

WIĘCKOWSKA-DEROŃ, Marta, LESZCZ, Monika, BIEŃKO, Karolina, BIAŁEK, Justyna, ĆWIK-BŁOTNICKA, Dominika & BORCZYK, Joanna. SIBO - the present knowledge within the kontekst of clinical dependencies and therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;23(1):22-27. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.23.01.002>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43403>
<https://zenodo.org/record/7858382>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 03.04.2023. Revised: 10.04.2023. Accepted: 24.04.2023. Published: 24.04.2023.

SIBO- the present knowledge within the kontekst of clinical dependencies and therapy

SIBO- stan wiedzy o zaburzeniu w kontekście powiązań klinicznych i terapii

Autorzy:

- Marta Więckowska-Deroń, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, <https://orcid.org/0000-0002-7811-8370>
- Monika Leszcz, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Radzynie Podlaskim, <https://orcid.org/0000-0002-2041-5890>
- Karolina Bieńko, Specjalistyczny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, <https://orcid.org/0000-0001-7070-9224>
- Justyna Białek, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, <https://orcid.org/0000-0002-8447-3395>
- Dominika Ćwik-Błotnicka, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, <https://orcid.org/0009-0003-2556-2800>
- Joanna Borczyk, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, <https://orcid.org/0009-0003-5757-6668>

Abstract

Introduction: The gut microbiome is an integral part of the body, and the eubiosis conditio significantly influences homeostasis. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is connected with an increased number of bacteria, it causes gastrointestinal symptoms. The main symptoms are abdominal pain, bloating and diarrhea. SIBO correlates with the occurrence of other chronic diseases. The basis of treatment are antibiotics. There are also scientific reports on supplementing pharmacological therapy with dietary management.

Objective: The purpose of this paper is to review the current knowledge on the bacterial overgrowth of the small intestine. Particular attention took notice of to the relationship between SIBO and other chronic diseases as well as potential and applied treatments.

Material and methods: The review includes publications published in 2020-2023 and certain works published earlier, in the years 2008-2017. Data were collected using PubMed, ScienceDirect i Google Scholar.

Results: Small intestinal bacterial overgrowth is heterogeneous disorder. Its symptoms are nonspecific. SIBO is related to several different diseases and corresponds with them. Empirical treatment consists in administration of antibiotics. Supplementing therapy with alternative methods for example probiotic and diet therapy promotes success in treating.

Conclusions: The lack of standardized therapeutic management and focused on bacterial eradication only approach makes, SIBO is recurrent ailment. More research is needed. The important thing is holistic approach on etiology, pathogenesis and therapy.

Keywords: microbiota, SIBO, homeostasis, dysbiosis, small intestinal bacterial overgrowth, therapy

Streszczenie

Wstęp: Mikrobiom jelitowy jest integralną częścią organizmu, a stan eubiozy znacząco wpływa na homeostazę. Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) jest związany z nadmierną ilością bakterii, co powoduje objawy ze strony przewodu pokarmowego. Główne symptomy to bóle brzucha, wzdęcia, biegunki. SIBO koreluje z występowaniem innych chorób przewlekłych. Podstawą leczenia są antybiotyki. Dostępne są również doniesienia naukowe dotyczące uzupełnienia terapii farmakologicznej postępowaniem dietetycznym.

Cel: Celem pracy jest przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego. Szczególną uwagę zwrócono na zależności SIBO i innych przewlekłych chorób oraz na potencjalne i stosowane metody leczenia.

Materiał i metody: Przegląd obejmuje publikacje wydane w 2020-2023r. oraz niektóre prace wydane wcześniej w latach 2008-2017. Dane zostały zgromadzone w oparciu o bazy danych PubMed, ScienceDirect i Google Scholar.

Wyniki: Zespół rozrostu bakteryjnego jest heterogennym zaburzeniem. Jego objawy są niespecyficzne. SIBO jest związane z wieloma jednostkami chorobowymi i pozostaje z nimi w zależnościach. Leczenie empiryczne polega na podawaniu antybiotyków. Uzupełnianie terapii alternatywnymi sposobami takimi jak probiotykoterapia i dietoterapia sprzyja osiągnięciu sukcesu terapeutycznego.

Wnioski: Brak standaryzowanego postępowania terapeutycznego oraz podejście skoncentrowane jedynie na eradykacji bakterii sprawia, że SIBO jest nawracającą dolegliwością. Konieczne są dalsze badania. Ważne jest holistyczne podejście do etiologii i patogenezы oraz terapii zaburzenia.

Słowa kluczowe: mikrobiota, SIBO, homeostaza, dysbioza, rozrost mikroflory jelita cienkiego, terapia

Zarys problemu

Mikrobiota jelitowa stanowi zespół mikroorganizmów kolonizujących przewód pokarmowy. Ich funkcje się różnorodnie, przez co wpływają na utrzymanie homeostazy organizmu, dysbioza z kolei koreluje z patogenezą licznych schorzeń. Zarówno wyjaślenie przewodu pokarmowego jak i ilościowy rozrost mikroorganizmów ma swoje negatywne implikacje kliniczne. [1] SIBO (ang. small intestinal bacterial overgrowth) jest to zespół objawów związanych z obecnością nadmiernej liczby kolonii bakteryjnych w jelicie cienkim. Za poziom nadmierny dla tej okolicy uważa się wartość równą lub większą niż 10^5 CFU/ml. Fizjologicznie okolica ta jest uboga w bakterie. [2] SIBO polega nie tylko na zmianie ilościowej, ale również jakościowej składu mikrobioty jelita cienkiego, dlatego też wśród gatunków związanych z zaburzeniem pojawiają się zarówno bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, ale również beztlenowe, charakterystyczne dla jelita grubego. Wśród nich należy wymienić Streptococcus, Staphylococcus, Bacteroides, Lactobacillus i Enterobacteriaceae – Escherichia, Klebsiella lub Proteus [2,33]

Objawy

Dolegliwości u pacjentów mogą być niecharakterystyczne. Zalicza się do nich zaburzenia żołądkowo-jelitowe, manifestujące się jako bóle brzucha, nudności, wzdęcia, dyskomfort, biegunki, zaparcia, ponadto zmniejszenie masy ciała, niedobory pokarmowe. Może również występować przewlekłe zmęczenie. [3,4,5] Warto wspomnieć, że objawy nie są wywoływane samą obecnością bakterii, lecz stanem zapalnym jaki wywołują poprzez produkowanie enzymów czy enterotoksyn. Uszkadzają one nabłonek jelita, który staje się obrzęknięty, nieprawidłowo ukrwiony, owrzodziały lub zupełnie nie prezentuje zmian morfologicznych na rzecz upośledzenia motoryki jelit. [7]

Mechanizmy zabezpieczające

Ze względu na to, że człowiek nie żyje w jałowym środowisku został wykształcony szereg mechanizmów zabezpieczających przed inwazyjnymi rozrostami bakteryjnymi. Zaliczyć do nich można obecność kwasu żołądkowego oraz żółci, sprawną perystaltykę odpowiedzialną za prawidłowy pasaż treści pokarmowej, enzymy proteolityczne, odpowiedzialne za trawienie, obecność funkcjonalnej zastawki krętniczko-kątniczej, zabezpieczającej przed cofaniem się treści pokarmowej z jelita grubego czy obecność wydzielniczego IgA, odpowiedzialnego za wiązanie i eliminację drobnoustrojów. [7, 8]

Czynniki współzależne

Na stan przewodu pokarmowego wpływają styl życia, stosowane leki, obecność chorób współistniejących. [6] Niemniej jednak skład ilościowy i jakościowy bakterii w przewodzie pokarmowym jest związany z indywidualnymi predyspozycjami oraz przyzwyczajeniami dietetycznymi. Dieta uboga w błonnik, obecność produktów fermentujących, czy substancji słodzących powszechnie substytuowanych do żywności nasilają dolegliwości związane z obecnością nadmiernej ilości bakterii w jelicie. Są to substancje aktywne osmotycznie i jednocześnie substraty dla metabolizmu bakteryjnego. [5] Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego obserwowany jest częściej w krajach zachodnich niż wschodnich, co tłumaczy się głównie przyzwyczajeniami dietetycznymi. Należy zaznaczyć fakt, że na owy stan wpływ ma również niedożywienie, a nie tylko nieracjonalna dieta [12,15]

SIBO a inne schorzenia

Badania nad mikrobiomem jelitowym cieszą się dużą popularnością w ostatnim czasie. Zainteresowano się również aspektem powiązania dysbiozy ze schorzeniami, zaskakująca jest ilość korelacji między nimi. Warto podkreślić, że stan mikrobiologiczny danego układu nie jest tylko stanem miejscowym, ze względu na możliwość m.in. aktywacji szlaków przekąźnikowych, mechanizmów immunologicznych czy pojawianie się stanu zapalnego. [1,15] Całokształt zaburzenia implikować będzie zaburzoną kondycją całego organizmu.

SIBO a kardiologia

Podjeżdza się związek dysbiozy z zaburzeniami kardiologicznymi. W wielu pospolitych chorobach kardiowaskularnych upatruje się zaburzeń na tle miażdżycowym. Co ciekawe nieprawidłowo funkcjonujący mikrobiom jelitowy może przyczynić się do rozwoju miażdżycy poprzez metabolizowanie substancji o takim potencjale. Dla przykładu N-tlenek trimetyloaminy (TMAO) powstaje z fosfotydylocholino, przetworzonej przez bakterie jelitowe. [2] Można więc postawić hipotezę, że nadmiar bakterii metabolizujących takie substancje będzie stymulował nadmierne powstawanie TMAO. Badania potwierdzają, że wysokie stężenie TMAO występuje u pacjentów ze stwierdzonym SIBO. [9] W naczyniach objętych miażdżycą obserwuje się zwiększone ich usztywnienie i zwapnienia błony wewnętrznej i środkowej. Obraz takich naczyń występujący u pacjentów ze stwierdzonym SIBO, może być związany z upośledzeniem produkcji witaminy K2 przez bakterie jelitowe. [10] Witamina ta reguluje gospodarkę wapnia poprzez aminokwas wiążący Ca^{2+} - kwas gamma-karboksyglutaminowy (Gla). Jest to antagonistą zwapnień naczyń [11] Dysfunkcje naczyniowe mogą przekładać się na rozwój chorób kardiowaskularnych, a obecność rozrostu bakterii w jelicie cienkim z dużym prawdopodobieństwem zwiększa ryzyko rozwoju jawnej choroby sercowo-naczyniowej. [10]

SIBO a cukrzyca

Występowanie cukrzycy jest związane z powikłaniami takimi jak neuropatie. Występują one zarówno pod postacią obwodową jak i autonomiczną. Nastęstwem autonomicznej neuropatii cukrzycowej jest zwolnienie motoryki przewodu pokarmowego, co stwarza idealne warunki do nadmiernego namnażania się bakterii. Mechanizmy łączące cukrzycę i SIBO nie są jednoznaczne. [12] Obserwuje się natomiast zależność między występowaniem cukrzycy a zwiększoną częstością występowania SIBO. [13] Ponadto pacjenci z SIBO i cukrzycą typu 2 prezentują gorszą kontrolę glikemii oraz wydzielają mniej insuliny niż osoby bez tego zaburzenia. [12,14]

SIBO a psychika

Odkrycie i potwierdzenie osi mózg-jelita-mikrobiom rzuciło nowe światło na kwestie powiązań między zdrowymi jelitami a funkcjonowaniem mózgu. Mikroflora jelitowa oddziałuje na mózg m.in. za pośrednictwem układu immunologicznego np. za pomocą krążących cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, które wpływają na receptory neuronów oraz komórek endotelialnych naczyń mózgowych. [16] Badania potwierdzają, że występowanie SIBO wiąże się z wyższym poziomem lęku i stresu, a nawet z rozwojem takich chorób jak depresja, czy zaburzenia afektywne [17,18,19] Sam stres psychiczny predysponuje do rozwoju SIBO poprzez nadmierną aktywację układu współczulnego i zaburzenia pasażu jelitowego. [17]

SIBO a choroby o charakterze manifestacji skórnej

Stan mikrobiologiczny jelita ma udział w patogenezie chorób dermatologicznych. Występowanie osi jelitowo-skórnej łączy funkcjonalnie mikrobiom, barierę jelitową, mediatory stanu zapalnego. Kiedy balans między nimi jest zachwiany naruszona zostaje homeostaza skóry. [22] Przykładem takich powiązań jest występowanie trądziku różowatego i SIBO. Pacjenci z trądzikiem różowatym są wielokrotnie bardziej narażeni na

występowanie zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, a jego skuteczna terapia warunkuje regresję zmian skórnych. [20, 21] Kolejnym przykładem jest twardzina układowa. Jest to przewlekła choroba autoimmunologiczna, bardzo często zajmująca skórę i narządy wewnętrzne. Jelito cienkie nie jest dotknięte w każdym przypadku. Natomiast kiedy zaburzeniu ulega funkcjonowanie narządu, jelito wykazuje osłabienie perystaltyki, co sprzyja namnażaniu się bakterii. Nie stwierdza się związku między SIBO a rodzajem autoprzeciwciał, więc zaburzenie ma charakter mechaniczny. [23]

SIBO a gastroenterologia

W gastroenterologii rozwój SIBO jest związany z obniżeniem efektywnego pasażu jelitowego. Objawy zbliżone do symptomów rozrostu bakteryjnego obserwowane są w zespole jelita drażliwego, ale obecnie te dwie jednostki różnicuje się. [2] Pomimo to mają wiele wspólnego. Wyróżniono czynniki ryzyka powiązania SIBO z IBS. Są to: płeć żeńska, podeszły wiek, wzdęcia oraz zespół jelita drażliwego z przewagą biegunki. Co ciekawe, w niektórych przypadkach sposób leczenia IBS może predysponować do nadmiernego rozrostu bakteryjnego. [24] Przerost bakteryjny często występuje u pacjentów obciążonych chorobą Leśniowskiego-Crohna ze względu na powinowactwo choroby do jelita cienkiego, tworzenie przetok, ziarniniaków w jej przebiegu i tym samym gorszą motorykę w tym odcinku.[2]

SIBO dieta i terapia

SIBO nie jest schorzeniem, które leczy się w prosty sposób. Standardem terapeutycznym w dalszym ciągu są antybiotyki, choć aby uzyskać najlepsze efekty konieczne jest spojrzenie na problem holistycznie i wyeliminowanie przyczyn i stanów mogących sprzyjać rozrostowi bakteryjnemu. [25]

Spojrzenie na farmakoterapię

W terapii farmakologicznej stosuje się najczęściej rifaksyminę, antybiotyk niedziałający ogólnoustrojowo. Jest względnie nietoksyczny, a przede wszystkim chroni komensalną część mikrobioty. [28] Schematy terapii są różne, podawana dawka terapeutyczna mieści się w zakresie w zakresie 600-1600 mg/dobę, a czas trwania kuracji waha się między 5-28 dniami.[26] Niekiedy stosuje się również terapie skojarzone, gdzie łączy się antybiotyki szerokospektralne: rifaksyminę z neomycyną, rifaksyminę z metronidazolem lub amoksycyliną/klawulanianem lub cyprofloksacyną i metronidazolem. [25] Doboru terapii dokonuje się biorąc pod uwagę nasilenie objawów i potencjalny charakter patogenu rozrastającego się w nadmiarze. [32] Pomimo skutecznej antybiotykoterapii częstość nawrotów jest wciąż dosyć wysoka. [25,27] Skupienie uwagi jedynie na terapii farmakologicznej może być zgubne, gdyż SIBO jest problemem złożonym, a terapia bez modyfikacji stylu życia i przyzwyczajzeń dietetycznych może nasilać dysfunkcje jelitowe.[27] Niepowodzenia terapeutyczne powinny skłonić klinicystę do rozważenia stanów nakładających się na SIBO. Dla przykładu zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, niedobór disacharydów, nietolerancje pokarmowe będą generowały objawy takie jak wzdęcia czy bóle brzucha, pomimo skutecznej eradykacji. Wtedy symptomy te nie są uzależnione od stanu mikrobiologicznego, ponieważ są obrazem choroby towarzyszącej SIBO.[26]

Uzupełnienie terapii

Łączenie antybiotykoterapii z określonymi szczepami probiotycznymi może korzystnie wpływać na powodzenie terapii. [27] W jednym z przeprowadzonych badań, zastosowano równoczesne *Scharomyces boulardii* (CNCM I 745) u pacjentów z SIBO i twardziną układową i zaobserwowano efektywniejszą eradykację przerostu niż w grupie gdzie zastosowano sam metronidazol. [29] Suplementacja błonnika rozpuszczalnego może łagodzić objawy SIBO.[27] Powszechnie stosowane zioła i przyprawy wykazują potencjał bakteriobójczy, co może być wsparciem terapii farmakologicznej SIBO. Czosnek, goździki, cynamon, imbir, czarny kminek, kolendra zawierają substancje wpływające na eliminację m.in. *E.coli* poprzez hamowanie jej wzrostu. [30] Dieta low-FODMAP ma na celu wyeliminowanie substancji, będących substratami metabolizmu bakteryjnego, istnieje jednak ryzyko, że pogłębi ona stan dysbiozy. [27,31] Terapie alternatywne mogą stanowić idealne uzupełnienie terapii, modulując i wypełniając niszę powstałą po skutecznym leczeniu farmakologicznym. Aby klinicznie zastosować takie metody konieczne jest doprecyzowanie konkretnych schematów terapii, aby można je było zastosować w praktyce klinicznej. [25]

Wnioski

Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego jest zaburzeniem stosunkowo poznanym, jednak szersze spojrzenie na problem eksponuje szereg powiązań między SIBO a innymi schorzeniami. Fakt ten ukazuje zasadność zgłębiania problemu. Nasuwa się konkluzja dotycząca potrzeby szerszych badań naukowych nad problemem w kontekście zależności między SIBO a chorobami chronicznymi. Lepsze zrozumienie problemu przełoży się na

efektywną terapię i zwiększenie komfortu życia pacjenta. Tak samo jak na etiopatogenezę i mechanizmy należy patrzeć wielopłaszczyznowo, podobnie terapia farmakologiczna powinna być uzupełniona stylem życia, postępowaniem dietetycznym czy suplementacją ziół i probiotyków. Niniejsza praca dowodzi, że dane zgromadzone dotychczas nie są jednoznaczne, ale również nie wykluczają się wzajemnie, dlatego też niezbędne jest holistyczne podejście do problemu i dalsze badania na temat SIBO.

Bibliografia

1. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Jul;28(28):36967-36983. doi: 10.1007/s11356-021-14593-z. Epub 2021 May 27. PMID: 34043164; PMCID: PMC8155182.
2. Sroka N, Rydzewska-Rosołowska A, Kakareko K, Rosołowski M, Głowińska I, Hryszko T. Show Me What You Have Inside-The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions-A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Dec 24;15(1):90. doi: 10.3390/nu15010090. PMID: 36615748; PMCID: PMC9824151.
3. Crnčević N, Hukić M, Deumić S, Selimagić A, Dozić A, Gavrankapetanović I, Klepo D, Avdić M. Gastrointestinal Tract Microbiome Effect and Role in Disease Development. *Diseases*. 2022 Jul 8;10(3):45. doi: 10.3390/diseases10030045. PMID: 35892739; PMCID: PMC9326677.
4. Wei J, Feng J, Chen L, Yang Z, Tao H, Li L, Xuan J, Wang F. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with clinical relapse in patients with quiescent Crohn's disease: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022 Jul;10(14):784. doi: 10.21037/atm-22-3335. PMID: 35965806; PMCID: PMC9372671.
5. Souza C, Rocha R, Cotrim HP. Diet and intestinal bacterial overgrowth: Is there evidence? *World J Clin Cases*. 2022 May 26;10(15):4713-4716. doi: 10.12998/wjcc.v10.i15.4713. PMID: 35801041; PMCID: PMC9198866.
6. Vaga S, Lee S, Ji B, Andreasson A, Talley NJ, Agréus L, Bidkhori G, Kovatcheva-Datchary P, Park J, Lee D, Proctor G, Ehrlich SD, Nielsen J, Engstrand L, Shoaie S. Compositional and functional differences of the mucosal microbiota along the intestine of healthy individuals. *Sci Rep*. 2020 Sep 11;10(1):14977. doi: 10.1038/s41598-020-71939-2. PMID: 32917913; PMCID: PMC7486370.
7. Sorathia SJ, Chippa V, Rivas JM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. 2022 Oct 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31536241.
8. Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth-Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):593-607. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.002. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398346.
9. Fialho A., Fialho A., Thota P., McCullough A.J., Shen B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non- Alcoholic Fatty Liver Disease. *JGLD*. 2016;25:159-165. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg.
10. Ponziani FR, Pompili M, Di Stasio E, Zocco MA, Gasbarrini A, Flore R. Subclinical atherosclerosis is linked to small intestinal bacterial overgrowth *via* vitamin K2-dependent mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 21;23(7):1241-1249. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1241. PMID: 28275304; PMCID: PMC5323449.
11. Hariri E, Kassis N, Iskandar JP, Schurgers LJ, Saad A, Abdelfattah O, Bansal A, Isogai T, Harb SC, Kapadia S. Vitamin K₂-a neglected player in cardiovascular health: a narrative review. *Open Heart*. 2021 Nov;8(2):e001715. doi: 10.1136/openhrt-2021-001715. PMID: 34785587; PMCID: PMC8596038.
12. Feng X, Li XQ. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022 Jan 27;14(2):975-988. doi: 10.18632/aging.203854. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35086065; PMCID: PMC8833117.
13. Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E, Zaccardi F, Scaldaferrri F, Gigante G, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009; 13:419-23.
14. Yan LH, Mu B, Pan D, Shi YN, Yuan JH, Guan Y, Li W, Zhu XY, Guo L. Association between small intestinal bacterial overgrowth and beta-cell function of type 2 diabetes. *J Int Med Res*. 2020; 48:300060520937866. 10.1177/0300060520937866
15. Crane RJ, Jones KD, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull*. 2015 Mar;36(1 Suppl):S76-87. doi: 10.1177/15648265150361S113. PMID: 25902619; PMCID: PMC4472379.
16. Righetto I, Gasparotto M, Casalino L, Vacca M, Filippini F. Exogenous Players in Mitochondria-Related CNS Disorders: Viral Pathogens and Unbalanced Microbiota in the Gut-Brain Axis.

- Biomolecules. 2023 Jan 13;13(1):169. doi: 10.3390/biom13010169. PMID: 36671555; PMCID: PMC9855674.
17. Kossewska J, Bierlit K, Trajkovski V. Personality, Anxiety, and Stress in Patients with Small Intestine Bacterial Overgrowth Syndrome. The Polish Preliminary Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 21;20(1):93. doi: 10.3390/ijerph20010093. PMID: 36612414; PMCID: PMC9819554.
 18. Chojnacki C, Popławski T, Konrad P, Fila M, Błasiak J, Chojnacki J. Antimicrobial treatment improves tryptophan metabolism and mood of patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Metab (Lond)*. 2022 Sep 27;19(1):66. doi: 10.1186/s12986-022-00700-5. PMID: 36167589; PMCID: PMC9513933.
 19. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Vonghia L, Cardone S, Leso V, Cossari A, Capristo E, Gasbarrini G. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract*. 2008 Jul;62(7):1063-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01763.x. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18422970.
 20. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):1-12. doi: 10.1007/s13555-020-00460-1. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170492; PMCID: PMC7859152.
 21. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):759-764. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.054.
 22. Thye AY, Bah YR, Law JW, Tan LT, He YW, Wong SH, Thurairajasingam S, Chan KG, Lee LH, Letchumanan V. Gut-Skin Axis: Unravelling the Connection between the Gut Microbiome and Psoriasis. *Biomedicines*. 2022 Apr 30;10(5):1037. doi: 10.3390/biomedicines10051037. PMID: 35625774; PMCID: PMC9138548.
 23. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Rawicz-Pruszyński K, Krasowska D. Gut microbiome in systemic sclerosis: a potential therapeutic target. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022 Feb;39(1):101-109. doi: 10.5114/ada.2020.101468. Epub 2020 Dec 9. PMID: 35369617; PMCID: PMC8953888
 24. Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G, Lillo C, Ierardi E, Di Leo A. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020 May 16;21(10):3531. doi: 10.3390/ijms21103531. PMID: 32429454; PMCID: PMC7279035.
 25. Nickles, M. A., Hasan, A., Shakhbazova, A., Wright, S., Chambers, C. J., & Sivamani, R. K. (2020). Alternative Treatment Approaches to Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. doi:10.1089/acm.2020.0275
 26. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Oct;10(10):e00078. doi: 10.14309/ctg.0000000000000078. PMID: 31584459; PMCID: PMC6884350.
 27. Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Aug 17;14(16):3382. doi: 10.3390/nu14163382. PMID: 36014888; PMCID: PMC9412469.
 28. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA, Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus*. 2020 Jun 27;12(6):e8860. doi: 10.7759/cureus.8860. PMID: 32754400; PMCID: PMC7386065.
 29. García-Collinot G., Madrigal-Santillán E.O., Martínez-Bencomo M.A., Carranza-Muleiro R.A., Jara L.J., Vera-Lastra O., Montes-Cortes D.H., Medina G., Cruz-Domínguez M.P. Effectiveness of *Saccharomyces Boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig. Dis. Sci*. 2020;65:1134-1143. doi: 10.1007/s10620-019-05830-0.
 30. D'Souza SP, Chavannavar SV, Kanchanashri B, Niveditha SB. Pharmaceutical Perspectives of Spices and Condiments as Alternative Antimicrobial Remedy. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Oct;22(4):1002-1010. doi: 10.1177/2156587217703214. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28449595; PMCID: PMC5871277.
 31. Wilson B, Cox SR, Whelan K. Challenges of the low FODMAP diet for managing irritable bowel syndrome and approaches to their minimisation and mitigation. *Proc Nutr Soc*. 2021 Feb;80(1):19-28. doi: 10.1017/S0029665120006990. Epub 2020 May 29. PMID: 32468985.
 32. Okuniewicz, Robert, Moos, Łukasz and Brzoza, Zenon. "Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome" *Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology*, vol.60, no.3, 2021, pp.203-210. <https://doi.org/10.21307/PM-2021.60.3.16>
 33. Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Mar;30(2):141-6. doi: 10.1097/MOG.000000000000040. PMID: 24406476.