

SIBO – farmakoterapia, terapie wspomagające i wpływ chorób współistniejących

SIBO – pharmacotherapy, supportive therapies, and the impact of comorbidities

**Marta Świder¹, Karolina Pawlak¹, Anna Zielonka¹, Zofia Grudzień¹,
Julia Chmielewska¹, Danuta Szkutnik-Fiedler²**

¹ Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Streszczenie

Artykuł przedstawia aktualne strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *Small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) oraz omawia rolę schorzeń współistniejących, wpływających na skuteczność leczenia i ryzyko nawrotów SIBO. Standardowa terapia SIBO opiera się na zastosowaniu ryfaksyminy, a w postaci metanowej tego schorzenia (ang. *intestinal methanogen overgrowth*, IMO) również metronidazolu i neomycyny. W leczeniu wspomagającym lub alternatywnym stosuje się preparaty ziołowe (czosnek, oregano, berberyna), które wykazują działanie przeciwdrobnoustrojowe i wspierają barierę jelitową. Probiotyki odgrywają ważną rolę w profilaktyce powikłań po antybiotykoterapii, choć w ostrej fazie mogą nasilać niekorzystne objawy SIBO. SIBO często współistnieje z cukrzycą, niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), niewydolnością serca, zespołem jelita nadwrażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS), czy mukowiscydozą. Zaburzenia mikrobioty i tolerancji immunologicznej odgrywają kluczową rolę patofizjologii SIBO. Skuteczne leczenie SIBO wymaga indywidualnego, holistycznego podejścia, obejmującego: antybiotyki, dietę pozbawioną (lub zawierającą zminimalizowaną zawartość) pokarmów zawierających fermentujące oligo- di- i monosacharydy oraz poliole (ang. *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*, FODMAP), probiotyki i zmianę stylu życia. Artykuł podkreśla znaczenie interdyscyplinarnego podejścia w terapii tej złożonej jednostki chorobowej. (*Farm Współ* 2025; 18: 239-249) doi: 10.53139/FW.20251830

Słowa kluczowe: przerost bakteryjny jelita cienkiego (SIBO), antybiotykoterapia, terapie ziołowe, probiotyki, choroby współistniejące

Abstract

The article presents current therapeutic strategies used in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and discusses the role of comorbidities affecting treatment efficacy and the risk of SIBO recurrence. Standard SIBO therapy involves the use of rifaximin and, in cases of methane-producing SIBO (IMO), metronidazole and neomycin. Herbal preparations containing garlic, oregano and berberine are used as adjunctive or alternative treatments due to their antimicrobial properties and ability to support the intestinal barrier. Although probiotics may exacerbate symptoms in the acute phase, they play an important role after antibiotic therapy. SIBO often coexists with diabetes, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), heart failure, irritable bowel syndrome (IBS) and cystic fibrosis. Microbiota and immune tolerance disorders play a key role in its pathophysiology. Effective treatment requires a holistic, individualised approach including antibiotics, a diet containing minimal amounts of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs), probiotics and lifestyle

changes. The article emphasises the importance of an interdisciplinary approach in treating this complex disease. (*Farm Współ* 2025; 18: 239-249) doi: 10.53139/FW.20251830

Keywords: *small intestine bacterial overgrowth (SIBO), antibiotic therapy, herbal therapies, probiotics, comorbidities*

Wstęp

Zespołowi rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) bardzo często towarzyszą różne objawy żołądkowo-jelitowe, m.in. wzdęcia, nudności, ból, biegunka, zaburzenia wchłaniania i nietolerancja pokarmowa [1]. Wynikają one głównie z kontaktu bakterii z fermentującymi węglowodanami obecnymi w diecie. Występowanie niespecyficznych objawów SIBO, które dodatkowo mogą nakładać się z innymi schorzeniami żołądkowo-jelitowymi, takimi jak np. nieswoiste zapalenie jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD), zespół jelita nadwrażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS), czy celiakia, znacznie utrudnia diagnostykę i leczenie tego schorzenia [2,3].

Przy SIBO mogą również pojawić się objawy pozajelitowe, takie jak: osłabienie, bóle głowy oraz powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, endokrynologiczne, neurologiczne, nefrologiczne, tkanki łącznej lub dermatologiczne. Dodatkowo, SIBO może wiązać się z zaburzeniami wchłaniania niektórych składników odżywczych, takich jak witamina B12 oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [2].

Diagnostyka SIBO rozwinęła się od inwazyjnych hodowli aspiracyjnych odcinka jelita czczego do nieinwazyjnych testów oddechowych, dzięki czemu możliwe jest wcześniejsze wykrycie SIBO i rozpoczęcie leczenia. W terapii SIBO stosuje się głównie antybiotykoterapię, jednak nie zawsze przynosi ona pożądane efekty, więc wdrażane są alternatywne terapie wykorzystujące probiotyki, glutaminę, błonnik prebiotyczny oraz suplementy ziołowe, które stały się obiecującym uzupełnieniem leczenia antybiotykami. Ważną rolę w terapii SIBO pełni także dieta FODMAP (ang. *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*), która poprawia jakość życia pacjentów z tym schorzeniem [4].

Antybiotyki i alternatywne produkty lecznicze stosowane w SIBO

Ryfaksymina

Antybiotyk należący do grupy ryfamycyn, który działa poprzez blokowanie polimerazy RNA bakterii,

co w konsekwencji powoduje zahamowanie syntezy białek i RNA bakterii. Ryfaksymina działa miejscowo, a ze względu na bardzo małe wchłanianie z przewodu pokarmowego, nie jest stosowana do leczenia zakażeń ogólnoustrojowych. Ryfaksymina przywraca i utrzymuje prawidłową równowagę mikrobioty jelitowej, tworząc stan zwany eubiozą. Z tego powodu nazywana jest eubiotykiem. Ma szerokie spektrum działania przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, Gram-ujemnym, tlenowym i beztlenowym, które wywołują infekcje jelitowe [5]. W badaniu z udziałem 20. pacjentów z SIBO (16 kobiet i 4 mężczyzn w wieku od 19 do 85 lat), wykazano, że ryfaksymina w dawce 1200 mg/dobę jest bardziej skuteczna w eradykacji bakterii jelitowych w SIBO w porównaniu do dawek 600-800 mg/dobę, stosowanych przez 7 dni. Stosowanie ryfaksyminy 1200 mg/dobę spowodowało zmniejszenie objawów SIBO o 52%. U pacjentów, u których nie uzyskano efektów po zastosowaniu ryfaksyminy w dawce dobowej 1200 mg, po jej zwiększeniu do 2400 mg/dobę, odnotowano zmniejszenie objawów w podobnym stopniu (53%) [6].

Ponadto, badanie Pimentela i wsp. [7] wskazuje na to, że ryfaksymina stosowana w dawce 550 mg trzy razy na dobę przez dwa tygodnie przynosi trwałą poprawę objawów IBS, utrzymującą się nawet do 10 tygodni po zakończeniu terapii [7].

Metronidazol

Metronidazol to antybiotyk o działaniu przeciwbakteryjnym, jest szczególnie skuteczny wobec bakterii beztlenowych, takich jak: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*.

Ze względu na te właściwości jest wykorzystywany w leczeniu SIBO, zwłaszcza w przypadkach, gdy dostęp do innych leków jest ograniczony. Przeprowadzono badanie kliniczne prze Laruritano i wsp. (2009), podczas którego porównano skuteczność metronidazolu (750 g/dobę przez 7 dni) z ryfaksyminą (1200 mg/dobę przez 7 dni) u pacjentów z rozpoznanym SIBO. Stwierdzono, że poprawa wyniku testu oddechowego była widoczna u 43,7% pacjentów przyjmujących metronidazol. Natomiast u pacjentów leczonych

ryfaksymina, odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę wynosił 63,4%. Dodatkowo, stosowanie metronidazolu było powiązane z częstszymi działaniami niepożądanymi, w tym zmianą smaku, bólem brzucha i biegunkami [8]. W badaniu Tahana i wsp. (2013), próbowano ocenić skuteczność metronidazolu w połączeniu z trimetoprimem-sulfametoksazolem u dzieci z SIBO. Wyniki badania po 14 dniach wykazały u 95% brak objawów SIBO, potwierdzonych ujemnym testem wodorowym [9].

Neomycyna

Neomycyna to antybiotyk z grupy aminoglikozydów, stosowana jest w leczeniu SIBO, a szczególnie w przypadkach jego formy metanowej, tzw. IMO (ang. *intestinal methanogen overgrowth*). Często stosowana jest z ryfaksymina, gdyż taka terapia skojarzona wykazuje większą skuteczność w redukcji objawów w porównaniu do monoterapii [10].

Przeprowadzono badanie retrospektywne, w którym oceniono skuteczność trzech schematów antybiotykoterapii u osób z IMO. Pierwszy schemat leczenia obejmował przyjmowanie neomycyny w monoterapii w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 10 dni, drugą opcją było przyjmowanie ryfaksyminy w dawce 400 mg trzy razy w ciągu dnia przez 10 dni, ostatnia grupa pacjentów przyjmowała kombinację obu tych leków przez 10 dni. Odnotowano, iż 85% pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną wykazywało poprawę kliniczną, w porównaniu do 63% przyjmujących wyłącznie neomycynę i 56% otrzymujących ryfaksyminę. Zmniejszenie wydychanego metanu w teście oddechowym nastąpiło u 87% pacjentów, stosujących kombinację dwóch antybiotyków w porównaniu do 33% pacjentów otrzymujących neomycynę i 28% chorych przyjmujących tylko ryfaksyminę. Wyniki badania sugerują, że połączenie obu tych leków jest bardziej efektywne w leczeniu pacjentów z SIBO/IMO niż stosowanie monoterapii [10].

Leki zmieniające mikroflorę jelitową

Mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w utrzymaniu równowagi metabolicznej, neurologicznej i odpornościowej gospodarza. Wiele powszechnie stosowanych leków ma wpływ na skład mikrobioty jelitowej. Wśród nich możemy wyróżnić leki mające pozytywny wpływ na skład naszej mikrobioty jelitowej oraz te, które powodują dysbiozę w naszych jelitach.

Leki mające wpływ pozytywny

- ryfaksymina – niewchłaniany eubiotyk o działaniu miejscowym, który selektywnie eliminuje bakterie w jelicie cienkim, nie zaburzając przy tym znacząco mikrobioty w okrężnicy [10],
- probiotyki – szczepy bakterii korzystnie wpływających na mikroflorę gospodarza, ich zadaniem jest wsparcie po leczeniu oraz łagodzenie objawów jelitowych [11],
- prebiotyki – do tej grupy zaliczamy arabino-galakтан czy błonnik rozpuszczalny, które są stosowane po zakończeniu antybiotykoterapii, gdyż wtedy ryzyko fermentacji w jelicie jest najmniejsze [11],
- prokinetyki (prukalopryd, erytromycyna, trimebutyna) – ważny element w profilaktyce nawrotów SIBO, substancje uważane za prokinetyki poprawiają motorykę jelita cienkiego, wspierają fizjologiczną ewakuację bakterii i zapobiegają ich rozrostowi, mogą nawet 4-krotnie opóźnić nawrót SIBO [12].

Leki o niekorzystnym wpływie:

- IPP (inhibitory pompy protonowej) – długotrwałe stosowanie leków z tej grupy powoduje wzrost pH w żołądku, co w konsekwencji osłabia barierę antybakteryjną i może sprzyjać kolonizacji i namnażaniu patogennych drobnoustrojów [13],
- antybiotyki (np. cefalosporyny, klindamycyna, fluorochinolony) – posiadające szerokie spektrum działania, przez co doprowadzają do zmniejszenia liczby bakterii korzystnych dla naszego organizmu, dodatkowo klindamycyna znana jest z wysokiego ryzyka infekcji *Clostridioides difficile* w czasie antybiotykoterapii [14],
- bisakodyl, laktuloza – leki przeczyszczające z reguły mają niekorzystny wpływ na mikroflorę, choć laktuloza działa jako prebiotyk, u osób z SIBO może nasilać fermentację bakteryjną, a to w konsekwencji spowoduje wzrost produkcji gazów, uczucia wzdęcia i pogorszenie dolegliwości żołądkowo-jelitowych [15],
- opioidy (tramadol, kodeina) – powodują zwolnienie perystaltyki jelit, mogą doprowadzić do zalegania treści jelitowej i rozrostu bakterii, sprzyjając rozwojowi SIBO [16],
- metformina – niektóre badania wykazały, że może mieć ona znaczny wpływ na pogorszenie się

objawów jelitowych u pacjentów z SIBO, co może wynikać ze zmiany składu mikrobioty jelitowej [17].

Terapia z wykorzystaniem „naturalnych antybiotyków”

Z uwagi na ograniczenia i niedoskonałości tradycyjnej antybiotykoterapii, trwają intensywne poszukiwania alternatywnych strategii terapeutycznych, w oparciu o zastosowanie roślin leczniczych. Potencjalna ich skuteczność wynika z naturalnych właściwości przeciwdrobnoustrojowych, które wykazują liczne surowce roślinne takie jak np: czosnek, oregano, berberyna, tymianek, imbir [18].

Fitobiotyki wykazują działanie przeciwdrobnoustrojowe poprzez mechanizmy obejmujące:

- hamowanie wzrostu bakterii patogennych poprzez zakłócenie funkcji błon komórkowych, syntezy białek lub kwasów nukleinowych bakterii,
- działanie przeciwzapalne poprzez redukcje stanów zapalnych w jelicie cienkim, co korzystnie może wpłynąć na zgłodzenie objawów SIBO,
- modulację mikrobioty jelitowej, wspieranie wzrostu bakterii wywierających korzystne działanie na organizm i hamowanie rozwoju patogennych drobnoustrojów [19].

Przeprowadzono badanie, podczas którego porównano skuteczność terapii ziołowej z klasyczną terapią antybiotykiem- ryfaksyminą w leczeniu SIBO przy użyciu testu oddechowego z laktulozą (ang. *Lactulose Breath Test*, LBT) [20]. W badaniu uczestniczyło 104 pacjentów, którzy zostali poddani 4-tygodniowej terapii jednym z dwóch schematów: ryfaksyminą (1200 mg/dobę) lub preparaty ziołowe, tj. zestawy Candibactin-AR i Candibactin-BR (Metagenics) oraz Dysbiocide i FC Cidal (Biotics Research). Zawierały one m.in. berberynę, olejek z oregano, olejek z tymianku czerwonego, piołun, liść oliwki europejskiej, szalwię lekarską, melisę, *tinospora cordifolia*, korzeń lukrecji chińskiej, rabarbar chiński i inne ekstrakty roślinne o udokumentowanym działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Wykazano, że 46% pacjentów stosujących terapię ziołową uzyskało negatywny wynik testu LBT po zakończeniu leczenia, w porównaniu z 34% w grupie ryfaksyminy, co wskazuje na porównywalną skuteczność obu schematów terapii. Co istotne, u pacjentów opornych na ryfaksyminę (n=14), zastosowanie

terapii ziołowej doprowadziło do normalizacji testu LBT w 57,1% przypadków, co było porównywalne z potrójną antybiotykoterapią (klindamycyna, metronidazol, neomycyna), której skuteczność wyniosła 60%. Podsumowując, wyniki badania sugerują, że terapia ziołowa może stanowić bezpieczną i skuteczną alternatywę dla ryfaksyminy w leczeniu SIBO [20].

Czosnek (allicyna)

Allicyna to aktywny związek powstający z alliny w czosnku (*Allium sativum*), wykazuje silne działanie przeciwdrobnoustrojowe oraz korzystnie wpływa na mikroflorę jelitową.

Badanie opublikowane w Nature Communications wykazało, że suplementacja allicyną spowodowała zmniejszenie poziomu tlenku trimetyloaminy (ang. *Trimethylamine N-oxide*, TMAO) i wzrost korzystnych bakterii takich jak *F. prausnitzii* zarówno u ludzi jak w modelu mysim [21].

Dodatkowo, inne badania na modelach zwierzęcych wykazały, że związek ten sprzyja namnażaniu bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, poprawia parametry metaboliczne oraz ma udział w redukcji stanów zapalnych w jelicie [22,23].

Ponadto, allicyna wykazuje także działanie ochronne na barierę jelitową poprzez regulację szlaku TLR4-NF- κ B [23].

Allicyna jako związek o wielokierunkowym działaniu może wspierać leczenie SIBO, nie tylko jako środek przeciwdrobnoustrojowy, ale również może pozytywnie wpływać na modulację mikrobioty i funkcji bariery jelitowej [24].

Oregano

Olejek z oregano (*Origanum vulgare*) zawiera aktywne fitosubstancje, takie jak karwakrol i tymol, które odpowiadają za jego działanie przeciwdrobnoustrojowe wobec bakterii jelitowych i grzybów, co czyni go skutecznym wsparciem w leczeniu SIBO.

Dodatkowo, olej z oregano ma inne korzystne właściwości, takie jak indukowanie apoptozy w ludzkich komórkach raka okrężnicy (caco-2), co potwierdza jego specjalistyczne działanie w chorobach jelit [25].

Warto również zaznaczyć, że olejek ten wspomaga barierę jelitową poprzez wzrost produkcji śluzu oraz stymuluje ekspresję białek ścisłych połączeń (np. ZO-1), a także obniża poziom cytokin zapalnych takich jak TNF- α i IL-1 β , co prowadzi do redukcji odczynu zapalnego [26,27].

Berberyna

Beberyna to naturalny alkaloid izochinolinowy pozyskiwany z roślin takich jak berberys zwyczajny (*Beberis vulgaris*). Związek ten wykazuje silne właściwości przeciwdrobnoustrojowe oraz modulujące mikrobiotę jelitową.

W badaniu BRIEF-SIBO (2023) u pacjentów z SIBO oceniano skuteczność berberyny w porównaniu ze standardową terapią ryfaksyminą. Pacjentów podzielono na dwie grupy, w każdej z nich pacjenci przyjmowali tylko jeden preparat w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez 2 tygodnie, a całkowity czas badania wynosił 6 tygodni. Wstępne wyniki wskazują na korzystne działanie berberyny w terapii SIBO, co potwierdzają wyniki testów oddechowych oraz poprawa samopoczucia pacjentów [28]. Wykazano również, że berberyna może wpływać pozytywnie na skład korzystnych bakterii jelitowych: *Lactobacillus* i *Akkermansia* [29].

Rola probiotyków w leczeniu SIBO

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiedniej ilości przynoszą korzyść zdrowotną pacjentowi. Ich rola w leczeniu SIBO jest wielopłaszczyznowa i zależy zarówno od fazy leczenia, jak i indywidualnej reakcji pacjenta na konkretny szczep mikroorganizmów. Celowana terapia probiotykiem może przyczynić się do ograniczenia rozrostu patologicznej mikrobioty poprzez konkurencję miejsca adhezji i składniki odżywcze [30].

Ten mechanizm zapobiega translokacji bakterii z jelit do krwiobiegu [18].

Dodatkowo, należy pamiętać, że szczepy probiotyczne zdolne są do syntezy enzymów trawiennych (amylazy, lipazy, proteazy, pektynazy i endoglukanazy) oraz witamin A, B, PP, E, C, K i innych endogennych substancji, takich jak chociażby histamina [31].

Również korzystny wpływ będzie miała produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i innych metabolitów mających działanie przeciwdrobnoustrojowe [30]. Udowodniono, że probiotyki zmniejszają stężenie endotoksyn bakteryjnych w osoczu, a także hamują kolonizację jelita przez bakterie chorobotwórcze [18].

Probiotyki a zmniejszenie objawów SIBO

Z dostępnych danych w literaturze wynika, że probiotyki mogą być skuteczne w zmniejszaniu objawów SIBO, a konkretnie takich jak: bóle brzucha, czy

wzdęcia [30]. Metaanaliza przeprowadzona przez Zhong i wsp. (2020) obejmująca 18 badań klinicznych, wskazuje na potencjalną skuteczność szczepów z rodzaju *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. casei*), *Bifidobacterium* (*B. infantis*) oraz drożdży zaliczanych do gatunku probiotycznego *Saccharomyces boulardii*. Spośród probiotyków wykazujących największe bezpieczeństwo i skuteczność w kontekście terapii SIBO wykazują *Lactobacillus plantarum* 299v, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 oraz *Bifidobacterium infantis* 35624. Szczepy te są lepiej tolerowane, a ich działanie obejmuje zarówno poprawę motoryki jelit, jak i redukcję objawów procesów zapalnych [30].

Tabela I. Właściwości wybranych szczepów bakterii [34]

Table I. Properties of selected bacterial strains [34]

Nazwa szczepu	Właściwości
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Zmniejszenie produkcji gazów, redukcja bóli brzucha
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Redukcja biegunek, dobra tolerancja przez organizm
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Wsparcie motoryki jelit
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Działanie przeciwzapalne

Skuteczność probiotyków po leczeniu antybiotykowym u pacjentów z SIBO

Badanie kliniczne Zhong i wsp. (2020) wykazało, że szczególnie korzystne efekty obserwuje się wówczas, gdy probiotyki stosowane są po zakończeniu antybiotykoterapii, a nie równolegle z nią. Wyniki te wskazują na to, że okres odbudowy mikrobioty po eradykacji bakterii jest kluczowym momentem dla efektywnego działania probiotyków [30]. Natomiast w innym badaniu udowodniono, że pacjenci przyjmujący jednocześnie ryfaksyminę i probiotyk zawierający szczep *Lactobacillus casei* osiągali lepszy efekt terapeutyczny niż pacjenci przyjmujący wyłącznie antybiotykoterapię [32].

Ponadto ciekawy wynik prezentuje badanie z 2018 [33], które wskazuje, iż podawanie probiotyków pacjentom, u których zdiagnozowano SIBO prowadziło do nasilenia objawów takich jak bóle brzucha, wzdęcia czy tak zwana „mgła mózgowa” [33].

Aby potwierdzić tą niekorzystną korelację, zaproponowano pacjentom odstawienie probiotyków w czasie antybiotykoterapii. Skutkiem tego działania było całkowite ustąpienie objawów neurologicznych u 85%

chorych, a także znaczne zmniejszenie dolegliwości ze strony układu pokarmowego (70% badanych) [33,34].

Należy zaznaczyć, że nie u wszystkich pacjentów terapia probiotykami będzie dobrze tolerowana. W aktywnej fazie SIBO (dominującej fermentacji bakteryjnej), podanie probiotyków bakteryjnych może doprowadzić do nasilenia objawów, co jest wynikiem aktywności metabolicznej mikroorganizmów i produkcją przez nie gazów [30]. Dlatego zaleca się ostrożność i obserwację objawów w trakcie leczenia probiotykami w ostrej fazie SIBO oraz zaleca się unikanie zażywania dodatkowych preparatów zawierających dodatki prebiotyczne takie jak: inulina, fruktooligosacharydy, które mogą nasilać fermentację i powodować zaostrzenie dolegliwości żołądkowo-jelitowych [30].

SIBO w poszczególnych grupach pacjentów

Niektóre schorzenia mogą przyczyniać się do rozwoju SIBO, ale również SIBO może komplikować przebieg wielu chorób współistniejących i wpływać na rozwój ich objawów [35]. Liczne badania wskazują na korelację między SIBO a schorzeniami układu pokarmowego, sercowo-naczyniowymi, endokrynologicznymi, neurologicznymi, nefrologicznymi, tkanki łącznej lub dermatologicznymi [36]. W niektórych chorobach, takich jak marskość wątroby lub autonomiczna polineuropatia cukrzycowa, motoryka jelit może być poważnie zaburzona. Także w przypadku ciężkiego zapalenia trzustki, czy mukowiscydozy funkcja tra-

wienna jelit może być silnie upośledzona. Schorzenia te prowadzą do zwiększonej ilości składników odżywczych, dostępnych dla bakterii zasiedlających jelito cienkie, a w konsekwencji do ich nadmiernego rozrostu. Z kolei, nadmierna ilość bakterii jelitowych w SIBO może prowadzić do zakłócenia metabolizmu lipidów i węglowodanów, co w konsekwencji może pogarszać przebieg cukrzycy, czy niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Dodatkowo, migracja bakterii i uogólniony stan zapalny towarzyszące SIBO mogą nasilać nadciśnienie wrotne w marskości wątroby [35].

SIBO a cukrzyca

Wykazano, że ryzyko występowania SIBO u pacjentów z cukrzycą jest 2,91 razy wyższe niż u pacjentów bez cukrzycy. Głównymi powikłaniami cukrzycy są neuropatia autonomiczna i hiperglikemia, mogące powodować zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, co zwiększa ryzyko wystąpienia SIBO. Odnotowano, iż u osób chorujących na cukrzycę i z objawami neuropatii autonomicznej SIBO występowało znacznie częściej w porównaniu do osób bez neuropatii. Dodatkowo, osoby chorujące na cukrzycę typu 2 oraz SIBO miały istotnie wyższy poziom cytokin i stresu oksydacyjnego niż pacjenci z ujemnym wynikiem badania na SIBO.

Z kolei wpływ SIBO na cukrzycę potwierdziło badanie, w którym osoby chorujące na cukrzycę typu 2 i SIBO wykazały gorszą kontrolę glikemii i niższy poziom wydzielania insuliny niż pacjenci bez SIBO [37]. Wyniki te mogą sugerować, że SIBO ma istotny wpływ na komórki β trzustki, jednak mechanizm ten nie został wyjaśniony, istnieją jedynie hipotezy mogące tłumaczyć ten proces [36].

Możliwy wpływ nieprawidłowej mikrobioty na rozwój cukrzycy

- Dysbioza jelitowa może upośledzać odpowiedź immunologiczną organizmu poprzez indukowanie uszkodzenia komórek β trzustki.
- Zaburzona homeostaza w jelitach oraz obecność różnych antygenów bakteryjnych wpływają na wzrost przepuszczalności i sprzyjają niszczeniu komórek trzustki.
- Uwalnianie toksyn bakteryjnych przez liczne bakterie jelita cienkiego powoduje wzrost stężenia cytokin niszczących receptory insuliny w tkance docelowej [36].

Tabela II. Częstość występowania SIBO z wybranymi chorobami [35,36]

Table II. Prevalence of SIBO with selected diseases [35,36]

Choroba	Częstość występowania SIBO (%)
Cukrzyca	29
Marskość wątroby	40,8
Rak wątrobowokomórkowy	71,8
Stłuszczenie wątroby związane z metabolizmem	35
Pierwotne zapalenie dróg żółciowych	32,8
Niewydolność serca	41,7-45,0
Chirurgia bariatryczna	37,0-73,4
Zaparcia czynnościowe	78
Mukowiscydoza	31,6-40,0

SIBO u pacjentów z NAFLD

NAFLD jest przewlekłą chorobą wątroby, która związana jest z patologicznym gromadzeniem się lipidów wewnątrz hepatocytów. Wyniki badań wskazują, iż u osób chorujących na NAFLD częściej występuje SIBO, co wiąże się z ciężkością stłuszczenia i stanu zapalnego wątroby. Ponadto, badania wykonane na modelu mysim, a następnie ludzkim, wykazały, że dysbioza i utrata integralności bariery jelitowej sprzyjają powstawaniu NAFLD przy diecie bogatej w tłuszcze nasycone, fruktozę i cholesterol. Zależność ta wynika z zakłóceń funkcjonowania osi jelitowo-wątrobowej, gdyż szeroka gama metabolitów bakteryjnych poprzez barierę jelitową dociera do wątroby z krążeniem wrotnym, a z kolei substancje pochodzące z wątroby, takie jak prozapalne cytokiny, kwasy żółciowe i hormony docierają do jelit wraz z żółcią, wpływając tym samym na mikrobiom jelitowy [38].

SIBO a niewydolność serca

Wcześniej wspomniane zakłócenie bariery jelitowej, translokacja endotoksyn i stan zapalny towarzyszące SIBO przyczyniają się również do rozwoju niewydolności serca, chociaż mechanizm patofizjologiczny tego zjawiska pozostaje niejasny, a przewlekły stan zapalny może być tylko jedną z wielu składowych tego procesu [39]. Dodatkowo, mniejsza wydajność mięśnia sercowego może powodować niedokrwienie ściany jelita cienkiego, a w konsekwencji większą przepuszczalność bariery jelitowej i dysfunkcje jelit, korelujące z ciężkością, powikłaniami i szybkością postępu niewydolności serca [36]. Wykazano, że częstość występowania SIBO u pacjentów z niewydolnością serca jest częsta. Dodatkowo, SIBO wiąże się z większym ryzykiem ponownej hospitalizacji oraz większą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [35,39].

SIBO a operacje jamy brzusznej

Operacje jamy brzusznej mogą prowadzić do zaburzeń w strukturze i motoryce przewodu pokarmowego i są zaliczane do czynników ryzyka rozrostu bakterii jelitowych. Odnotowano, iż u 80% osób po operacjach bariatrycznych pojawiały się objawy SIBO, a największy odsetek występował u pacjentów, u których przeprowadzono pomostowanie żołądkowe metodą Roux-en-Y [35,40].

SIBO u dzieci

Obecne dane dotyczące epidemiologii SIBO u dzieci są ograniczone ze względu na brak kontroli, zmienność w metodologii badań, stosowanie różnych punktów odcięcia diagnostycznego oraz małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniach [41].

Jednym z schorzeń u dzieci, predysponujących do wystąpienia SIBO jest zespół krótkiego jelita (ang. *Short Bowel Syndrome*, SBS). Wiąże się on ze złym wchłanianiem, wynikającym z wrodzonych wad rozwojowych lub znaczącej resekcji jelita cienkiego. Operacyjna resekcja jelita skutkuje poszerzeniem pozostałej części jelita cienkiego oraz słabą motoryką jelit i nieefektywnym wchłanianiem substancji odżywczych ze światła jelita, które sprzyja rozwojowi SIBO [42]. Dodatkowo, częste stosowanie antybiotyków oraz leków zobojętniających w SBS również może przyczynić się do rozwoju SIBO [47].

Czynnikiem, który również może korelować z obecnością SIBO jest IBS. Wyróżnia się 3 podtypy IBS: IBS z zaparciami (ang. *Irritable Bowel Syndrome with Constipation*, IBS-C), IBS z biegunką (ang. *Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea*, IBS-D), IBS z mieszkanką zaparć i biegunki (ang. *Irritable Bowel Syndrome Mixed type* IBS-M). Badania przeprowadzone na populacji pediatrycznej wykazały zwiększoną częstość występowania SIBO u pacjentów z IBS, która wahała się w zakresie od 14,3% do 91%, ze względu na zastosowanie różnych metod diagnostycznych [43]. Badanie przeprowadzone w grupie 87 dzieci wykazało, że poziom wodoru oraz metanu w teście oddechowym z laktulozą nie różnił się w zależności od podtypu IBS, ale wyższa produkcja metanu była związana ze wzrostem czasu pasażu jelitowego i zmniejszeniem częstości wypróżnień [44]. Z kolei badanie wykonane u 43 pacjentów pediatrycznych ze stwierdzonym IBS w porównaniu do grupy kontrolnej (n=56) wskazywało na większą częstotliwość występowania nieprawidłowych wyników testów oddechowych z laktulozą/metanem u osób z IBS. Jednak w tym badaniu nie stwierdzono związku między produkcją metanu, a czasem pasażu jelitowego [45]. Natomiast w badaniu z 2022 roku, przeprowadzonym z udziałem 54 dzieci z IBS, stwierdzono niewielką zależność między zwiększoną produkcją wodoru w testach oddechowych, a występowaniem nudności i biegunki [46].

Następnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na występowanie SIBO są nieodpowiednie społeczno-ekonomiczne warunki życia małoletnich. Około 75%

dzieci, żyjących w niehigienicznych warunkach cierpi na dysfunkcję jelitową, spowodowaną czynnikami środowiskowymi, mogącą prowadzić do zahamowania wzrostu. Badania przeprowadzone w Afryce na grupie 1000 osób poniżej 18. roku życia, u których odnotowano zahamowanie wzrostu, potwierdziły obecność SIBO (na podstawie analizy aspiratów z dwunastnicy) u ponad 80%[47].

SIBO i IBS a układ immunologiczny

W jelicie cienkim układ odpornościowy odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy antygenów obecnych w świetle jelita, wykorzystując mechanizm zwany tolerancją doustną [48]. Proces ten przebiega we współpracy z warstwą śluzu pokrywającą błonę śluzową jelita, co umożliwia bliższy kontakt bakterii komensalnych z komórkami nabłonka jelitowego [49]. Dzięki temu komórki prezentujące antygen mogą efektywnie pobierać próbki antygenów.

W procesie tolerancji doustnej uczestniczą m.in. komórki T regulatorowe (Treg) oraz reaktywne limfocyty, które uczą się rozróżniać nieszkodliwe antygeny pokarmowe oraz komensale od rzeczywistych zagrożeń [50]. Głównym celem tego mechanizmu jest zapobieganie nadmiernym reakcjom immunologicznym na powszechnie występujące antygeny pokarmowe i składniki mikrobiomu [50].

Pomimo że większość białek pokarmowych ulega strawieniu przed dotarciem do jelita cienkiego, niektóre zachowują nienaruszone struktury epitopowe, które mogą wchodzić w kontakt z błoną śluzową [51]. W odpowiedzi układ odpornościowy rozwija tolerancję wobec tych konkretnych epitopów. Jednak w przypadku zaburzeń homeostazy tolerancja może zostać zastąpiona przez adaptacyjną nadwrażliwość immunologiczną [52].

Metaanaliza badań nad cytokinami [53] ujawniła zaburzenia równowagi między czynnikiem martwicy nowotworu (TNF) – cytokiną prozapalną, a interleukiną 10 (IL-10) – cytokiną przeciwzapalną, która ogranicza różnicowanie limfocytów T i zapobiega polaryzacji limfocytów Th. Ta dysproporcja jest charakterystyczna dla pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (IBS) [52,54].

Inne badania wskazują na regionalne i podtypowo specyficzne zmiany w liczbie komórek odpornościowych w obrębie jelita grubego pacjentów z IBS. Podkreśla to, że IBS nie jest schorzeniem ograniczonym do jednego regionu jelita [52,55].

Częstym zjawiskiem u pacjentów z IBS jest także wzrost liczby komórek tucznych zarówno w jelicie cienkim, jak i w okrężnicy. Koreluje to z nasileniem objawów takich jak ból brzucha, zmęczenie, nadwrażliwość otrzewnej oraz współistniejąca depresja. Sugeruje to istotną rolę komórek tucznych w patofizjologii IBS oraz w jego komponentach psychicznych [52].

Jedną z hipotez wskazuje, że antygeny pochodzenia pokarmowego lub mikrobiologicznego mogą stymulować odpowiedź typu Th2 [56]. W tym mechanizmie antygeny są prezentowane dziewiczemu limfocytom T przez komórki dendrytyczne, co prowadzi do ich różnicowania do limfocytów Th2. Te z kolei aktywują limfocyty B do produkcji immunoglobuliny E (IgE). Wiązanie IgE z komórkami tucznymi, a następnie kontakt z antygenem, prowadzi do ich degranulacji i uwolnienia mediatorów zapalnych w pobliżu zakończeń nerwowych – co wywołuje objawy kliniczne [52,56].

Nowe badania potwierdzają istnienie miejscowych reakcji immunologicznych w odbytniczo-esowatej części jelita u pacjentów z IBS po podaniu antygenów pokarmowych. Reakcje te charakteryzowały się obrzękiem, produkcją IgE oraz aktywacją komórek tucznych w miejscu kontaktu z antygenem [57]. Choć nieprawdopodobne jest, by nienaruszone białka pokarmowe miały bezpośredni kontakt z błoną śluzową tego odcinka jelita, wyniki te wskazują na możliwą lokalną reakcję immunologiczną w IBS. Utrata tolerancji doustnej na powszechne antygeny może być w tym przypadku konsekwencją nadmiernego nadzoru immunologicznego i prowadzić do trzewnej nadwrażliwości [52,57].

Podsumowanie

W terapii SIBO najbardziej skuteczne jest skojarzone leczenie ryfaksyminą i neomycyną. Alternatywą są preparaty roślinne (czosnek, oregano, berberyna) o działaniu przeciwdrobnoustrojowym i wspierającym barierę jelitową. Probiotyki wspomagają odbudowę mikrobioty po antybiotykoterapii, jednak w ostrej fazie mogą nasilać objawy, kluczowy jest dobór dobrze tolerowanych szczepów. Należy mieć na uwadze fakt, iż niektóre leki (IPP, opioidy, metformina) mogą sprzyjać rozwojowi dysbiozy i SIBO.

Upośledzona tolerancja immunologiczna i aktywacja komórek tucznych również mogą nasilać objawy SIBO.

Ponadto, SIBO często współistnieje z chorobami przewlekłymi, pogarszając ich przebieg poprzez nega-

tywny wpływ na motorykę przewodu pokarmowego, stan zapalny i wzrost przepuszczalności jelit.

Skuteczna terapia SIBO wymaga indywidualnego, holistycznego podejścia z uwzględnieniem odpowiednich leków, diety i wsparcia mikrobiomu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marta Świder

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Rokietnica 3, 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 83 53

💻 martaswider99@gmail.com

Piśmiennictwo/References

- Sellge G, Ockenga J. Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (SIBO) – Therapie, Ernährung, Mikrobiom [Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) – Therapy, nutrition, microbiome]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2024;149(18):1071-9. doi: 10.1055/a-2205-5794.
- Velasco-Aburto S, Llama-Palacios A, Sánchez MC, et al. Nutritional Approach to Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients.* 2025;17(9):1410. doi: 10.3390/nu17091410.
- Silva BCD, Ramos GP, Barros LL, et al. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth: An official position paper from the Brazilian Federation of Gastroenterology. *Arq Gastroenterol.* 2025;62:e24107. doi: 10.1590/S0004-2803.24612024-107.
- Liébana-Castillo AR, Redondo-Cuevas L, Nicolás Á, et al. Should we treat SIBO patients? Impact on quality of life and response to comprehensive treatment: A real-world clinical practice study. *Nutrients.* 2025;17(7):1251. doi: 10.3390/nu17071251.
- Xifaxan 400 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego [Internet]. Apteka – ChPL; 2024. Available from: https://pl.alfasigma.com/wp-content/uploads/2024/08/ChPL-Xifaxan-400_mg.pdf. [data wejścia: 01.05.2025]
- Saadi M, McCallum RW. Rifaximin in irritable bowel syndrome: rationale, evidence and clinical use. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(2):87-105. doi:10.1177/2040622312472008.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22-32. doi:10.1056/NEJMoa1004409.
- Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(2):111-6.
- Tahan S, Melli LCF, Mello CS, et al. Effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole and metronidazole in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in children living in a slum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(3):316-8. doi:10.1097/MPG.0b013e3182952e93.
- Low K, Hwang L, Hua J, et al. A Combination of Rifaximin and Neomycin Is Most Effective in Treating Irritable Bowel Syndrome Patients With Methane on Lactulose Breath Test. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(8):547-50. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90
- Rau S, Gregg A, Yaceczko S, et al. Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders. *Nutrients.* 2024;16(6):778. doi:10.3390/nu16060778.
- Pimentel M, Morales W, Lezcano S, et al. Low-dose nocturnal tegaserod or erythromycin delays symptom recurrence after treatment of irritable bowel syndrome based on presumed bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2009;5(6):435-42.
- Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016;352(6285):565-9. doi:10.1126/science.aad3369.
- Taur Y, Pamer EG. The intestinal microbiota and susceptibility to infection in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(4):332-7. doi:10.1097/QCO.0b013e3283630dd3.
- Sahota SS, Bramley PM, Menzies IS. The fermentation of lactulose by colonic bacteria. *J Gen Microbiol.* 1982;128(2):319-25. doi:10.1099/00221287-128-2-319.
- Coluzzi F, Scerpa MS, Loffredo C, et al. Opioid Use and Gut Dysbiosis in Cancer Pain Patients. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7999. doi:10.3390/ijms25147999.
- Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850-8. doi:10.1038/nm.4345.
- Zadrożna K, Wysokińska O, Małek A, et al. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *J Educ Health Sport.* 2022;12(12):42-8. doi:10.12775/JEHS.2022.12.12.006.
- Khameneh B, Iranshahy M, Soheili V, et al. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:118. doi:10.1186/s13756-019-0559-6.
- Chedid V, Elias RM, DiPalma JA, et al. Herbal therapy is equivalent to rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(3):16-24. doi:10.7453/gahmj.2014.019.
- Panyod S, Wu WK, Chen PC, et al. Atherosclerosis amelioration by allicin in raw garlic through gut microbiota and trimethylamine-N-oxide modulation. *npj Biofilms Microbiomes.* 2022;8(1):4. doi:10.1038/s41522-022-00266-3.

22. Zhang C, He X, Sheng Y, et al. Allicin-induced host-gut microbe interactions improves energy homeostasis. *FASEB J.* 2020;34(8):10682-98. doi:10.1096/fj.202001007R.
23. Sena-Júnior AS, Aidar FJ, Oliveira E Silva AM, Estevam CDS, et al. Whether or not the effects of Curcuma longa supplementation are associated with physical exercises in T1DM and T2DM: a systematic review. *Nutrients.* 2021;13(1):124. doi:10.3390/nu13010124.
24. Yuan Y, Lu L, Bo N, et al. Allicin ameliorates intestinal barrier damage via microbiota-regulated short-chain fatty acids-TLR4/MyD88/NF-κB cascade response in acrylamide-induced rats. *J Agric Food Chem.* 2021;69(43):12837-52. doi:10.1021/acs.jafc.1c05014.
25. Chedid V, Elias RM, DiPalma JA, et al. Herbal therapy is equivalent to rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(3):16-24. doi:10.7453/gahmj.2014.019
26. Sun Z, Shi L, Ge J, et al. Rosemary extract improves egg quality by altering gut barrier function and microbiota in late-laying hens. *J Anim Sci Biotechnol.* 2023;14:112. doi:10.1186/s40104-021-00600-3.
27. Zeng R, Tu Z, Yu B, et al. Oregano essential oil mediated improvements in growth performance, intestinal morphology and tight junction protein expression are associated with modulation of gut microbiota in sheep. *J Anim Sci Biotechnol.* 2021;12:123. doi:10.1186/s40104-021-00600-3.
28. Guo H, Lu S, Zhang J, et al. Berberine and rifaximin effects on small intestinal bacterial overgrowth: Study protocol for an investigator-initiated, double-arm, open-label, randomized clinical trial (BRIEF-SIBO study). *Front Pharmacol.* 2023;14:1121435. doi:10.3389/fphar.2023.1121435.
29. Min M, Nadora D, Chakkalakal M, et al. An Oral Botanical Supplement Improves Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and Facial Redness: Results of an Open-Label Clinical Study. *Nutrients.* 2024;16(18):3149. doi:10.3390/nu16183149.
30. Zhong C, Qu C, Wang B, et al. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(4):300-11. doi:10.1097/MCG.0000000000000814.
31. Bubnov RV, Babenko LP, Lazarenko LM, et al. Specific properties of probiotic strains: relevance and benefits for the host. *EPMA J.* 2018;9(2):205-23. doi:10.1007/s13167-018-0132-z.
32. Rosania R, Giorgio F, Principi M, et al. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(2):169-72. doi:10.2174/15748847113089990048.
33. Rao SSC, Bhagatwala J, Yu S, et al. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):162. doi:10.1038/s41424-018-0030-7.
34. Litwiniuk M, Zaniuk M, Hurkała K, et al. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth: Conventional antibiotic therapy and alternative therapy – probiotics and low FODMAP diet. *J Educ Health Sport.* 2023;41(1):57-69. doi:10.12775/JEHS.2023.41.01.005. (z [31])
35. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol.* 2023;29(22):3400-21. doi: 10.3748/wjg.v29.i22.3400.
36. Sroka N, Rydzewska-Rosolowska A, Kakareko K, et al. Show Me What You Have Inside—The Complex Interaction Between SIBO and Multiple Medical Conditions—A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(1):90. doi: 10.3390/nu15010090.
37. Feng X, Li XQ. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2022;14(2):975-88. doi: 10.18632/aging.203854.
38. Gudan A, Kozłowska-Petriczko K, Wunsch E, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Do We Know in 2023? *Nutrients.* 2023;15(6):1323. doi: 10.3390/nu15061323.
39. Song Y, Liu Y, Qi B, et al. Association of Small Intestinal Bacterial Overgrowth With Heart Failure and Its Prediction for Short-Term Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e015292. doi: 10.1161/JAHA.119.015292.
40. Sabate JM, Coupaye M, Ledoux S, et al. Consequences of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Obese Patients Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017;27:599-605. doi: 10.1007/s11695-016-2305-1.
41. Cho YK, Lee J, Paik CN. Prevalence, risk factors, and treatment of small intestinal bacterial overgrowth in children. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(9):377-83. doi: 10.3345/cep.2022.00969.
42. Caporilli C, Gianni G, Grassi F, et al. An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications. *Nutrients.* 2023;15(10):2341. doi: 10.3390/nu15102341.
43. Mares CR, Săsăran MO, Mărginean CO. The relationship between small intestinal bacterial overgrowth and constipation in children – a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1431660. doi: 10.3389/fcimb.2024.1431660.
44. Chumplitazi BP, Weidler EM, Shulman RJ. Lactulose Breath Test Gas Production in Childhood IBS Is Associated With Intestinal Transit and Bowel Movement Frequency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):541-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000001295.
45. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr.* 2009;155(3):416-20. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.03.033.
46. Peinado Fabregat MI, Gardner RM, Hassan MA, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: Clinical Features and Treatment Response. *JPGN Rep.* 2022;3(2):e185. doi: 10.1097/PG9.0000000000000185.
47. Mareş CR, Săsăran MO, Mărginean CO. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Childhood Malnutrition: A Comprehensive Review of Available Evidence. *Nutrients.* 2024;16(24):4319. doi: 10.3390/nu16244319.
48. Dubois A, Deruytter N, Adams B, et al. Regulation of Th2 responses and allergic inflammation through bystander activation of CD8+ T lymphocytes in early life. *J Immunol.* 2010;185(2):884-91. doi: 10.4049/jimmunol.0903287.

49. Parrish A, Boudaud M, Kuehn A, et al. Intestinal mucus barrier: a missing piece of the puzzle in food allergy. *Trends Mol Med.* 2022;28(1):36-50. doi: 10.1016/j.molmed.2021.10.004.
50. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4.
51. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):576-84. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1116.
52. Burns GL, Talley NJ, Keely S. Immune responses in the irritable bowel syndromes: timeto consider the small intestine. *BMC Med.* 2022;20(1):115. doi: 10.1186/s12916-022-02301-8.
53. Bashashati M, Rezaei N, Shafeyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(7):1036-48. doi: 10.1111/nmo.12358.
54. Couper KN, Blount DG, Riley EM, et al. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008;180(9):5771-7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
55. Bashashati M, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1):e13192. doi: 10.1111/nmo.13192.
56. Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(3):225-35. doi: 10.1038/s41423-019-0210-8.
57. Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, et al. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature.* 2021;590(7844):151-6. doi: 10.1038/s41586-020-03118-2.