588-94.
20. Chassany O, Dimenäs E, Dubois D, Wu A. The psychological general well-being index (PGWBI) user manual. Lyon: MAPI Research Institute; 2004.
  21. Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: Results from the domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol.* 1999;231:48-54.
  22. Glia A, Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1083-9.
  23. Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable Bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18:616-26.
  24. Havelund T, Lind T, Wiklund I, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: Effects of treatment with omeprazole. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1782-9.
  25. Revicki DA, Crawley JA, Zodet MW, Levine DS, Joelson BO. Complete resolution of heartburn symptoms and health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1621-30.
  26. Dimenäs E, Glise H, Hallerback B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:1046-52.
  27. Glise H, Hallerback B, Johansson B. Quality of life assessments in the evaluation of gastroesophageal reflux and peptic ulcer disease before, during and after treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1995;208:133-5.
  28. Casellas F, López-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Influence of inflammatory Bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:567-72.
  29. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144:36-49.
  30. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62:591-9.
  31. Camilleri M, Di Lorenzo C. Brain-gut axis: From basic understanding to treatment of IBS and related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:446-53.
  32. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, et al. Social phobia in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:410-5.
  33. Zingone F, Siniscalchi M, Capone P, Tortora R, Andreozzi P, Capone E, et al. The quality of sleep in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1031-6.
  34. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Mäki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract.* 2002;5:105-13.
  35. Baiardini I, Braido F, Menoni S, Bellandi G, Savi E, Canonica GW, et al. Wellbeing, illness perception and coping strategies in Italian celiac patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:1175-82.
  36. Addolorato G, de Lorenzi G, Abenavoli L, Leggio L, Capristo E, Gasbarrini G. Psychological support counselling improves gluten-free diet compliance in coeliac patients with affective disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:777-82.