
TEZĂ DE DOCTORAT

Comorbidități psihiatrice în sindromul intestinului iritabil

Doctorand **Mihaela Stănculete (Fadgyas Stănculete)**

Conducător de doctorat Prof. dr. **Dan Lucian Dumitrașcu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE.....	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	13
1. COMORBIDITĂȚI PSIHIATRICE ÎN SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL.....	15
1.1. MODELUL BIO-PSIHOSOCIAL ÎN SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL	15
2. RELAȚIA DINTRE AFECȚIUNILE PSIHIATRICE ȘI SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL.....	21
2.1. TULBURĂRILE ANXIOASE	22
2.2. TULBURĂRILE DISPOZIȚIEI.....	24
2.3. MECANISME POTENȚIALE CARE MEDIAZĂ LEGĂTURA ÎNTRE TULBURĂRILE PSIHIATRICE ȘI SII	24
2.4. STUDII DE IMAGISTICĂ CEREBRALĂ	26
2.5. TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR PSIHIATRICE COMORBIDE.....	28
3. STRATEGII DE COPING ÎN SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL.....	32
3.1. DEFINIȚIA CONCEPTULUI DE COPING.....	32
3.2. INSTRUMENTE STANDARDIZATE DE MĂSURARE A COPINGULUI.....	33
3.3. STUDII CARE AU EVALUAT STRATEGIILE DE COPING LA PACIENȚII CU SII	33
4. CALITATEA VIEȚII ÎN SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL.....	35
4.1. CONCEPTUL DE CALITATE A VIEȚII ÎN RELAȚIE CU SĂNĂTATEA	35
4.2. INSTRUMENTE DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII	35
4.3. STUDII CARE AU EVALUAT CALITATEA VIEȚII LA PACIENȚII CU SII.....	36
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	39
1. IPOTEZA DE LUCRU.....	41
2. METODOLOGIE GENERALĂ	43
2.1. SELECȚIA ȘI DESCRIEREA POPULAȚIEI DE STUDIU.....	43
2.2. INSTRUMENTELE DE EVALUARE	44
3. STUDIU 1. COMORBIDITATEA PSIHIATRICĂ ÎN SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL	51
3.1. INTRODUCERE	51
3.2. IPOTEZA DE LUCRU	52
3.3. MATERIAL ȘI METODĂ	52
3.4. REZULTATE.....	53
3.5. DISCUȚII	57
3.6. CONCLUZII.....	59
4. STUDIU 2. FACTORI DE PREDICȚIE PENTRU CALITATEA VIEȚII ÎN RAPORT CU SĂNĂTATEA LA PACIENȚII CU SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL	61
4.1. INTRODUCERE	61
4.2. MATERIAL ȘI METODĂ	63
4.3. REZULTATE.....	64
4.4. DISCUȚII	74
4.5. CONCLUZII.....	76
5. STUDIU 3. PREDICTORII PSIHOSOCIALI AI DIAGNOSTICULUI DE SINDROM DE INTESTIN IRITABIL.....	77
5.1. INTRODUCERE	77
5.2. MATERIAL ȘI METODĂ	77
5.3. REZULTATE.....	78
5.4. DISCUȚII	80
5.5. CONCLUZII	81
6. STUDIU 4. ANALIZA PREDICTORILOR PSIHOSOCIALI AI DEPRESIEI LA PACIENȚII CU SINDROM DE INTESTIN IRITABIL	83
6.1. INTRODUCERE	83
6.2. IPOTEZA DE LUCRU	84

6.3. MATERIAL ȘI METODĂ	84
6.4. REZULTATE.....	84
6.5. DISCUȚII	87
6.6. CONCLUZII.....	89
7. CONCLUZII GENERALE.....	91
8. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI	93
9. REFERINȚE.....	95

Cuvinte cheie: calitatea vieții, cogniții iraționale, comorbidități psihiatrice, sindromul de intestin iritabil

I. Partea generală

Sindromul de intestin iritabil (SII) este o afecțiune gastrointestinală funcțională cronică caracterizată prin durere sau disconfort abdominal și modificarea tranzitului intestinal. Etiologia SII este multifactorială. Prevalența SII variază în întreaga lume, afectând 3-25% din populație. În ultimii ani SII a fost în centrul atenției cercetătorilor ca urmare a prevalenței crescute, efectelor debilitante asupra pacienților și costurilor implicate.

SII constituie una dintre cele mai frecvente cauze de adresare către serviciile medicale care oferă atât asistență medicală primară cât și de specialitate, secundară și terțiară. Având în vedere prevalența crescută în rândul populației generale, determinismul complex și încă insuficient de bine elucidat, precum și lipsa de soluții eficiente în tratamentul acesteia, SII reprezintă a doua cauză de patologie gastrointestinală care determină costuri crescute prin solicitarea de consultații frecvente și investigații invazive și costisitoare, necesitatea administrării unui tratament cronic și printr-o rată înaltă de absenteism.

Există tot mai multe dovezi care susțin implicarea factorilor psihosociali atât în vulnerabilizare, precum și în precipitarea apariției simptomatologiei și în menținerea acesteia. Aceste dovezi au stat la baza modelului biopsihosocial al SII elaborat pentru prima dată de către Drossman. Deși acești factori sunt recunoscuți ca fiind importanți, de foarte multe ori evaluarea prezenței acestora și abordarea lor din punct de vedere terapeutic nu este făcută corespunzător.

Pentru a veni în întâmpinarea nevoilor acestor pacienți e necesară o abordare multidisciplinară, care să asigure un anumit grad de control al patologiei cronice și de confort psihic pacientului, elemente cheie pentru evoluția ulterioară.

Pacienții cu SII au multe comorbidități somatice și/sau psihiatrice. În țara noastră, în ciuda ratelor de prevalență ridicate ale SII, nu există în momentul de față date legate de prevalența afecțiunilor psihiatrice la această grupă de pacienți. Având în vedere faptul că există diferențe semnificative socio-culturale față de țările cu o economie dezvoltată, este puțin recomandabilă extrapolarea datelor obținute în aceste studii la populația din România.

Mai mult, literatura de specialitate pune în evidență legături semnificative între diagnosticul de sindrom de intestin iritabil, comorbiditățile psihiatrice și afectarea calității vieții în raport cu sănătatea. Cu toate acestea, acești factori sunt puțin investigați din perspectiva relației cu mecanismele de coping și cognițiile iraționale, elemente care au un rol semnificativ în modularea răspunsului comportamental și emoțional al individului.

II. Contribuția personală

Studiul nr 1. Comorbiditatea psihiatrică în sindromul de intestin iritabil

Ipoteza de lucru a prezentului studiu își are originea în preocupările din ultimii ani ale cercetărilor privind abordarea pacienților cu SII din perspectiva modelului biopsihosocial. Având în vedere datele raportate în literatură ne așteptăm ca pacienții cu SII să înregistreze rate de frecvență ale tulburărilor anxioase și depresive mai mari decât în populația generală.

Obiectivul principal al acestei cercetări a fost reprezentat de evaluarea existenței comorbidităților de axă I la un lot de pacienți diagnosticați cu SII conform criteriilor Roma III.

Participanți și metodă

Am luat în studiu un lot de 70 de pacienți cărora li s-a stabilit diagnosticul de sindrom de intestin iritabil în conformitate cu criteriile Roma III. Pacienții au fost trimiși către evaluare din două centre terțiare gastroenterologice. Criterii de includere pentru pacienții cu SII au fost a) cel puțin 18 ani, b) nu suferă de o boală cronică concomitent, c) capacitatea de a citi și a scrie în limba română, c)semnarea acordului informat de participare la studiu. Participanții au fost excluși în cazul în care nu au îndeplinit criteriile menționate mai sus. Acest studiu a fost aprobat de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie Cluj Napoca.

Instrumente: Pentru toți pacienții care au îndeplinit criteriile de includere în studiu am efectuat evaluarea psihiatrică cu ajutorul anamnezei detaliate și a interviului clinic standardizat M.I.N.I.

Având în vedere că nu există raportate datele de prevalență a diferitelor tulburări mentale pentru populația generală din România, pentru comparare am utilizat datele obținute în studiul ESEMED, studiu paneuropean care a evaluat ratele de prevalență a tulburărilor de anxietate și depresive la nivelul populației generale

Analiza datelor a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS 20 (Statistical Packet for Social Science version 20, Pachet Statistic pentru Științe Sociale versiunea 20) pentru Windows, după construirea bazei de date și codificarea datelor în variabile scalare, ordinale și nominale. Statistica descriptivă: am utilizat calculul tabelor de contingență pentru analiza aspectelor referitoare la subiecți, precum și calculul tabelor de frecvență. Pentru a verifica dacă distribuția de frecvență a unei variabile categoricale corespunde cu distribuția de frecvență propusă (rezultatele studiului ESEMED) am utilizat procedeul Hi-pătrat de ajustare.

Rezultate:

Descrierea participanților. Sub aspectul distribuției genului lotul de studiu a inclus 49 persoane de sex feminin (79%) și 21 persoane de sex masculin (30%). Media de vârstă a fost de 48,02 ani, cu o abatere standard de 13,22. Din cei 70 participanți la studiu, 49 (71,4%) proveneau din mediul urban și 21 (28,6%) din mediul rural. Din punctul de vedere al nivelului educațional 7 (10%) participanți au absolvit nivelul primar, 6 (8,6%) nivelul gimnazial, 17 (24,3%) școala profesională, 19 (27,1%) au absolvit liceul iar 21 (30%) au avut studii superioare.

Pacienții s-au clasificat în funcție de simptomatologia predominantă în: SII forma cu predominanța constipației (30%), SII forma cu predominanța diareei (51,4%) și SII forma mixtă cu alternanța diaree-constipație (18,6%). Durata bolii a variat de la un minim de un an la un maxim de 21 de ani (durata medie în ani= 4,89, abaterea standard= 4,25).

Analizând lotul de pacienți din punctul de vedere al prezenței sau absenței unei tulburări psihiatrice am constatat că 24 dintre ei (34,3%) nu pot fi clasificați în nici o categorie de diagnostic aparținând axei I. Restul de 46 (65,7%) de participanți au satisfăcut criteriile pentru una sau mai multe tulburări mentale.

Din lotul de 70 de persoane evaluate, 20 (28,6%) pacienți au întrunit criteriile pentru o tulburare de anxietate. Dintre aceștia 8 (11,4%) pacienți au întrunit criteriile pentru Tulburarea de anxietate generalizată, 11 (15,8%) pentru tulburarea de panică și un pacient (1,4%) a întrunit criteriile pentru Tulburarea obsesiv-compulsivă.

În analiza lotului în funcție de prezența tulburărilor depresive s-a constatat că 18 (25,7%) pacienți au întrunit criteriile de diagnostic pentru tulburarea depresivă majoră. 52 dintre participanți (74,3%) nu au întrunit criteriile necesare pentru încadrarea într-o categorie diagnostică aparținând tulburărilor de dispoziție. Alte categorii diagnostice pe care le-am întâlnit în lotul de pacienți au fost Tulburarea somatoformă nediferențiată în cazul a șase pacienți (8,6%), o pacientă (1,4%) a fost diagnosticată cu Schizofrenie simplă, iar diagnosticul de insomnie primară a fost stabilit în cazul a cinci pacienți (7,1%).

Comparația privind frecvența de apariție a tulburărilor mentale în eșantionul de pacienți cu SII și frecvența identificată în populația generală:

Cu ajutorul procedurii Hi-pătrat am comparat frecvența prezenței unei tulburări mentale observate în cadrul lotului de pacienți cu SII cu frecvența teoretică (calculată pe baza datelor obținute din studiul ESEMED, probabilitatea așteptată pe baza distribuției în populația generală). În urma acestei analize am obținut următoarele rezultate: χ^2 (df=1)=61,886, (p<0,001).

Comparația privind frecvența de apariție a tulburărilor de anxietate în eșantionul de pacienți cu SII și frecvența identificată în populația generală: χ^2 (df=1)=13.353, (p<0,001)

Comparația privind frecvența de apariție a tulburărilor depresive în eșantionul de pacienți cu SII și frecvența identificată în populația generală: χ^2 (df=1)=7.978, (p<0,005).

Studiul 2. Factori de predicție pentru calitatea vieții în raport cu sănătatea la pacienții cu sindromul de intestin iritabil

Obiectivele acestui studiu au fost reprezentate de: compararea și identificarea diferențelor dintre calitatea vieții pacienților cu SII și calitatea vieții unui lot martor (populație sănătoasă); identificarea domeniilor calității

vieții afectate la pacienții cu SII; identificarea principalilor predictorii psihosociali ai calității vieții în raport cu sănătatea la pacienții cu SII.

Ipotezele testate în acest studiu au fost: ne așteptam ca pacienții cu SII să raporteze o calitate a vieții mai scăzută în comparație cu subiecții din lotul de control; ne așteptăm ca pacienții cu SII să raporteze o utilizare mai frecventă a mecanismelor de coping disfuncționale; ne așteptăm ca pacienții cu SII să prezinte niveluri crescute ale credințelor iraționale în comparație cu lotul de control.

Participanți și metodă

Am realizat un studiu transversal pe două eșantioane de participanți, un eșantion care cuprinde șaptezeci de pacienți recrutați consecutivi din doua centre de gastroenterologie terțiare din Cluj-Napoca și un al doilea eșantion de cincizeci și cinci de voluntari sănătoși. Criterii de includere pentru pacienții cu SII au fost a) cel puțin 18 ani, b) nu suferă de o boală cronică concomitent, c) capacitatea de a citi și a scrie în limba română. Participanții au fost excluși în cazul în care nu au îndeplinit criteriile menționate mai sus. Grupul de control a fost omogen din punct de vedere al vârstei și al genului cu lotul de pacienți. Acest studiu a fost aprobat de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie Cluj Napoca, toți participanții semnând consimțământul informat de participare la studiu.

Instrumente folosite: În acest studiu am folosit scala de calitate a vieții SF-36 (36-item Short Form Health Survey), Inventarul de furie stare-trăsătură (State-Trait Anger Expression Inventory STAXI 2), scala de evaluare a mecanismelor de coping Brief-COPE (B-COPE) și scala atitudinilor disfuncționale Dysfunctional Attitudes Scale (DAS).

Pentru *analiza statistică* am utilizat aplicația SPSS versiunea 20.0. Înainte de analiza propriu-zisă a datelor, fiecare variabilă a fost examinată folosind distribuția frecvențelor pentru a identifica eventualele erori de codificare sau date lipsă. Ulterior au fost efectuate analize univariate și multivariate pentru a explora diferențele între grupul pacienților cu SII și grupul de voluntari sănătoși pentru scorurile obținute la diferitele chestionare aplicate. Următorul pas în analiza datelor a fost o analiză corelațională. Ulterior s-a efectuat o analiză de mediere pentru examinarea predicțiilor din ipoteze. În acest scop am folosit metoda bootstrap parametrică pentru calcularea intervalului de încredere.

Rezultate

Statistica descriptivă a identificat diferențe statistice între cele două loturi în ceea ce privește nivelul educațional și mediul de proveniență. Cele două loturi au fost omogene din punctul de vedere al vârstei și genului.

Se observă o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri luate în studiu în toate subdomeniile calității vieții, lotul de pacienți raportând scoruri mai scăzute.

Analiza multivariată a variantei (MANOVA) a subliniat că scorurile calității vieții legate de sănătate (CVS) ale subiecților cu SII au fost semnificativ mai mici decât scorurile CVS raportate de participanții din grupul de control. Pillai' trace $V = 0.404$, $F(8, 116) = 9.833$, $p < 0.001$.

În ceea ce privește mecanismele de coping rezultatele arată o diferență semnificativă între scorurile medii ale celor două loturi pentru opt mecanisme: coping activ ($p=0,019$), ventilare ($p=0,018$), autodistragere ($p=0,024$), utilizarea de sprijin instrumental ($p=0,017$), utilizarea de substanțe ($p=0,008$), reîncadrarea pozitivă ($p=0,001$), acceptare ($p=0,003$) și religie ($p=0,002$). Subiecții sănătoși au folosit mai mult reîncadrarea pozitivă și acceptarea în comparație cu pacienții cu SII. MANOVA pentru strategiile generice de coping (coping centrat pe problemă-PFC, coping centrat pe emoție EFC, precum și copingul orientat spre evitare-AOC) au indicat diferențe semnificative între cele două loturi, Pillai's trace $V = 0.226$, $F(1, 123) = 8.735$, $p < 0.001$.

Scorul mediu pentru DAS la pacienții SII a fost 143.91 (SD = 32.59) iar în lotul de control a fost 119,2 (SD = 27.14). Scorurile medii DAS au fost semnificativ diferite între cele două grupuri ($T = 4.523$, $p < .001$), pacienții fiind caracterizați prin niveluri mai crescute ale cognițiilor iraționale. În ceea ce privește diferențele între scorurile medii DAS calculate între subtipurile SII, acestea nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($F = 0.291$, $p = 0.749$).

Asocieri negative semnificative statistic ($p < 0,01$) s-au obținut pentru PFC și AOC, în special cu privire la subdomeniile de Sănătate mentală și Sănătate generală. De remarcat că toate subdomeniile SF au prezentat o corelație negativă semnificativă cu scorurile DAS, cu excepția Durerii somatice și Limitării de rol-fizic.

În ceea ce privește stilurile de coping, AOC corelează pozitiv cu scorurile DAS, acest lucru indicând faptul că implicarea în acest tip de coping este asociată cu un nivel ridicat de atitudini disfuncționale. În schimb, AOC a avut o corelație negativă cu Sănătatea mintală și Limitarea de rol-emoțională.

La analiza efectului de mediere al PFC pe toate scalele CVS s-a observat că efectul mediator asupra variabilei dependente fost nesemnificativ. Intervalele de încredere au inclus 0, indicând o mediere nesemnificativă. În cazul mediatorului reprezentat de cognițiile iraționale, șapte subscale ale SF-36 au fost mediate complet (Durerea somatică a reprezentat singura excepție). Analiza de mediere a arătat că efectul mediator al AOC a fost semnificativ pentru cinci subscale ale CVS (ER, MH, SF, BP și GH).

Studiul 3. Predictorii psihosociali ai diagnosticului de sindrom de intestin iritabil

Scopul acestui studiu a fost obținerea unei mai bune înțelegeri a diferențelor între particularitățile psihosociale ale pacienților cu SII în comparație cu lotul de voluntari sănătoși. *Obiectivul* principal a fost identificarea variabilelor care ar explica apartenența persoanelor la un lot sau altul.

Participanți și metodă

Pentru că diagnosticul de SII este un punct final global care depinde de mai mulți factori, am dezvoltat un model conceptual pentru a specifica variabilele relevante care ar putea anticipa modul în care o persoană cu anumite caracteristici psihosociale ar putea avea diagnosticul de SII. Modelul nostru a postulat că apartenența la grupul de pacienți cu SII este determinată, în afara simptomatologiei specifice, și de o anumită factori psihologici. În plus față de acești predictorii clinici, am luat în calcul o serie de caracteristici demografice: vârsta, genul, statutul matrimonial și nivelul educațional. Participanții în număr de 125 de subiecți au constituit două grupuri distincte: 70 pacienți cu SII și 55 subiecți sănătoși.

Analiza statistică

Pentru estimarea efectului variabilelor urmărite, de a face predicții privind apartenența la lotul de pacienți cu SII sau la grupul de control, am construit un model binar de regresie logistică.

Introducerea variabilelor în modelul de regresie s-a făcut progresiv pe baza calculului rațiilor probabilității. Ulterior, am testat adecvarea modelului de regresie cu ajutorul testului Hosmer-Lemeshow.

Pentru a evalua influența fiecărei variabile independente introduse în model, am luat în considerare rezultatele testului Wald. De asemenea, am luat calculat coeficientul Nagelkerke R square pentru a evalua puterea explanatorie a modelului construit.

Variabilele predictor au fost considerate datele demografice (vârsta, sex, statut marital, statut economic), scorurile obținute la scala de evaluare a atitudinilor disfuncționale DAS, la scala de evaluare a strategiilor de coping B-COPE precum și la scala de evaluare a furiei ca stare și trăsătură STAXI 2. După identificarea predictorilor semnificativi din punct de vedere statistic, aceste variabile au fost introduse în modele care au evaluat efectele de interacțiune în următoarea ordine: PFC primul, al doilea AOC, iar ultimul DAS.

Rezultate

Folosind aceste variabile s-a făcut o predicție de apartenență la lotul de pacienți de 75,7% și de apartenență la lotul de control de 65,5%. În cazul studiului de față modelul este semnificativ cu un coeficient Nagelkerke R Square=0,303, considerat suficient pentru o astfel de variabilă de explicat. Aceasta înseamnă că în final 71,2 % din cazuri au fost corect clasificate, iar variabilele independente au contribuit în proporție de 3% la clasificarea corectă a afilierii la lot. Testul Hosmer-Lemeshow ne confirmă că modelul este semnificativ, cu un risc de 5% (chi-square=16,855, Df=8, sig=0,032).

Studiul 4. Analiza predictorilor psihosociali ai depresiei la pacienții cu sindrom de intestin iritabil

Pornind de la datele identificate în literatura de specialitate și de la rezultatele studiului de evaluare a comorbidităților psihiatrice în lotul nostru, *obiectivul* studiului de față a fost identificarea acelor factori specifici care ne pot oferi, în final, o predicție a apariției simptomatologiei depresive la pacienții cu SII. Mai precis, am evaluat relațiile dintre furia ca stare și trăsătură, mecanismele de coping utilizate pentru adaptarea la stresul cronic reprezentat de simptomatologia SII și simptomele depresive; am introdus în analiză și variabilele socio-demografice.

Ipoteze: Factorii demografici reprezintă factori predictivi ai apariției depresiei la pacienții cu SII; factorii care țin de boală (nivelul durerii percepute în ultima lună, durata bolii) reprezintă factori predictivi ai apariției depresiei; factorii psihologici (credințe iraționale, mecanisme de coping, furia ca stare și trăsătură) reprezintă factori predictivi ai depresiei.

Analiza statistică: Pentru testarea ipotezelor de lucru (identificarea unui subset din mai multe variabile independente care trebuie luate în calcul pentru estimarea variabilei dependente) am folosit analize de corelație

și analize de regresie. Intercorelațiile au fost calculate prin coeficientul de corelație Pearson, iar predictorii pentru depresie au fost determinați utilizând analiza de regresie multiplă stepwise (pas cu pas). Variabilele au fost introduse în model succesiv, fiecare pas testând variabilele deja existente în model pentru a le elimina.

Rezultate

Media scorului BDI-II a fost 14,3 cu o abatere standard de 9,54. În cazul STAXI-II, am obținut diferențe semnificative statistic între pacienți și lotul de control pentru furia-Stare ($p < 0.05$) și Furia-trăsătură ($p < 0.05$).

Scorul BDI-II a corelat semnificativ statistic cu furia ca stare ($r = 0.489$, $p < 0.05$), cu furia ca trăsătură ($r = 0.487$, $p < 0.05$), copingul orientat către evitare ($r = 0.507$; $p < 0.05$), nivelul crescut al cognițiilor iraționale ($r = 0.474$; $p < 0.05$). Nu am obținut corelații semnificative statistic între scorurile BDI și durata bolii ($r = -0.097$) precum și între scorurile BDI și intensitatea durerii ($r = 0.117$).

Modelul 1 în care am introdus factorii demografici nu a explicat un procent semnificativ din variația simptomelor depresive, $R^2 = 0.049$, $F(2, 63) = 1.617$, $\text{sig } F \text{ change} = 0.207$. La fel s-a întâmplat și în cazul modelului 2, unde am inclus în plus variabilele ce țin de SII (durata bolii, nivelul durerii resimțite în ultima lună): $R^2 = 0.067$, $F(2, 61) = 0.582$, $\text{sig } F \text{ change} = 0.562$. Modelul 3 a inclus și factorii psihologici. Rezultatele au indicat însă faptul că factorii psihologici au adus o creștere semnificativă în variația explicată: $R^2 = 0.597$, $F(6, 55) = 12.056$. S-a putut observa că variabilele care au avut o contribuție semnificativă la explicarea simptomelor depresive au fost furia stare ($\text{Beta} = 0.274$, $t(df=59) = 2.757$, $\text{sig} = 0.008$) și coping-ul evitativ ($\text{Beta} = 0.444$, $t(df=59) = 4.08$, $\text{sig} < 0.001$). De asemenea, observăm că vârsta a devenit un predictor semnificativ (la limită) în modelul 3, atunci când am luat în considerare toate variabilele ($\text{Beta} = -0.209$, $t(df=59) = -2.018$, $\text{sig} = 0.049$).

Concluzii generale:

1. Rata de prezență a comorbidităților psihiatrice a fost de 65,7%.
2. Dintre comorbiditățile psihiatrice, cele mai frecvente au fost tulburările de anxietate (28,6%), urmate de tulburările depresive (25,7%).
3. Dintre tulburările de anxietate, cele mai frecvente au fost tulburarea de panică (15,8%) și tulburarea de anxietate generalizată (11,4%).
4. Frecvența de apariție a tulburărilor este mai mare decât cea așteptată prin raportare la populația generală atât pentru orice tulburare mentală cât și pentru tulburările de anxietate, respectiv cele de dispoziție.
5. Pacienții cu SII raportează o calitate a vieții legată de sănătate mai scăzută în toate domeniile de funcționare în comparație cu persoanele sănătoase.
6. Pacienții cu SII sunt caracterizați de folosirea la rate înalte a strategiilor de coping orientate pe problemă și a strategiilor de coping evitativ.
7. Subiecții sănătoși au folosit mai mult reîncadrarea pozitivă și acceptarea în comparație cu pacienții cu SII.
8. Strategiile de coping utilizate mai frecvent de pacienții cu SII au fost copingul activ, ventilarea, autodistragerea, utilizarea de sprijin instrumental, utilizarea de substanțe și religia ($p = 0,002$). Rezultatele sugerează că utilizarea strategiilor de coping maladadaptativ se corelează cu o calitate a vieții legată de sănătate mai proastă.
9. Pacienții cu SII prezintă diferențe semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu subiecții sănătoși cu privire la scorul global al cognițiilor iraționale.
10. Analiza de mediere a arătat că simptomele SII au un impact asupra CVS (atât asupra componentei fizice cât și asupra sănătății mentale) atât prin intermediul strategiilor de coping orientate spre evitare cât și al credințelor iraționale.
11. Au fost identificați ca predictorii independenți ai apartenenței la lotul de pacienți următorii factori: utilizarea crescută a strategiilor de coping activ, utilizarea crescută a strategiilor de coping orientat către evitare și nivelul crescut al cognițiilor iraționale.
12. Factorii psihologici reprezintă variabile care explică apartenența la lotul de pacienți sau la cel de control.
13. Utilizarea mecanismelor de coping disfuncționale (copingul orientat spre evitare) reprezintă un factor important de risc pentru depresie în cazul pacienților cu SII.
14. Niveluri crescute ale furiei ca stare și trăsătură se pot concretiza printr-o vulnerabilizare pentru depresie
15. Vârsta mai tânără reprezintă un factor predictiv pentru apariția depresiei la pacienții cu SII.
16. Depresia în rândul pacienților cu SII s-a dovedit a fi asociată cu factorii psihologici mai degrabă decât cu factorii care țin de boală (durata bolii și nivelul durerii percepute).

17. Abordul terapeutic ar trebui să includă componente care să se adreseze pacienților cu SII cu scopul de a-i ajuta să dezvolte mecanisme de coping adaptativ precum și să diminueze nivelul cognțiilor iraționale, factori care s-au dovedit a avea un rol important în calității vieții legată de sănătate.

PhD THESIS

Psychiatric comorbidities in irritable bowel syndrome

PhD student **Mihaela Stănculete (Fadgyas Stănculete)**

PhD coordinator Prof. dr. **Dan Lucian Dumitrașcu**



TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION.....	11
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....	13
1. PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	15
1.1. BIO-PSYCHOSOCIAL MODEL IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	15
2. THE RELATIONSHIP BETWEEN PSYCHIATRIC DISORDERS AND IRRITABLE. BOWEL SYNDROME.....	21
2.1. ANXIETY DISORDERS.....	22
2.2. MOOD DISORDERS.....	24
2.3. POTENTIAL MECHANISMS MEDIATING THE LINK BETWEEN PSYCHIATRIC DISORDERS AND IBS	24
2.4. BRAIN IMAGING STUDIES.....	26
2.5. TREATMENT OF COMORBID PSYCHIATRIC DISORDERS.....	28
3. COPING STRATEGIES IN IBS.....	32
3.1. COPING DEFINITION.....	32
3.2. STANDARD INSTRUMENTS FOR MEASURING COPING.....	33
3.3. STUDIES ASSESSING COPING STRATEGIES IN PATIENTS WITH IBS.....	33
4. QUALITY OF LIFE IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	35
4. 1. CONCEPT OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE.....	35
4. 2. QUALITY OF LIFE ASSESSMENT TOOLS.....	35
4.3. STUDIES ASSESSING QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH IBS.....	36
PERSONAL CONTRIBUTION.....	39
1. WORKING HYPOTHESIS.....	41
2. GENERAL METHODOLOGY.....	43
2.1. SELECTION AND DESCRIPTION OF THE STUDY POPULATION.....	43
2.2. ASSESSMENT TOOLS.....	44
3. STUDY 1. PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	51
3.1. INTRODUCTION.....	51
3.2. WORKING HYPOTHESIS.....	52
3.3. MATERIAL AND METHODS.....	52

3.4. RESULTS.....	53
3.5. DISCUSSION.....	57
3.6. CONCLUSIONS.....	59
4. STUDY 2.PREDICTORS FOR THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	61
4.1. INTRODUCTION.....	61
4.2. MATERIAL AND METHODS.....	63
4.3. RESULTS.....	64
4.4. DISCUSSION.....	74
4.5. CONCLUSIONS.....	76
5. STUDY 3. PSYCHOSOCIAL PREDICTORS FOR THE DIAGNOSIS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	77
5.1. INTRODUCTION.....	77
5.2. MATERIAL AND METHODS.....	77
5.3. RESULTS.....	78
5.4. DISCUSSION.....	80
5.5. CONCLUSIONS.....	81
6. STUDY 4. ANALYSIS OF PSYCHOSOCIAL PREDICTORS OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH I RRITABLE BOWEL SYNDROME.....	83
6.1. INTRODUCTION.....	83
6.2. WORKING HYPOTHESIS.....	84
6.3. MATERIAL AND METHODS.....	84
6.4. RESULTS.....	84
6.5. DISCUSSION.....	87
6.6. CONCLUSIONS.....	89
7. GENERAL CONCLUSIONS.....	91
8. ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS.....	93
9. REFERENCES.....	95

Key words: quality of life, irrational beliefs, psychiatric comorbidities, irritable bowel syndrome

General part

The irritable bowel syndrome is a chronic, functional, gastrointestinal disorder characterized by abdominal pain or discomfort associated with changes in bowel movement. IBS is caused by several factors. Prevalence estimates for IBS vary greatly internationally, affecting 3-25% of the population globally. Due to its high prevalence, debilitating effects and high medical costs IBS gained a lot of importance among researchers in recent years.

IBS is one of the most frequent causes for seeking professional health care in primary, secondary and tertiary medical units. Taking into account the high prevalence, the complex and at the same time the insufficiently understood determinism and the lack of efficient treatment, IBS represents the second cause of gastrointestinal pathology which determines high medical costs, because of the frequent medical consults, the invasive and expansive investigations, the chronic treatment and the high rate of absenteeism.

Evidence suggests that psychosocial factors are involved in the susceptibility, in the precipitation and in maintaining the symptomatology. These evidence are underlying the biopsychosocial model of IBS, which was developed by Drossmann. All though the importance of these factors is recognized, their evaluation and their therapeutic approach, in many situations, is not adequate.

A multidisciplinary approach is needed for fulfilling the needs of these patients, an approach which should offer a level of control of the chronic pathology and psychical comfort for these patients, are both key elements in the later course of the disorder.

Patients with IBS have several somatic and psychiatric comorbidities. In our country, in spite of the high prevalence rate of IBS, there is no data about the prevalence of psychiatric disorders for this group of patients. Given that there are significant sociocultural differences towards economically developed countries, it is not advisable to extrapolate data obtained in these studies for the Romanian population.

Furthermore, the literature reveals significant associations between the diagnosis of irritable bowel syndrome, psychiatric comorbidities and impaired quality of life in relation to health. However, these factors are poorly investigated in terms of the relationship with coping mechanisms and irrational beliefs, elements that have a significant role in modulating behavioral and emotional response of the individual.

Personal contribution

Study No. 1. Psychiatric comorbidity in irritable bowel syndrome

The working *hypothesis* of this study stems from recent years of researches concerns for the management of patients with IBS in terms of the biopsychosocial model. From the point of view reported in the literature we expect that patients with IBS to report a higher frequency of anxiety and depressive disorders than the general population.

The main *objective* of this research was the assessment of axis I comorbidity in a group of patients diagnosed with IBS according to Rome III criteria.

Participants and method

We studied a group of 70 patients who were diagnosed with irritable bowel syndrome according to Rome III criteria. Patients were sent to evaluation from two tertiary gastroenterological centers. The inclusion criteria for patients with IBS were a) at least 18 years, b) do not suffer from a chronic illness simultaneously, c) ability to read and write in Romanian, c) signing the informed consent to participate in the study. Participants were excluded if they did not meet the above criteria. This study was approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca.

Tools: For all patients who met the criteria for inclusion in the study we conducted the psychiatric interview using detailed medical evaluation and standardized clinical interview M.I.N.I.

Since there is no reported data on the prevalence of various mental disorders in the general population in Romania, to compare the data obtained in this study we used data from ESEMED study, a pan-european study that evaluated the prevalence rates of anxiety and depressive disorders in the general population.

Data analysis was performed using SPSS 20 (Statistical Packet for Social Science version 20) for Windows, after building the database and encoding data in scalar, ordinal and nominal variables. Descriptive statistics: we

used contingency and frequency tables to analyze the characteristics of the subjects. To verify if the frequency distribution of a categorical variable is corresponding to the proposed frequency distribution (ESEMED study results) we used Hi-square adjustment process.

Results:

Description of participants. In terms of gender distribution of the study group included 49 females (79%) and 21 males (30%). The average age was 48.02 years, with a standard deviation of 13.22. Of the 70 study participants, 49 (71.4%) came from urban areas and 21 (28.6%) from rural areas. In terms of educational level 7 (10%) participants have completed primary level, 6 (8.6%) secondary level, 17 (24.3%) vocational school, 19 (27.1%) have completed high school and 21 (30%) had higher education.

Patients were classified according to the predominant symptoms: prevalence of IBS with constipation form (30%), diarrhea-predominant IBS form (51.4%) and IBS with alternating diarrhea with constipation, mixed form (18.6%). The duration of the disorder ranged from a minimum of one to a maximum of 21 years (average length=4.89 years and standard deviation = 4.25).

Analyzing the study population in regards of the presence or absence of a psychiatric disorder we found that 24 patients (34.3%) could not be classified into any diagnostic category belonging to the axis I. The remaining 46 (65.7%) participants satisfied the criteria for one or more mental disorders.

From the group of 70 people evaluated, 20 (28.6%) patients met the criteria for an anxiety disorder. Of these, 8 (11.4%) patients met the criteria for generalized anxiety disorder, 11 (15.8%) for panic disorder and one patient (1.4%) met criteria for obsessive-compulsive disorder.

The batch analysis according to the presence of depressive disorders found that 18 (25.7%) patients met diagnostic criteria for major depressive disorder, 52 participants (74.3%) did not meet the necessary criteria for inclusion in a diagnostic category belonging mood disorders. Other diagnoses that we found in the group of patients were undifferentiated somatoform disorder in 6 patients (8.6%), one patient (1.4%) was diagnosed with simple schizophrenia, and the diagnosis of primary insomnia was established for 5 patients (7.1%).

Comparison of the frequency of mental disorders found in the sample of patients with IBS and the frequency identified in the general population

We used the Hi-square method to compare the frequency of mental disorder observed in the group of patients with IBS and the theoretical frequency (based on data from ESEMED study, expected probability based on the distribution in the general population). Following this analysis, we obtained the following results: χ^2 (df = 1) = 61.886 (p < 0.001).

Comparison of the frequency of anxiety disorders in the sample of patients with IBS and frequency identified in the general population: χ^2 (df = 1) = 13.353 (p < 0.001)

Comparison of the frequency of depressive disorders in the sample of patients with IBS and frequency identified in the general population: χ^2 (df = 1) = 7.978 (p < 0.005).

Study 2. Predictors for the health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome

The objectives of this study were represented by: comparing and identifying differences between the quality of life of patients with IBS and quality of life of a control group (healthy participants); identifying the affected areas of quality of life in patients with IBS; identifying the main psychosocial predictors of quality of life in relation to health in patients with IBS.

The hypothesis tested in this study were: we expected that patients with IBS would report a lower quality of life compared to subjects in the control group; and that patients with IBS would report a greater use of dysfunctional coping mechanisms; and we expected that patients with IBS would provide higher levels of irrational beliefs compared to the control group.

Participants and methods

We conducted a cross-sectional study on two samples of participants, a sample of seventy consecutive patients were recruited from two tertiary gastroenterology centers in Cluj-Napoca and a second sample of fifty-five healthy volunteers. Inclusion criteria for patients with IBS were a) at least 18 years, b) do not suffer from a chronic illness simultaneously, c) ability to read and write in Romanian. Participants were excluded if they did not meet the above criteria. The control group was homogeneous in terms of age and gender with the patient population. This study was approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, all participants signed informed consent to participate in the study.

Tools used: In this study we used the Quality of Life scale SF-36 (36-item Short Form Health Survey), State-Trait Anger Inventory expression Scale (STAXI 2), Coping Mechanisms Assessment Scale Brief COPE (B-COPE) and Dysfunctional Attitudes Scale (DAS).

For *statistical analysis* we used SPSS version 20.0. Before the actual data analysis, each variable was examined using frequency distribution to identify coding errors or missing data. Subsequent univariate and multivariate analyzes were performed to explore the differences between the group of patients with IBS and the healthy volunteers group for the scores obtained in the various questionnaires used. The next step in the analysis was a correlational analysis. Subsequently we conducted a mediation analysis to examine the predictions of the hypothesis. For this purpose we used parametric bootstrap method to calculate the confidence interval.

Results

Descriptive statistics identified statistical differences between the two groups in terms of educational level and area of origin. The two groups were homogeneous in terms of age and gender.

It was observed a statistically significant difference between the two groups studied in all subdomains quality of life and the group of patients reported lower scores.

Multivariate analysis of variance (MANOVA) stressed that health-related quality of life scores (HRQoL) of subjects with IBS were significantly lower than the HRQoL scores reported by the participants in the control group. Pillai' trace $V = 0.404$, $F(8, 116) = 9.833$, $p < 0.001$.

In terms of coping mechanisms results show a significant difference between the mean scores of the two groups for eight mechanisms: active coping ($p = 0.019$), venting ($p = 0.018$), self-distraction ($p = 0.024$), use of instrumental support ($p = 0.017$), substance use ($p = 0.008$), positive reframing ($p = 0.001$), acceptance ($p = 0.003$) and religion ($p = 0.002$). Healthy subjects used more positive reframing and acceptance compared with patients with IBS. MANOVA for the overall strategy of coping (problem-focused coping PFC, emotion-focused coping EFC and avoidance-oriented coping AOC) indicated significant differences between the two groups, Pillai's trace $V = 0.226$, $F(1, 123) = 8.735$, $p < 0.001$.

The mean score for DAS in IBS patients was 143.91 (SD = 32.59) and for the control group was 119.2 (SD = 27.14). DAS mean scores were significantly different between the two groups ($t = 4.523$, $p < 0.001$), patients were characterized by higher levels of irrational beliefs. Regarding the differences between the mean DAS scores for IBS subtypes, they were not statistically significant ($F = 0.291$, $p = 0.749$).

Negative statistically significant associations ($p < 0.01$) were obtained for PFC and AOC, especially on the subdomains of mental health and general health. Note that all subdomains SF showed a significant negative correlation with DAS scores, except for somatic pain and physical-role limitation.

Regarding coping styles, AOC positively correlated with DAS scores, indicating that using this coping mechanism is associated with higher levels of dysfunctional attitudes. AOC had a negative correlation with mental health and emotional role limitation.

The analysis of the mediation effect of a PFC on all scales of HRQoL was observed that the mediator effect on the dependent variable was insignificant. Confidence intervals included 0, indicating a significant mediation. If the mediator represented by irrational beliefs, seven subscales of the SF-36 were fully mediated (somatic pain was the only exception). Mediation analysis showed that the mediator effect of AOC was significant for five subscales of HRQoL (ER, MH, SF, BP and GH).

Study 3. Psychosocial predictors for diagnosis of irritable bowel syndrome

The purpose of this study was to obtain a better understanding of the differences between psychosocial particularities for patients with IBS compared with healthy volunteers. The main *objective* was to identify variables that would predict the belonging of the participants to the group of patients or to the control group.

Participants and methods

Because the diagnosis of IBS is a global endpoint that depends on many factors, we developed a conceptual model to specify the relevant variables that could predict how a person with certain psychosocial characteristics could have diagnosis of IBS. Our model postulated that belonging in the group of patients with IBS is determined outside the specific symptoms, by certain psychological factors. In addition to these clinical predictors, we considered a number of demographic characteristics: age, gender, marital status and educational level. Participants, in the number of 125 subjects, were two distinct groups: 70 patients with IBS and 55 healthy subjects.

Statistical analysis

To estimate the variables pursued to make predictions of membership in the group of patients with IBS or control group, we built a binary logistic regression model.

Inserting variables in the regression model was made progressively based on likelihood ratios calculation. Subsequently, we tested the adequacy of the regression model using the Hosmer-Lemeshow test.

To assess the influence of each independent variables included in the model, we considered the Wald test results. We also calculated Nagelkerke R square coefficient to evaluate the explanatory power of the built model.

As predictor variables we considered demographics (age, sex, marital status, economic status), rating scale scores for dysfunctional attitudes scale DAS, assessment of coping strategies scale B-COPE and anger assessment scale as state and trait predictors STAXI 2. After identifying statistically significant predictors, these variables were introduced in the models that have evaluated the effects of interaction in the following order: first PFC, second AOC and the last DAS.

Results

Using these variables we made a prediction of 75.7% for belonging to the group of patients and for belonging to the control group of 65.5%. For this study the model is significant with a coefficient Nagelkerke R Square = 0.303, that is considered sufficient for such a variable to be explained. This means that 71.2% of the cases were correctly classified, and that the independent variables contributed at a 3% rate for correct classification in the group. Hosmer-Lemeshow test confirms that the model is significant with a risk of 5% (chi-square = 16.855, df = 8, sig = 0.032).

Study 4. Analysis of psychosocial predictors of depression in patients with irritable bowel syndrome

Based on the data identified in literature and on the results of our evaluation of psychiatric comorbidities in patients with IBS, the *objective* of the present study was to identify those specific factors that can give us a prediction of the occurrence of depressive symptoms in patients with IBS. Specifically, we evaluated the relationship between anger as trait and state, coping mechanisms used for adaptation to chronic stress represented by IBS symptoms and depressive symptoms; we also introduced in the analysis socio-demographic variables.

Assumptions: Demographic factors are predictors of the occurrence of depression in patients with IBS; factors related to disease (level of perceived pain in the past month, disease duration) are predictors of the occurrence of depression; psychological factors (irrational beliefs, coping mechanisms, anger as trait and state) are predictors of depression.

Statistical analysis: To test the working hypotheses (identifying a subset of several independent variables to be taken into account to estimate the dependent variable), we used correlation analysis and regression analysis. Intercorrelations were calculated with the Pearson correlation coefficient, and the predictors of depression were determined using stepwise multiple regression analysis (step by step). The variables were entered into the model successively, every step testing already existing variables in the model for removing them.

Results

BDI-II mean score was 14.3 with a standard deviation of 9.54. For STAXI-II, we obtained statistically significant differences between patients and the control group for anger-state ($p < 0.05$) and anger-trait ($p < 0.05$).

BDI-II score was significantly correlated with anger-state ($r = .489$, $p < 0.05$), with anger-trait ($r = .487$, $p < 0.05$), avoidant oriented coping ($r = .507$; $p < 0.05$), increased levels of irrational beliefs ($r = 0.474$; $p < 0.05$). We obtained no statistically significant correlations between BDI scores and the duration of the disorder ($r = -0.097$) and between BDI scores and the intensity of pain ($r = 117$).

The first model in which we introduced the demographic factors did not explain a significant proportion of the variance in depressive symptoms, R square = .049, $F(2, 63) = 1.617$, F change = 0.207 sig. The same happened in the case of model 2, where we have included extra variables related to IBS symptoms (duration of the disease, the pain felt in the last month): R square = .067, $F(2, 61) = .582$, sig F change = .562. Model 3 also included psychological factors. The results indicated that psychological factors brought about a significant increase in the explained variance: R square = .597, $F(6, 55) = 12.056$. It was observed that the variables that had

a significant contribution to explaining depressive symptoms were anger as state (Beta = .274, t (df = 59) = 2.757, sig = .008) and avoidant oriented coping (Beta = .444, t (df = 59) = 4.08, sig <0.001). Also note that age has become a significant predictor (boundary) in model 3, when we considered all variables (Beta = -.209, t (df = 59) = -2.018, sig = 0.49).

General conclusions:

1. The psychiatric comorbidity rate was 65.7%.
2. Of the psychiatric comorbidities, the most frequent were anxiety disorders (28.6%), followed by depressive disorders (25.7%).
3. Of the anxiety disorders, the most frequent were panic disorder (15.8%) and generalized anxiety disorder (11.4%).
4. The frequency of disorders is higher than expected in the general population for any mental disorder as well as for anxiety disorders or mood disorders.
5. Patients with IBS report lower levels of health-related quality of life in all domains of functioning compared to healthy subjects.
6. Patients with IBS have higher rates of problem-oriented coping strategies as well as avoidant coping.
7. Healthy subjects have used positive reframing and acceptance more frequently compared to patients with IBS.
8. The most frequently used coping strategies by patients with IBS were active coping, venting, self-distraction, the use of instrumental support, substance use and religion ($p=0.002$). The results suggest that the use of maladaptive coping strategies is correlated with lower levels of health-related quality of life.
9. Patients with IBS are statistically significantly different from healthy subjects with regard to their global irrational cognition score.
10. The mediation analysis revealed that IBS symptoms have an impact on HRQOL (both the physical and the mental health components), both through avoidance-oriented coping strategies and through irrational beliefs.
11. The following factors were identified as independent predictors of assignment to the patient group: more frequent use of active coping strategies and avoidance-oriented coping strategies, and a higher level of irrational cognitions.
12. The psychological factors constitute variables that explain the assignment to the patient or the control group.
13. The use of dysfunctional coping mechanisms (avoidance-oriented coping) constitutes a considerable risk factor for depression in IBS patients.
14. The higher levels of fury as state and trait can translate into higher vulnerability for depression.
15. Younger age is a predictor for the onset of depression in IBS patients.
16. Depression among IBS patients was found to be associated with psychological factors rather than with disease-related factors (disease duration and perceived levels of pain).
17. The therapeutic approach should include components aimed at IBS patients with the goal of helping them develop adaptive coping mechanisms and decrease their levels of irrational cognitions, as these are factors that were found to have an important role in health-related quality of life.