

Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve

SIBO



Ing. Jarmila Kabátová, nutričný terapeut



Syndróm bakteriálneho prerastania baktérií v tenkom čreve (SIBO)

Ing. Jarmila Kabátová, nutričný terapeut

Odborná detská ambulancia, s.r.o., Piešťany
Gastroentero-hepatologické centrum THALION, Bratislava
EndoCorp, s.r.o., Trnava

Recenzent: prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.

Publikácia bola pripravená v spolupráci
s OBČIANSKYM ZDRUŽENÍM ZA ZDRAVÉ TRÁVENIE

ALFASIGMA 

V roku 2011 ukončila inžinierske štúdium v odbore vedecká výživa ľudí na SPU v Nitre. Od ukončenia štúdia na univerzite pracuje ako nutričná terapeutka a poskytuje dietologické poradenstvo v detskej gastroenterologickej ambulancii v Piešťanoch (Odborná detská ambulancia, s.r.o., Piešťany), v Gastroentero-hepatologickom centre THALION v Bratislave a v gastroenterologickej ambulancii pre dospelých EndoCorp, s.r.o., v Trnave. Na daných pracoviskách tiež aktívne praktizuje diagnostiku dychovým testom na SIBO a malabsorpčné poruchy.

Je spoluautorkou 69. Metodického listu racionálnej farmakoterapie – Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve (SIBO), Odporúčaní sekcie Pediatrickej gastroenterológie, hepatológie a výživy SGS pre diagnostiku a liečbu celiakie v detskom veku, autorkou odborných prác v recenzovaných periodikách, zborníkoch, informačných materiálov pre pacientov s celiakiou, IBD pacientov (Ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pacientov so syndrómom bakteriálneho prerastania v tenkom čreve – SIBO, knižných publikácií venovaných problematike celiakie a dietológie (Celiakia – od symptómov k diagnóze a terapii, Bezlepková diéta – Celiakia a ochorenia asociované lepkom), online knižných publikácií v oblasti pediatrie a výživy detí a aktuálne je tiež súčasťou odborného tímu pripravovanej rodičovskej aplikácie Bebbio v spolupráci s organizáciou UNICEF a webovej stránky „Pediatri deťom“. Aktívne publikuje a prednáša na domácich aj zahraničných odborných podujatiach pre lekárov, diétne sestry, nutričných terapeutov, ako aj na patientskych fórach. Venuje sa diétnym opatreniam u detí aj dospelých pri rôznych chorobných stavoch, najmä gastrointestinálneho traktu a pečene. Je členkou pracovnej skupiny pre výživu Slovenskej hepatologickej spoločnosti. Súčasne zastupuje spoločnosť Dr. Schär v oblasti medicínskej výživy a bezlepkových výrobkov pre Slovenskú republiku.



OBSAH

Úvod a definícia.....	6
Epidemiológia.....	8
Etiopatogenéza.....	12
Imunitný systém a SIBO.....	13
Bakteriálna translokácia.....	14
Kvasinky a mikroskopické huby.....	16
Archae a metán.....	16
Inhibítory protónovej pumpy (IPP).....	18
Syndrómy mikrobiálneho prerastania v tenkom čreve.....	19
Klinický obraz	22
Morfológické a metabolické dôsledky.....	24
Nutričné dôsledky SIBO.....	25
Diagnostika SIBO.....	26
Dychové testy.....	29
Výhody a nevýhody dychových testov.....	32
Príprava pacienta na dychový test a postup pri testovaní.....	32
Priebeh testovania.....	34
Interpretácia výsledkov dychového testu.....	35
Možné príčiny falošnej pozitivity / negativity.....	39
Iné možné spôsoby diagnostiky.....	40
Diferenciálna diagnostika.....	42
Terapia.....	43
Antibiotická terapia.....	44
Diétna terapia.....	46
Low FODMAP diéta.....	47
Probiotiká.....	54
Prebiotiká a synbiotiká.....	55
Prokinetiká.....	55
Transplantácia fekálnej mikrobioty (stolice zdravých darcov).....	56
SIBO u detí.....	57
Použitá literatúra.....	60

Úvod a definícia SIBO

Tradične sú tráviaci trakt a najmä tenké črevo ponímané ako miesto určené na trávenie a vstrebávanie živín. V súčasnosti však je už široko akceptovaný fakt, že ľudský organizmus musí mať na zabezpečenie bezproblémového priebehu týchto procesov ako aj plnohodnotného zdravia k dispozícii veľké množstvo baktérií obývajúcich v podstate celé telo. Určité spoločenstvo týchto zdraviu prospešných baktérií, ktoré kontinuálne od detstva až do smrti osídľujú všetky časti tela, nazývame mikrobiota. Jedná sa o extrémne zložitý a komplexný ekosystém, ktorý svojou nielen prítomnosťou, ale aj biochemicko - metabolickou až mechanickou činnosťou vstupuje

do každodenných interakcií so štruktúrami imunitného systému v danej oblasti. V tomto prípade hovoríme o mikrobióme. Rozoznávame tak napr. mikrobióm hrubého a tenkého čreva, dutiny ústnej, urogenitálnej oblasti a pod. V rámci mikrobiómu hrubého čreva (HČ) sa tak jedná o viac ako štyristo rôznych druhov baktérií a predstavujú absolútnu väčšinu baktérií gastrointestinálneho traktu (GIT). Ideálne za fyziologických podmienok je každý mikrobióm v určitej rovnováhe, čo sa týka druhov, kmeňov aj množstva, lokalizácie a akákoľvek výraznejšia zmena (dysbióza) sa môže prejaviť od lokálnych až po systémové ťažkosti v rámci celého tela.

SIBO – syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve je definovaný ako zvýšený počet alebo aj abnormálne zloženie baktérií v tejto časti gastrointestinálneho traktu. Za normálnych okolností sa v tenkom čreve (TČ) vyskytujú baktérie v minimálnom množstve a aj to len určité druhy. V dôsledku rôznych príčin môže nastať presun baktérií z hrubého čreva do tenkého alebo dôjde k osídleniu tenkého čreva baktériami z hornej časti GIT-u alebo aj prijatím z vonkajšieho prostredia. Prítomnosť nadmerného počtu baktérií v tenkom čreve vedie k zmenám jeho správnej fyziologickej funkcie, čo sa môže prejavovať rôznymi gastrointestinálnymi príznakmi. Aj keď sa o jeho definícii veľa diskutovalo, princípom je, že zdravé tenké črevo má za normálnych okolností v porovnaní s hrubým črevom signifikantne nižšiu mieru mikrobiálnej kolonizácie a táto rovnováha je pri SIBO výrazne zmenená. Baktérie pri SIBO sú vo väčšine koliformné, zvyčajne sa nachádzajúce v hrubom čreve a zahŕňajú prevažne gram-negatívne aeróbne a anaeróbne druhy. Ich hlavnou funkciou je fermentácia sacharidov so sprievodnou produkciou plynov.

Nadmerné a nefyziologické osídlenie tenkého čreva baktériami nakoniec vedie k poškodeniu črevnej steny kde sú bežne prítomné tráviace enzýmy, ktoré tým strácajú svoje funkcie. Okrem toho dochádza k určitej „súťaži“, o výživné látky medzi baktériami a tenkým črevom. Napríklad patologická fermentácia živín, ktoré by sa bežne úplne absorbovali v tenkom čreve, by mohla viesť k produkcii prebytočného plynu a nadúvaniu. Je možné konštatovať, že prejavy alebo aj príznaky SIBO môžu vzniknúť jednak z malabsorpcie živín, zmeny črevnej permeability, zápalu alebo aj imunitnej aktivácie, ktoré vznikajú pri patologickom bakteriálnom osídlení v tenkom čreve v rámci nadmernej bakteriálnej záťaže, ktorá je merateľná a teda diagnostikovateľná.

SIBO môže mať na hostiteľa negatívny vplyv rôznymi spôsobmi. Patrí medzi ne fermentácia uhľohydrátov, ktorá vedie k nadmernej produkcii plynu a vody, bakteriálna dekonjugácia žľových kyselín, čo vedie k zle absorbovaným vitamínom rozpustných v tukoch, konzumácia bakteriálnych makroživín a mikroživín („súboj“ o živiny medzi baktériami a hostiteľmi), pričom hostiteľ má menej dostupných živín na absorpciu, atrofia klkov vedúca k malabsorpcii uhľohydrátov, znížená produkcia mastných kyselín s krátkym reťazcom, črevný a systémový zápal až zvýšená priepustnosť čriev.

Možné dôsledky pôsobenia baktérií v tenkom čreve:

- znížené vstrebávanie vitamínu B12
- utilizácia bielkovín a aminokyselín, čo spôsobuje ich deficit v organizme
- produkcia celého radu toxínov (endotoxín – lipopolysacharid), ktoré môžu mať negatívne účinky na celý organizmus
- narušenie metabolizmu žľových kyselín, čo vedie k následnej poruche vstrebávania tukov, výsledkom je steatorea a následne aj porucha vstrebávania vitamínov rozpustných v tukoch, omega-3 mastných kyselín a pod.
- spúšťanie aktivácie imunitného systému a produkcia prozápalových mediátorov (až sa indukuje chronický zápal vedúci k zvýšenej permeabilite čreva a tým, okrem iného, napr. objavením sa nežiaducich účinkov potravín ako sú napr. potravinové intolerancie a pod.).

Epidemiológia

Výskyt **SIBO** nie je jednoznačne známy. Častejšie sa vyskytuje u žien, jeho výskyt stúpa tiež s vekom (nad 70 rokov sa výskyt môže pohybovať až u 90 % jedincov), čo súvisí zväčša so zníženou tvorbou žalúdočnej kyseliny, zníženou motilitou, alebo častejším užívaním inhibítorov protónovej pumpy – IPP. Existuje množstvo mechanizmov zodpovedných za udržanie relatívne sterilného prostredia tenkého čreva. Nedostatok alebo porucha jedného alebo viacerých z týchto mechanizmov môže mať za následok abnormálne hromadenie baktérií v tenkom čreve.

Ako taký, takmer vo všetkých prípadoch je SIBO epifenoménom súvisiacim s niečím iným, zvyčajne stavom, ktorý vedie k stáze v tenkom čreve. Stavy, ktoré sú spojené so SIBO, sú napríklad mechanické problémy s tenkým črevom alebo poruchy motility. Dôležité však môžu byť aj stavy, ako je malabsorpcia, porucha imunity, žalúdočné operácie, operácie hrubého čreva alebo systémové ochorenia, syndróm slepej klúčky tenkého čreva alebo sklerodermia. Okrem už spomenutých stavov, ktoré môžu predstavovať riziko SIBO, samotné SIBO, predovšetkým nezistené a neliečené môže viesť k celej rade malabsorpčných stavov, hypovitaminóz a podobne. Prax aj existujúce štúdie preukazujú pomerne častú reverzibilitu po úspešnej liečbe SIBO, čo podporuje vzťah príčiny a následku.

Tenké črevo má prirodzenú čistiacu funkciu s opakujúcou sa antegrádnou peristaltikou a migračnými motorickými komplexami usporiadanými do 3 fáz. Z nich je migrujúci motorický komplex fázy III (MMC) intenzívnu fázovou a tonizujúcou kontraktílnou činnosťou, ktorá začína v žalúdku alebo v proximálnej časti čreva a prechádza aborálnym smerom k hrubému črevu, poháňa chýmus, sekrety, baktérie a ponúka prirodzenú ochranu pred SIBO. Tento organizovaný bioprotektívny mechanizmus môže byť narušený poruchami motility vrátane neuropatie alebo myopatie (napríklad sklerodermia a cukrovka) alebo liekmi, ako sú opiáty, lieky proti hnačke alebo anticholinergiká, ktoré môžu znížiť propulzívne pohyby a uľahčiť premoženie baktérií. Podobne postchirurgické stavy, ako je gastrojejunostómia so slepou klúčkou alebo poranenie nervu vagus, môžu predstavovať riziko premoženia baktérií, resp. vzniku SIBO. Kolektómia, či už čiastočná alebo úplná a najmä so stratou ileocekálnych chlopie, umožní retrográdnym pohybom obsahu hrubého čreva do tenkého, čo vedie ku kolonizácii tenkého čreva baktériami, ktoré sa bežne nachádzajú v hrubom čreve. Štúdie s pacientami s anatomickými rizikovými faktormi ako je divertikulóza tenkého čreva alebo tvorba fistúl, iatrogénne následky, ako je post-Roux-en-Y, ileokolónová anastomóza alebo post-radiačná striktúra adhézie, preukázali u týchto pacientov tiež vyššiu prevalenciu SIBO.

Za rizikové sa považujú tiež vyšší vek a ženské pohlavie. Príčinou môže byť oneskorenie črevného tranzitu. Medzi ďalšie systémové ochorenia, ktoré sú spojené so SIBO patrí Parkinsonova choroba, chronické zlyhanie obličiek, amyloidóza, systémová skleróza, hypotyreóza alebo diabetes mellitus. Tieto mechanizmy pre vývoj SIBO sú zatiaľ len hypotetické, nakoľko multicentrické randomizované kontrolované štúdie diagnostiky liečby SIBO pri týchto vyššie uvedených stavoch chýbajú, a preto sú tu potrebné ešte ďalšie štúdie.

Je potrebné zdôrazniť, že etiológia je zvyčajne komplexná a môže byť súčasne prítomných aj viacero činiteľov vedúcich k SIBO (CAVE anamnéza).

Incidencia SIBO (riziko vzniku/prítomnosti SIBO):

- zdraví jedinci (2,5 – 22 %)
- morbidna obezita (17 %)
- cirhóza pečene (50 – 60 %)
- non-alkoholová steatohepatitída (NASH) (50 %)
- totálna parenterálna výživa
- užívanie opioidných analgetík: so spomalením alebo pre spomalenie pasáže
- steatorea
- AIDS
- malignity a s nimi asociované operačné zákroky GIT
- karcinóm pankreasu
- chronická pankreatitída (30 – 40 %)
- celiakia, predovšetkým refraktérna (50 %)
- syndróm dráždivého čreva (IBS – z angl. Irritable bowel syndrome) (31 %)
- IBD (IBD - z angl. Inflammatory bowel disease) – Crohnova choroba (45,2 %), resp. ulcerózna kolitída (cca 18 %)

- koloenterická fistula, spomalenie motility s následným spomalením orocekálneho tranzitného času, stáza pri striktúrach a adhéziách, poškodenia ileocekálnej chlopne, neadekvátna odpoveď ileocekálnej chlopne na distenziu céka
- chirurgické brušné zákroky ako ileocekálna resekcii, kolektómia, Roux-en-Y gastrický bypass, gastrektómia, hysterektómia, cholecystektómia
- porucha motility v podobe spomalenia doby orocekálneho tranzitu obsahu čreva ako napr. pri DM typ 1. a 2. a systémovej sklerodermii (43 – 56 %)
- zmeny motility pre anatomické abnormality – napr. obštrukcia a divertikulóza tenkého čreva
- akútne divertikulitída hrubého čreva (59 %)
- syndróm slepej kľučky a syndróm krátkeho čreva
- Parkinsonova a Chagasova choroba
- post-radiačná enteropatia
- pseudo-obštrukcia tenkého čreva
- závažnejšia hypotyreóza
- Sklerodermia
- fibromyalgia, rosacea, syndróm nepokojných nôh
- cystická fibróza (56 %)

Etiopatogenéza

Uvádza sa, že prítomnosť viac ako 1×10^5 baktérií CFU/ JTK (colony-forming units – kolónie formujúce jednotky) v mililitri aspirátu z proximálnej časti jejuna predstavuje zlatý štandard pre diagnózu SIBO. Diskutuje sa, že v prípade pozitívnej kultivácie najmä koliformných baktérií (vyskytujúcich sa v hrubom čreve) by mohla na stanovenie SIBO stačiť prítomnosť aj 10^3 CFU/ml. Za fyziologických okolností sú baktérie v tráviacom trakte rozložené nerovnomerne. Ich počet a druhová rôznorodosť narastá aborálnym smerom. V tenkom čreve sa nachádza asi $10^3 - 10^4$ CFU/ml. V terminálnom ileu 10^8 a v hrubom čreve $10^{10} - 10^{11}$.

Baktérie v hornej časti zažívacieho traktu a v tenkom čreve sú väčšinou aeróbne, gram pozitívne laktobacily, enterokoky a orálne streptokoky. Naopak, črevná mikrobiota v hrubom čreve je tvorená prevažne gram negatívnymi, takmer výlučne anaeróbnymi kmeňmi baktérií. Medzi takéto kmene patria napríklad escherichia, enteroky, klebsiely a proteus. Za fyziologických okolností baktérie typicky nekolonizujú sliznicu tenkého čreva, nikdy sa nezhlukujú a nevytvárajú priestorové štruktúry ako v hrubom čreve a vždy sú oddelené od výstelky tenkého čreva vrstvou mucínu.

Neoddeliteľnou podmienkou fyziologickej rovnováhy v tenkom čreve je intaktná slizničná imunita s primeranou funkciou slizničnej bariéry a permeability spolu s ďalšími preventívnymi mechanizmami ako sú sekrécia žalúdka – najmä HCL, intestinálna motilita, kompetentná ileo-cekálna chlopňa, referenčná hladina sekréčného IgA v intestinálnom sekréte a bakteriostatické vlastnosti pankreatickej sekrécie a žlče ako takej. Pri narušení ktorejkoľvek z týchto podmienok alebo mechanizmov môže nastať vývoj SIBO. Prerastanie baktérií v tenkom čreve má svoj časový rozmer – akútny a chronický priebeh a súčasne lokálny dopad v tenkom čreve, ale aj dopad na systémovej úrovni postihnutého jedinca.

Zlyhanie antibakteriálnych mechanizmov môžeme zaznamenať pri poruche sekrécie HCl v žalúdku ako sú achlorhydria a hypochlorhydria – napr. atrofická gastritída, dlhodobé podávanie inhibítorov protónovej pumpy, exokrinná insuficiencia v rámci chronickej pankreatitídy, primárne imunodeficitné stavy s poruchou syntézy imunoglobulínov ako sú IgA deficiencia a CVID (combined variable immunodeficiency).

Obdobne aj vyradenie entero-hepatálneho obehu žľčových kyselín pri obštrukcii žľčových ciest máva za následok vznik SIBO až so závažnou translokáciou baktérií. Je potrebné zdôrazniť aj negatívny vplyv nesprávneho zloženia jedálnička ako vysoký denný príjem cukrov, najmä rafinovaných, ultraprocesovaných potravín, alkoholu v jedle a pití, čo významným spôsobom prispieva k podporovaniu vytvorenia dysbiotického mikrobiómu v tenkom čreve.

Imunitný systém a SIBO

Prítomnosť SIBO môže mať rôzne negatívne účinky na imunitný systém. U pacientov so SIBO sa významne zvyšujú lumenálne koncentrácie IgA2, IgM a interleukínu-6 (nie interferónu- γ) a TNF α (z angl. Tumor necrosis factor) v proximálnom tenkom čreve. Pri hodnotení slizničnej imunity a morfológie pri SIBO je popísaný zvýšený počet IgA plazmatických buniek v lamina propria u všetkých pacientov a vyšší počet intraepiteliálnych lymfocytov. Boli zaznamenané aj zvýšené lumenálne hladiny protilátok IgA proti gliadínu, čo by mohlo vysvetľovať určitý vzťah medzi celiakiou a SIBO. Je otáznou, či sú tieto protilátky epifenoménom alebo môžu mať určitý význam pre etiopatogenézu poškodenia slizníc pri SIBO, alebo môžu vysvetľovať niektoré prípady latentného alebo nereagujúceho sprue. SIBO môže byť tiež lokálne spojené s aberantnou aktiváciou komplementu (môže prispievať ku chronicite) a so zníženými cirkulujúcimi hladinami IgG3. Štúdie podporujú súvislosť medzi SIBO a rôznymi syndrómami imunodeficiencie, ako je nedostatok imunoglobulínu A a bežná variabilná imunodeficiencia. Aj pri viacerých autoimunitných stavoch, ako celiakia, je popisovaný výskyt SIBO až 50 %, podobne aj v prípade Crohnovej choroby alebo Ulceróznej kolitídy môžu mať pacienti v dôsledku prítomnosti SIBO ťažkosti napriek remisii základného ochorenia. So SIBO je spájaných viacero ďalších stavov, vrátane cirhózy a spontánnej bakteriálnej peritonitídy, ďalej chronická pankreatitída, cystická fibróza, IBS, fibromyalgia, alkoholizmus a roztrúsená skleróza, avšak potenciálne mechanizmy, ktoré sú základom týchto vzťahov, zostávajú nejasné.

Bakteriálna translokácia

Bakteriálna translokácia je definovaná ako prechod životaschopných baktérií z gastrointestinálneho traktu do extraintestinálnych miest v smere s črevom asociované lymfatické tkanivo (GALT - z angl. Gut-associated lymphoid tissue), komplex mezenterických lymfatických uzlín, pečeň, slezina, až systémový krvný obeh (sepsa). Hoci tradičná definícia bakteriálnej translokácie bola založená na kultivácii životaschopných baktérií z mezenterických lymfatických uzlín, novšie štúdie ukázali, že translokácia črevných baktérií a potvrdenie ich prítomnosti môže byť detegovaná aj polymerázovou reťazovou reakciou (PCR). U cirhotických pacientov endotoxín z baktérií môže podporovať mnohé patofyziologické mechanizmy, ktoré sa predtým pripisovali translokácii len živých baktérií.

Translokácia baktérií môže byť spúšťaná a podporovaná zápalom slizníc, črevnou obštrukciou, hypoperfúziou až ischémiou, akútnou pankreatitídou, ochorením pečene, predčasným pôrodom, popáleninami, ťažšou traumou a pod. Pri SIBO sa zvýšená črevná permeabilita a zhoršená imunitná obrana považujú za primárne mechanizmy, ktoré podporujú bakteriálnu translokáciu. Experimentálne štúdie a štúdie na ľuďoch úplne nepotvrdzujú vzťah medzi translokáciou baktérií a črevnou permeabilitou, do popredia sa dáva úloha ďalšieho mechanizmu - pravdepodobne transcelulárneho prechodu baktérií cez črevnú bariéru.

Hoci stupeň translokácie baktérií priamo súvisí s ich koncentráciou v tenkom čreve a slepom čreve, je zrejmé, že miera translokácie rôznych zložiek pôvodnej flóry sa značne líši, pričom *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E coli* a *Proteus mirabilis* vykazujú najväčšiu schopnosť prechádzať črevným epitelom. Aj u zdravých jedincov dochádza k určitej translokácii a prenosu baktérií nepretržite – tie sú však opracovávané v rámci GALT-u a zohrávajú významnú úlohu v udržiavaní imunotolerogénnych mechanizmov v čreve.

Najdramatickejším prejavom pri mohutnej bakteriálnej translokácii z čрева je spustenie SIRS – syndrómu systémovej zápalovej reakcie (z angl. Systemic inflammatory response syndrome) s možným prechodom až do MOFS – syndrómu multiorgánového zlyhania (z angl. Multiorgan failure syndrome) asociovaných so silným katabolickým stresom. Predpokladalo sa, že tento syndróm je iniciovaný a udržiavaný črevnou mikrofórou.

Hoci črevo hrá úlohu pri rozvoji syndrómu sepsy a zlyhania viacerých orgánov, nedávne štúdie ukázali, že bakteriémia, aj keď je spôsobená silnými nozokomiálnymi patogénmi, majú len nízky prozápalový potenciál a sama o sebe je nedostatočným stimulom pre systémovú zápalovú reakciu a stav zlyhania orgánov, ale ten sa môže nakoniec rozvinúť po silnom a dlhotrvajúcom katabolickom strese.

Úloha črevnej flóry v patofyziológii tohto syndrómu môže mať viac spoločného so zmenami imunitnej funkcie čрева vyvolanými baktériami a následnými interakciami medzi imunitným tkanivom spojeným s črevami a zvyškom tela. U pacientov s črevným zlyhaním pri celkovej parenterálnej výžive (TPN) býva infekcia centrálnym venóznym katétrom najrozšírenejšou infekčnou komplikáciou. Prítomnosť enterických organizmov v krvnom riečisku nemusí nevyhnutne byť spôsobená premnožením a translokáciou baktérií z čрева. Zvažuje sa úloha hnačky v tejto populácii, ktorá môže viesť ku kolonizácii kože enterickou flórou pri nedostatočných antiseptických opatreniach.

Vysoký výskyt SIBO je popísaný pri pečenej chorobe vrátane NASH – non-alkoholovej steatohepatitídy, ale najmä pri cirhóze pečene, ktorá býva sprevádzaná dysmotilitou tenkého čрева s následným spomalením orocekálneho tranzitného času. Nastáva stáza obsahu tenkého čрева s vývojom translokácie baktérií s následnou bakteriémiou až ev. so vznikom spontánnej bakteriovej peritonitídy. Navyše sa pridáva negatívny efekt zvýšenej produkcie amoniaku baktériami. Translokácia baktérií z čрева teda môže tiež zohrávať negatívnu úlohu v patogenéze poškodzovania pečene, vrátane steatózy a NASH aj cirhózy. Tieto stavy taktiež často komplikujú črevné zlyhanie navodené napr. parenterálnou výživou.

Centrálne postavenie v spúšťaní akútneho alebo chronického prozápalového stavu na systémovej úrovni má TNF-alfa (Tumor necrosis factor). Okrem toho endogénna produkcia etanolu a lipopolysacharidov črevnými baktériami môže ďalej aktivovať a udržiavať chronický zápal v pečeni, čo znova vedie k uvoľňovaniu prozápalových faktorov, ako je najmä TNF-alfa. Vyvíja sa bludný kruh, ktorý býva prítomný a negatívne pôsobiaci celé roky s vyústením do dekompenzácie pečenej choroby a indukcií k vzniku hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Podávanie probiotík a prebiotík môže zlepšiť poškodenie pečene spojené s nealkoholovým tukovým ochorením pečene a môže napomôcť k zlepšeniu tohto syndrómu nielen pri črevnom zlyhaní, ale aj pri NASH a cirhóze podávaním antibiotík.

Kvasinky a mikroskopické huby

Po kolektómii bola popísaná vyššia prevalencia Syndrómu fungálneho prerastania v tenkom čreve – SIFO (z angl. small intestinal fungal overgrowth) v porovnaní s kontrolnou skupinou. Najčastejším kultivačným nálezom bývajú kandidy. Existujú viaceré štúdie podporujúce možnosť, že SIFO môže byť taktiež dôležitou súčasťou syndrómov mikrobiálneho prerastania v tenkom čreve. Nemožno vylúčiť, že k vzniku SIFO môže dôjsť aj po bežnej antibiotickej terapii alebo aj pri imunosupresívnej terapii. Prítomnosť SIFO môže tiež do určitej miery zasahovať do diagnostiky SIBO, resp. môže, zvyšovať východiskové hodnoty namerané pri dychovom teste.

Archae a metán

Metán je produkovaný archaea mikroorganizmami, ktoré sú nielen najstaršie, ale aj najrozšírejšie organizmy na Zemi. Jedná sa taktiež o prokaryotické mikroorganizmy ako sú baktérie a sú im síce podobné, ale na rozdiel od nich majú iné molekulárno-genetické charakteristiky. Sú teda odlišné od baktérií aj eukaryotov a predstavujú tretiu doménu v 3-doménovom systéme života. Vzhľadom na to, že sú bežnou súčasťou mikrobiómu v ľudskom čreve, v ústach a na koži môžu predstavovať ďalšiu súčasť syndrómu mikrobiálneho prerastania v tenkom čreve. Ich prítomnosť nepreukážeme vodíkovým dychovým testom, pretože sú jeho konzumentom a využívajú vodík ako substrát na výrobu metánu.

Pri nadmernej produkcii metánu (t. j. hladiny dostatočne vysoké na to, aby viedli k pozitívnemu dychovému testu) ich detekujeme metánovým dychovým testom. Z toho dôvodu je termín IMO (Intestinal Methanogen Overgrowth) alebo "metán-SIBO" vhodnejší ako SIBO. Okrem toho jediní s pozitívnym dychovým testom na metán tiež vykazujú zvýšené hladiny metánu v stolici, čo naznačuje, že sa zrejme vyskytujú v celom tráviacom trakte. Vodík je produkovaný v črevnom lumene baktériami pri fermentácii sacharidov. Súčasne je vodík a oxid uhličitý mikroroganizmami spotrebovaný k syntéze metánu, acetátu a sírovodíku. Otázka hlavných producentov metánu nie je síce úplne definitívne doriešená, ale predpoklad, že by kolidformné baktérie syntetizovali metán nebol potvrdený. Rada anaerobiotov ako *Bacteroides*, *Clostridium* produkujú vodík, len zriedkavo metán. Vodík produkujú tiež *Enterobacteriaceae*.

Methanobrevibacter smithii, *Methanosphaera stadtmanae* a ďalšie *Methanobacteriales* sú schopné metán syntetizovať a preto viacerí autori považujú *Methanobrevibacter* za hlavného producenta metánu v čreve človeka. Za predominantného metanogénu u ľudí v čreve je považovaný *Methanobrevibacter smithii*. Treba zohľadniť, že až u 30 – 50 % dospelých belochoch sa metán natívne produkuje v čreve, ale súčasne vodík až u 90 – 98 %. Preto by bolo najideálnejšie realizovať testy na vodík aj metán súčasne. Väčšina osôb s laktózovou malabsorpciou, ktorá neprodukuje vodík, začne po záťaži laktózou vytvárať namiesto vodíka metán. Žlč v črevnom lumene je významným inhibítorom metanogenézy.

Testovanie na metán pomocou dychových testov glukózy alebo laktulózy na diagnostiku premnoženia organizmov produkujúcich metán (IMO) sa odporúča predovšetkým u symptomatických pacientov so zápchou. Viaceré štúdie a 1 metaanalýza preukázali, že pozitívny dychový test na metán je spojený so zápchou a hladina metánu v dychu je úmerná stupňu zápchy. Podporujú to experimenty in vitro, ktoré dokazujú, že metán môže zvýšiť kontraktilitu a oddialiť rýchlosť ileálneho peristaltického vedenia prostredníctvom účinkov na cholinergné neuróny. Podľa najnovších údajov je metanogénny fenotyp spojený s tendenciou k zápche, vyššia produkcia metánu bola zistená aj pri kolorektálnom karcinóme a adenóme.



Inhibítory protónovej pumpy (IPP)

Žalúdočná kyselina slúži ako "vrátnik", ktorý zabraňuje premnoženiu baktérií v hornom gastrointestinálnom trakte (GIT). Pacienti s hypochlórhýdriou alebo až achlórhýdriou rôznej etiológie, napr. v rámci autoimunitnej gastritídy, po parciálnej alebo totálnej gastrektómii, užívanie IPP a pod., majú zvýšené riziko prítomnosti SIBO. IPP patria medzi najbežnejšie lieky používané na liečbu pacientov trpiacich nevysvetliteľnými príznakmi GI a používajú sa aj na liečbu gastroezofageálneho refluxu, vredov a funkčnej dyspepsie. Boli popísané súvislosti medzi používaním IPP a SIBO. Väčšina štúdií preukázala vyššie riziko vzniku SIBO u užívateľov IPP. Sú popisované riziká vzniku SIBO s klinickými prejavmi ako významne vyššia miera nadúvania, plynatosti, bolesti brucha a hnačiek u pacientov s neerozívnu ezofagitídou po 8 týždňovej terapii IPP, napriek tomu, že na začiatku terapie boli SIBO negatívni.

Spojenie medzi SIBO a IPP je však zložitú. Hoci väčšina štúdií nezistila vzťah medzi trvaním liečby IPP a SIBO, niektoré naznačili, že dávkovanie 2 krát denne IPP je pravdepodobnejšie spojená so SIBO ako pri dávke 1 krát denne. Napriek tomu však nie je možné určiť, či dávka, trvanie a druh IPP mali vplyv na riziko vzniku SIBO. Nedávna rozsiahla štúdia hlbokého sekvenovania, ktorá skúmala úlohu IPP vo vývoji zmien v mikrobióme tenkého čreva štúdia preukázala, že SIBO nebolo diagnostikované kultiváciou ani sekvenovaním a neboli pozorované žiadne zmeny v mikrobiálnej diverzite. To poukazuje na nedostatok konkrétnych dôkazov o vývoji SIBO pri terapii IPP. Všetok vodík, metán a sírovodík sú tvorené mikróbmi predovšetkým v hrubom čreve, v prípade SIBO aj v tenkom čreve.

Syndrómy mikrobiálneho prestania v tenkom čreve

Podľa dominancie produkovaného plynu môžeme SIBO rozdeliť nasledovne:

1. VODÍK DOMINANTNÉ SIBO

Vodík dominantné SIBO je charakteristické dominanciou baktérií v tenkom čreve, ktoré produkujú vodík. Jedná sa o najrozšírenejší typ SIBO. Vodík vzniká v HČ ako vedľajší produkt pri raste a replikácii baktérií (Enterobacteriaceae, Bacteroides, Clostridium). V TČ je produkovaný baktériami pri fermentácii sacharidov a následne je črevnými baktériami spotrebovaný k syntéze CH₄, acétátu a H₂S. Najvýznamnejším klinickým prejavom je nadúvanie.

2. METÁN DOMINANTNÉ SIBO

Metán dominantné SIBO sa vyznačuje nadmernou prítomnosťou mikroorganizmov produkujúcich metán v tenkom čreve. Tento typ SIBO je spojený predovšetkým so zápchou a je tiež označovaný ako premnoženie črevného metanogénu alebo IMO, čo sa považuje za vhodnejšie ako termín SIBO. Metán je produkovaný archaea mikroorganizmami, vzniká archeálnym premnožením a bakteriálnou syntézou v TČ z H₂ a oxidu uhličitého. Archaea sú prokaryotické MO, odlišné od baktérií produkujúcich H₂, aj eukaryotov. Najbežnejší producent CH₄ v ľudskom čreve - Methanobrevibacter smithii – využíva vodík. Prevalencia metán dominantného SIBO sa zvyšuje s vekom, EU: 30 – 50 %, Afrika: 80 %. Hlavným indikačným kritériom pre metánový diagnostický test je zápcha. Hladina CH₄ v dychu je úmerná závažnosti zápchy. Zvýšená koncentrácia metánu závisí od prítomnosti metanogénnych MO, ale tiež od rýchlosti pasáže (OCTT)

3. ZMIEŠANÉ SIBO

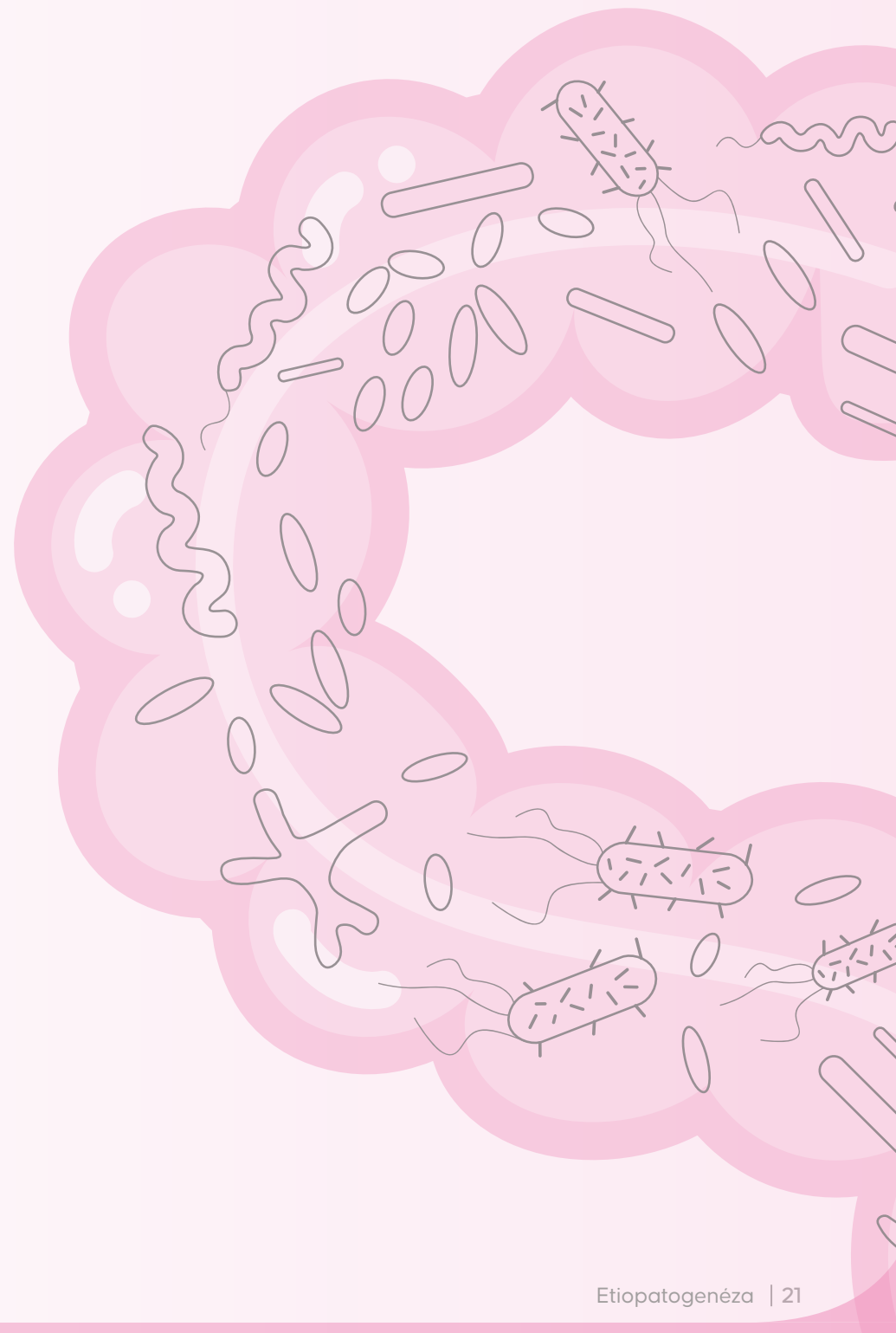
Zmiešané SIBO sa vyskytuje, keď sú pri dychovom teste SIBO zaznamenané zvýšené hladiny vodíka aj metánu, čo naznačuje nadmerný rast mikroorganizmov produkujúcich metán aj baktérií produkujúcich vodík. Stanovenie koncentrácie H₂ vo vydychovanom vzduchu môže byť ovplyvnené prítomnosťou metanogénnych MO. Producenti CH₄ používajú na výrobu metánu vodík, to znamená, že by mali byť prítomné aj baktérie produkujúce vodík. Avšak, nie vždy môže byť H₂ zachytený, nakoľko ho producenti CH₄ všetok spotrebávajú. V takom prípade sa môžeme mylne domnievať že sme našli CH₄ dominantné SIBO, úspešne liečime producentov CH₄, avšak pri ďalšom testovaní by sme mohli nájsť H₂ dominantné SIBO (vhodný rifaximín). Pokiaľ nedochádza k zvyšovaniu H₂, SIBO by sa nemalo komentovať.

4. SÍROVODÍK DOMINANTNÉ SIBO

Sírovodík (H₂S) vzniká syntézou z vodíka v TČ alebo je produkovaný sulfát-redukujúcimi baktériami (*Desulfovibrio* a *Bilophila*), ktoré sa dávajú do súvislosti aj s IBD ochoreniami alebo syndrómom deravého čreva. Detekcia plynu H₂S môže zvyšovať spoľahlivosť detekcie SIBO, nakoľko H₂S lepšie koreluje so symptómami a to predovšetkým s hnačkou, ale prítomná môže byť aj zápcha, bolesti brucha alebo únava. V súčasnosti u nás nie je dostupný analyzátor, ktorý by bol schopný zachytávať sírovodík podobne ako vodík alebo metán vo vydychovanom vzduchu, ale podľa dostupných dát takýto test, ktorý by bol schopný detekovať vodík, metán aj sírovodík súčasne už patentovaný bol v USA. Sensory pre detekciu H₂S fungujú na báze nanovlákiem s oxidom zinočnatým.

5. SIFO - Small Intestinal Fungal Overgrowth

SIFO alebo premnoženie húb v tenkom čreve nastáva, keď huby migrujú do tenkého čreva. Jedná sa o premnoženie plesní - kvasiniek (*Candida*) v TČ. Prejavy sú totožné so SIBO. Táto problematika zatiaľ nie je jednoznačne preskúmaná, ale za možné príčiny sa udáva dlhotrvajúca IPP terapia, častá ATB liečba a zatiaľ neexistuje dostupnejšia diagnostika ani jednoznačne účinná terapia (antifungálna liečba – *Fuconasol* (*Mycomax*), prírodná liečba, úprava stravy).



Klinický obraz

Prax, ale aj výsledky dostupných štúdií naznačujú, že bolesť brucha, nadúvanie, plynatosť, distenzia a hnačka sú najčastejšími príznakmi popisovanými u pacientov so SIBO. Prevládajúcimi u viac ako 2/3 pacientov. V závažných prípadoch sa môžu vyskytnúť nutričné deficity, a to napr. vitamínu B12, vitamínu D alebo železa, ale vo väčšine prípadov sú len mierne alebo až nesignifikantné. U niektorých pacientov sa môže prejavovať aj únava alebo narušená psychická koncentrácia. Žiadny z týchto príznakov, vyskytujúcich sa ako jediný, však nemožno špecificky pripísať len pre SIBO.

Symptómy sa často maskujú za iné diagnózy, ako je napr. IBS, funkčná hnačka, funkčná dyspepsia alebo nadúvanie. Je to čiastočne spôsobené variabilitou symptómov u pacientov so SIBO a množstvom základných rizikových faktorov, ktoré môžu viesť k jeho rozvoju. Napríklad u pacienta s chronickou pankreatitídou je ťažké určiť, či hnačka vyplýva z exokrínnej nedostatočnosti alebo z koexistujúceho SIBO a do akej miery príznaky súvisia s pankreatickou insuficienciou vs SIBO. Podobne u pacientov s Crohnovou chorobou, najmä u tých, ktorí podstúpili resekciu ileocekálnych chlopiek, môžu príznaky ako bolesti brucha, prelievanie v črevách a hnačky vyplývať zo SIBO v porovnaní s aktívnym zápalom základného ochorenia, malabsorpciou žľazových kyselín alebo pooperačnými striktúrami. Preto je potrebné venovať veľkú pozornosť nielen prítomným symptómom pacienta, ale aj rizikovým faktorom pre SIBO a akejkolvek anamnéze predchádzajúcich pokusov o liečbu iných základných stavov pri hodnotení SIBO ako novej diagnózy u pacienta s nevysvetliteľnými bolesťami brucha, plynatosťou, nadúvaním, zápchou, hnačkou alebo aj malabsorpčnými príznakmi.

Charakteristickými klinickými príznakmi sú:

- plynatosť
- abdominálny diskomfort
- zápchy/hnačky
- bolesti brucha
- v ťažších prípadoch môže byť malabsorpčný syndróm, malnutrícia (znížený prealbumín, transferín), malabsorpcia makroživín a s tým súvisiaci pokles hmotnosti, znížené vstrebávanie vitamínu B12 (neuropatia), vitamínov rozpustných v tukoch – A, D (znížené vstrebávanie vápniku – tetánia)
- pečenevá lézia
- kožné prejavy (rosacea, akné...)
- artralgie alebo rôzne vyjadrený karenčný syndróm a pod.
- únava, znížená koncentrácia
- neurologické a kognitívne syndrómy, čo spôsobujú kyseliny, ktoré vylučujú baktérie.

Morfologické a metabolické dôsledky

SIBO môže ovplyvniť funkciu tenkého čreva prostredníctvom priamych a nepriamych mechanizmov. Akútny dopad býva jasne rozpoznateľný vzhľadom na objavenie sa nešpecifických dyspeptických ťažkostí (viď klinický obraz). Ako sa však predlžuje doba prítomnosti SIBO, dochádza k poškodeniu sliznice tenkého čreva v podobe straty integrity celulárnych membrán, objavenia sa subepiteliálneho edému s vývojom chronickej mikroskopickej enteritídy. Dekonjugácia žlčových kyselín v proximálnom tenkom čreve naruší trávenie tukov a vedie k produkcii kyseliny litcholovej, ktorá sa zle vstrebáva a môže byť tak priamo toxická pre enterocyty. Mikroskopický pohľad na črevo väčšinou, až na najťažšie stavy, vykazuje normálny vilózný vzor, avšak podrobnejšia morfológia a prítomnosť enzýmov môžu vykazovať jemné odchýlky. Priame poškodenie sliznice môže byť tiež dôsledkom bakteriálnej prílnavosti alebo zvýšenej konverzie enzýmu xantín-dehydrogenázy enterotoxínmi na xantínoxidázu. Nepriamo sa môžu vyskytnúť sekundárne morfologické zmeny z nedostatku kobalamínu.

Bez ohľadu na mechanizmus vedie poškodenie enterocytov k zníženiu až strate aktivity enzýmov klkov – vznik maldigescie, redukcii absorpčnej kapacity – vznik malabsorpcie až atrofie sliznice. Následne sa objavuje porucha funkcie slizničnej bariéry a permeability s translokáciou baktérií do pečene cestou portálneho riečiska a ev. aj ďalej do systémového priestoru. Zmenená priepustnosť čreva predisponuje k rozvoju enteropatie so stratou proteínov. Zvýšená črevná permeabilita je pri SIBO v prípade vilóznej atrofie nezávisle od nedostatku vitamínu B12. Baktérie môžu „súťažiť“, s hostiteľom o bielkoviny a to môže viesť k nadmernej produkcii amoniaku. V kontexte zhoršenej slizničnej bariéry a nárastu amoniaku môže dôjsť k rozvoju encefalopatie. Okrem toho pacienti so syndrómom krátkého čreva, najmä tí s neporušeným hrubým črevom, môžu trpieť D-mliečnou acidémiou a encefalopatiou pri podávaní enterálnej výživy v dôsledku produkcie kyseliny D-mliečnej grampozitívnymi anaeróbnymi. Pneumatóza intestinalis bola tiež pozorovaná v súvislosti so SIBO, a to v prípade črevnej obštrukcie alebo aj bez nej.

Nutričné dôsledky SIBO

Na systémovej úrovni môžeme zaznamenať pri chronickom priebehu aj malnutričné prejavy s nedostatkom makro a mikro nutrientov, napr. hypokalcémia a pod. Malabsorpcia tukov môže viesť k steatorei a tým k nedostatku vitamínov A,E a D rozpustných v tukoch. Malabsorpcia uhľohydrátov spôsobená SIBO môže prispieť k hnačke v dôsledku metabolizmu malabsorbovaných sacharidov baktériami za vzniku organických kyselín s krátkym reťazcom, ktoré zase zvyšujú osmolaritu črevnej tekutiny. Hoci určitý stupeň hypoproteinémie je bežný, nejaká závažnejšia podvýživa je pri SIBO zriedkavá, pokiaľ tam nie je prítomné aj iné, ďalšie ochorenie, resp. stav. Nedostatok kobalamínu (vitamín B12) sa pri SIBO vyskytuje bežne a to v dôsledku pôsobenia anaeróbných baktérií, čo sú jediné baktérie, ktoré môžu vitamín B12 vychytávať. Hladiny folátu aj vitamínu K sú zvyčajne v norme alebo zvýšené v dôsledku bakteriálnej syntézy. Klinické a nutričné dôsledky SIBO pri syndróme krátkého čreva závisia od celkového klinického stavu pacienta.

Diagnostika SIBO

Základom diagnostiky je anamnéza. SIBO sa spája s radou nešpecifických príznakov (plynatosť, abdominálny diskomfort a event. bolesť brucha, hnačky alebo zápcha). Veľmi dôležitá je diferenciálna diagnostika aj v súvislosti so zaznamenanými ťažkosťami po konzumácii určitých potravín alebo potravinových skupín. Klinika pri SIBO, ale tiež patofyziologické procesy svedčia o úzkom vzťahu medzi SIBO a celiakiou, IBS a neceliakálnou gluténovou intoleranciou – NCGS, potravinovými alergiami, intoleranciami (predovšetkým laktózová a fruktózová intolerancia, histamínová intolerancia), eozinofilná ezofagitída a to u detí aj dospelých. Ak by sme to chceli preniesť do klinickej praxe, napr. u pacienta s ťažkosťami po mlieku a mliečnych výrobkoch a vylúčenej alergii na bielkovinu kravského mlieka, dychovým laktózovým testom vylúčenej laktózovej intolerancii, je potrebné v rámci dif. dg. zrealizovať aj SIBO vyšetrenie, nakoľko pacienti s ťažkosťami môžu súvisieť s fermentáciou laktózy nie primárne v dôsledku deficitu laktázy, ale v dôsledku premnoženej patologickej mikroflóry skrz SIBO. Rovnako tomu môže byť aj pri fruktózovej intolerancii. U celiakov sa so SIBO stretávame či už v čase diagnostiky samotnej celiakie ale tiež neskôr, na liečbe - bezlepkovej diéte. Pokiaľ pacient s celiakiou napriek dodržiavaniu bezlepkovej diéty pociťuje ťažkosti, vo väčšine prípadov týkajúce sa tráviaceho traktu, treba myslieť na okrem iných možných príčin aj na SIBO. Odpoveď na otázku, či je SIBO príčinou, dôsledkom, alebo len pridruženým problémom týchto chorobných stavov, nie je zatiaľ jednoznačne zodpovedaná. S určitosťou však môžeme povedať, že sa navzájom nevylučujú a ich neskorá diagnostika, neriešenie a neliečenie sa môžu vzájomne podnecovať k zhoršujúcemu sa minimálne klinickému stavu.

Nález pri fyzikálnom vyšetrení je väčšinou nešpecifický, modifikovaný základným ochorením. Najvýznamnejším príznakom je nadúvanie (obligatórny príznak). I keď neexistujú validované skórovacie dotazníky pre tento symptóm, kritérium pre SIBO by malo byť, že pacient pociťuje tento príznak najmenej každý 2. deň po dobu dlhšiu než 50 dní. Často je prítomná latentná tetania, polyneuropatie z deficitu vitamínu B, def.vit. D, kožné prejavy (rosacea) alebo sa môže prejaviť i ako steatorea.

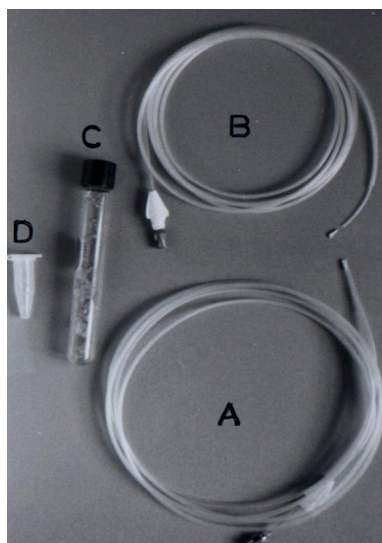
V laboratórnych parametroch môže byť prítomná anémia z deficitu železa, hypovitaminóza vitamínu B12, známky malnutrie ako lymfopénia, nízky sérový prealbumín či transferín, D-laktát, zvýšené hepatálne testy. Hodnota folátov a sérová koncentrácia vitamínu K sú väčšinou v norme alebo môžu byť zvýšené (v dôsledku bakteriálnej syntézy).

Endoskopický nález je u väčšiny pacientov v norme (eventuálne nešpecifický nález). Zlatým štandardom diagnostiky je **kultivácia jejunálneho aspirátu**, ktorá sa však u nás v bežnej praxi nevykonáva, nakoľko je finančne náročná a invazívna. Aspirát sa získava pomocou špeciálnej sondy zavedenej do jejuna cez nos alebo pri enteroskopii (prípustná je aj hlboká intubácia distálneho duodena gastroskopom). Celkovo by sa malo odobrať 3 – 5 ml jejunálneho aspirátu (s maximálnym úsilím o zamedzenie kontaminácie aspirátu z vyšších etáž) a vzorka sa odosiela na aeróbnu i anaeróbnu kultiváciu. Počet bakteriálnych kolónií je založený na raste kultivovateľných baktérií. Diagnostickým kritériom je koncentrácia CFU/JTK/ml $\geq 10^5$ (jednotka tvoriaca kolónie – colony forming units) v mililitri v aspiráte z proximálnej časti jejuna.

Objektívne meranie baktérií v tenkom čreve sa pôvodne dosiahlo kvantitatívnou kultiváciou aspirátov získaných z proximálnej časti tenkého čreva, podobne ako kultivácia moču pri infekcii močových ciest. Dnes sa aspirát získava pomocou špeciálnej sondy zavedenej do jejuna cez nos alebo pri enteroskopii. Dostupné sú aj aspiračné katétre so systémom spirálnych otvorov brániacich sekundárnej kontaminácii aspirátu. Treba zdôrazniť, že počet bakteriálnych kolónií pri SIBO je založený na raste kultivovateľných baktérií. Mikrobiologické vyšetrenie aspirátu kladie vysoké nároky na mikrobiologické laboratóriá (kvantitatívne určenie anaerobiontov) a má radu úskalí. Ide predovšetkým o nízku reprodukovateľnosť a prítomnosť nekultivovateľných baktérií. Bakteriálne prerastanie môže byť nerovnomerné, z toho dôvodu ho jednorázové vyšetrenie nemusí zachytiť. Môže byť tiež lokalizované v mieste, ktoré je relatívne ťažko dostupné pre odber vzorky.

Chýbajú štandardizované techniky aseptického zberu vzoriek aspirátu v tenkom čreve, pretože metódy sa líšia, pokiaľ ide o umiestnenie zariadenia na aspiráciu vzorky a množstvo odobratej tekutiny, ako aj manipuláciu so vzorkou a následnú kultiváciu. Všeobecne platí, že počas endoskopie je potrebné dosiahnuť hlbokú intubáciu dvanástnika pri minimalizácii sania a zabránení krížovej kontaminácie sekrétov zvonku dvanástnika. 2 mm liquórny katéter prechádza s viacerými bočnými otvormi cez biooptický kanál horného endoskopu do tretej a štvrtej časti dvanástnika. Jemným odsávaním sa nasáva približne 3 až 5 ml dvanástnikovej tekutiny a vzorka sa odošle do mikrobiologického laboratória na aeróbnou/anaeróbnou kultiváciu. Nosenie sterilných rukavíc, sterilný endoskop pri zavádzaní katétra a odbere vzoriek a umiestnení sterilného viečka na injekčnú striekačku sú kľúčovými zložkami pre správny odber vzoriek a manipuláciu s nimi.

Po získaní by sa vzorka mala okamžite preniesť do mikrobiologického laboratória s rýchlym spracovaním aeróbnych a anaeróbných kultúr. Je dôležité komunikovať s laboratórnym personálom o použití vhodných médií a nehlásiť výsledky ako pozitívne alebo negatívne, ale popísať rast organizmov ako presný počet kolónií v CFU/JTK/ml. V minulosti sa na identifikáciu patologickej bakteriálnej infekcie u ľudí, vrátane diagnózy SIBO, používala prísnejšia hladina CFU/JTK/ml a chýbala jej validácia. Koncentrácia CFU/JTK/ml $\geq 10^5$ sa v súčasnosti všeobecne považuje za diagnostickú pre SIBO. Diagnostika SIBO pomocou aspirácie a kultivácie z tenkého čreva je však časovo náročná, drahá a je to invazívny postup, ktorý si vyžaduje sedáciu a nesie obvyklé riziká endoskopie.



Obrázok č. 1 Instrumentária potrebné na vykonanie aspirácie jejunálneho sekrétu (Ghoshal U, et al.)

Dychové testy

Hlavnou diagnostickou a súčasne aj najčastejšie využívanou metódou diagnostiky SIBO sú neinvazívne dychové testy, ktoré sa vykonávajú pomocou dychových analyzátorov na to určených. Analyzátory sa využívajú v klinickej praxi na diagnostiku SIBO, ale tiež diagnostiku malabsorpcií a stanovenie črevnej motility – OCTT (Orocecal Transit Time). Predstavujú moderný, relatívne lacný, jednoduchý, široko dostupný a najmä neinvazívny diagnostický nástroj v gastroenterológii.

Sú založené na princípe kvantitatívneho merania vodíka alebo aj metánu vo vydychovanom vzduchu po požití záťažového sacharidového substrátu (najčastejšie laktulózy alebo glukózy). Zároveň sú nerádioaktívne a bezpečné pre deti i tehotné ženy. Hladiny nameraných plynov sa stanovujú v jednotkách ppm (parts per million).

Obrázok č. 2 Vodíkový dychový analyzátor využívaný pri diagnostike SIBO s príslušnými instrumentármi. Jedná sa o prenosné, ručné, batériové detektory s elektrochemickým senzorm (HydroCheck (Neomed Medizintechnik), Lactofan H2 – (FAN), Gastrolyzer (Bedfont Scientific), H2-Check (MD Diagnostics), Micro H2 (MicroMedicals)). Dostupné sú aj zariadenia na domáce testovanie- napr. pri kontrole dodržovania FODMAP diéty (H2 detektor AIRE (FoodMarble Digestive Health) zdroj : archív Jarmila Kabátová)



Obrázok č. 3 Zariadenia na stanovenie metánu vo vydychovanom vzduchu (zdroj: internet)

V ľudskom organizme u zdravého človeka je všetok vodík, metán a sírovodík tvorený mikróbmi predovšetkým v hrubom čreve a v prípade SIBO aj v tenkom čreve. Asi 80 % vodíka a metánu sa vylučuje vetrami a 20 % pľúcami vydychovaným vzduchom, kde je možné ich stanoviť prostredníctvom dychových testov. Vzhľadom na to, že ľudské bunky nie sú schopné produkovať vodík a metán, ich nameraná hodnota v určitom časovom úseku je výsledkom fermentácie sacharidov mikróbmi v tenkom čreve - v prípade SIBO, ich následnej absorpcie do krvného obehu a ich expirácie cez pľúca. Po požití sacharidovej záťaže a jej vystavení mikróbom sa vytvárajú nielen plyny, ale aj masťné kyseliny s krátkym reťazcom (využiteľné pri iných metódach diagnostiky SIBO).

Aj keď je dychový test populárny, je dôležité podotknúť, že sa jedná o nepriamu metódu a diagnostická presnosť nie je vysoká. Pri porovnaní s výťažnosťou z jejunálneho aspirátu je zhoda asi v 65 %. Podobne ako pri kvantitatívnej kultivácii aspirátov tenkého čreva, aj pri dychových testoch sa jednotlivé výsledky štúdií značne líšia v odporúčaníach techniky testovania a vo vyhodnocovaní nameraných hodnôt. Napriek tomu sa dychové testy na diagnostiku SIBO uznávajú ako kľúčová diagnostika, aj keď nie ideálna. Je dôležité poznať obmedzenia dychového testovania, a preto je pri indikácii testovania základom podrobná anamnéza. Vzhľadom na to, že najvýznamnejším príznakom SIBO je nadúvanie, mal by byť tento príznak považovaný za nevyhnutný pri indikácii dychového vyšetrenia. Hlavnou indikáciou metánového dychového vyšetrenia by podľa dostupných dát mala byť predovšetkým obštipácia. V rámci SIBO je však treba myslieť aj na sekundárne príznaky ako je hnačka, bolesť brucha, prelievanie v črevách, svrbenie tela, únava (viď aj klinický obraz).

1. VODÍKOVÝ DYCHOVÝ TEST

Ako už bolo spomenuté, princíp vodíkového dychového testu spočíva v skutočnosti, že koncentrácia vodíka vo vydychovanom vzduchu stúpa priamo úmerne hydrolýze podaného substrátu, ktorým môže byť glukóza (75 g) alebo laktulóza (10 g), event. fruktóza (25 g). Štandardne sa realizuje s laktulózou. Glukóza by sa mala použiť následne, napr. ak je testovanie laktulózou nejednoznačné. To je v prípade, ak nie je možné rozlíšiť medzi prerastaním baktérií v tenkom čreve alebo rýchlym tranzitom tenkého čreva a následnou fermentáciou už v hrubom čreve, čo ukazuje veľký nárast produkcie plynu v druhej polovici testovania. Inou eventualitou použitia glukózy je u pacientov so skráteným tenkým črevom (napríklad bariatrické operácie, Roux Y resekcia a pod.).

GLUKÓZA	LAKTULÓZA - štandard
Odhadovaná dg. presnosť – 72 %	Odhadovaná dg. presnosť – 54 %
- menej falošne pozitívnych výsledkov pre rýchle vstrebávanie v proximálnej časti TČ	- riziko falošne pozitívnych výsledkov pre nevstrebávanie, možný zrýchlený tranzit a fermentáciu v HČ
- viac falošne negatívnych výsledkov pre nezachytenie možného prerastania v distálnej časti TČ	- zachytí prerastanie v celom TČ
Pozitívny výsledok = zvýšenie o 20 ppm nad VH do 90 min.	Pozitívny výsledok = zvýšenie o 20 ppm nad VH do 90 min.
Nevhodné pre ľudí s malabsorpciou sacharidov	Nevhodné pre ľudí so zrýchleným tranzitom
Preferovať u ľudí so skráteným črevom, bariatrické operácie, Roux Y resekcia	Vhodné na stanovenie motility – oroekálny transit time (zvyšovanie ppm o 10 u zdravého 40 – 170 min.)

Tabuľka č. 1 Porovnanie sacharidových substrátov využívaných pri disgnostike SIBO (zdroj: archív Jarmila Kabátová)

2. METÁNOVÝ DYCHOVÝ TEST

Služi k detekcii premnoženia mikroorganizmov produkujúcich metán a odporúča sa u symptomatických pacientov s podozrením na SIBO, najmä u pacientov so zápchou.

Napriek tomu, že dychové testy sú osvedčenou diagnostickou metódou, metodika a interpretácia výsledkov je medzi centrami stále nejednotná. To vedie k určitej kontroverzii o používaní a interpretácii dychových testov, ako aj o samotnej diagnóze SIBO a jej liečbe. S cieľom zjednotenia diagnostických postupov a interpretácií bol v r. 2022 na Slovensku vydaný 69. metodický list racionálnej farmakoterapie – Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve (SIBO).

Výhody a nevýhody dychových testov

Výhodou dychových testov je ich neinvazívnosť. Vykonáva ich široká škála zdravotníckych pracovníkov. Nie sú toxické, sú pomerne lacné, rýchle, nakoľko výsledok testovania je známy hneď počas alebo po ukončení testovania a v našich podmienkach sú tieto testy už aj ľahko dostupné.

Nevýhodou je ich možnosť falošnej negativity/pozitivity, ako aj neustále diskutovaná interpretácia nálezov. Dychový test s použitím laktulózy je kritizovaný za často falošne pozitívne hodnoty (kvôli zrýchlenému tranzitu a fermentácii v hrubom čreve u niektorých jedincov). Dychový test s použitím glukózy je kritizovaný za to, že glukóza sa absorbuje v proximálnom dvanástniku, a preto má nízku citlivosť na detekciu distálneho SIBO – inými slovami, nemusí zaznamenať prerastanie v distálnom tenkom čreve.

Príprava pacienta na dychový test a postup pri testovaní

Na správne stanovenie diagnózy SIBO je nevyhnutné, aby pacient striktné dodržal prípravu na testovanie. V prípade, že príprava dodržaná nebola, test by sa nemal v daný deň realizovať.

Príprava pacienta na dychový test

- ATB – nutné vynechať minimálne 4 týždne pred testom
- SIBO test nerealizovať do 1 týždňa od kolonoskopie s prípravou
- vynechať promotilitné lieky/látky a laxatíva najmenej 1 týždeň pred testom
- vynechať probiotiká minimálne 1 týždeň pred testom
- vysadenie IPP pred testom je na zváženie a ku každému pacientovi je potrebné pristupovať individuálne
- 3 dni pred vyšetrením je vhodné konzumovať ľahko stráviteľné, bezzvyškové jedlo s obmedzením fermentovaných potravín, napr. pečené alebo grilované morské plody, ryby, kuracie, morčacie, chudé hovädzie alebo bravčové mäso, vajcia, biela ryža, dostatočný pitný režim – voda, obyčajná káva alebo čaj
- počas prípravnej diéty sa odporúča vynechať potraviny ako cibuľa, strukoviny, kapusta, pór, mlieko a mliečne výrobky, jednoduché cukry (sladkosti, malinovky...), ovocie a zeleninu a výrobky obsahujúce fruktózový (kukuričný) sirup, alkohol
- pri príprave jedál používať minimálne množstvo oleja, korenín a soli
- ak má pacient špeciálne diétne požiadavky, mal by sa obrátiť na odborníka, ktorý test vykonáva a prebrať to s ním
- 8 –12 hodín pred vyšetrením nejesť
- minimalizovať fyzickú aktivitu (necvičiť)
- pred vyšetrením sa odporúča umyť zuby len s kefkou a vodou (bez zubnej pasty)
- ráno pred vyšetrením je vhodné vypiť pohár teplej vody, čím sa znižuje riziko nameranej zvýšenej VH ppm
- krátko pred testovaním nepiť sytené nápoje, nefajčiť, nežuť žuvačky, necumľať cukríky
- bez informovania lekára nebrať ráno pred vyšetrením žiadne lieky, ktoré by mohli ovplyvniť výsledok testovania, ani výživové doplnky
- diabetici sú vystavení riziku zhoršenej kontroly glykémie pred a počas dychového testu v dôsledku požiadavky na prípravu a vykonávanie dychového testu

Tabuľka č.2 Príprava pacienta na dychový test (zdroj: archív Jarmila Kabátová)

Priebeh testovania

1. pacient obdrží sterilný náustok a vloží ho do už vopred kalibrovaného dychového analyzátora
2. prvé meranie prebieha nalačno – východisková hodnota (VH)
3. pacientovi je podaný roztok 10 g laktulózy/75 g glukózy rozpustený v 250 ml nesýtenej pitnej vody izbovej teploty
4. následne vo zvolených 15 – 30 min. intervaloch po dobu 90 – 120 min. v prípade vodíkového testu vydychuje do analyzátora (do 120 – 180 min. sa popisuje v prípade metánového testu), ktorý zaznamenáva namerané hodnoty H₂ a CH₄ vo vydychovanom vzduchu do grafu s výslednou krivkou.
 - vyšetrenie by malo pokračovať, až kým sa nepozoruje jednoznačný dôkaz fermentácie laktulózy v hrubom čreve – navýšenie hodnoty ppm po 90 – 120 min., eventuálne dlhšie (180 – 240 min)
 - výsledok testu je stanovený hneď po ukončení testovania
 - vyhodnotenie testu robí kvalifikovaný personál, pričom je potrebné brať do úvahy celkový zdravotný stav, pôvodné klinické ťažkosti, pridružené ochorenia, klinické ťažkosti počas vykonávania dychového testu po podaní substrátu, o ktorých by sa mal informovať priebežne počas celého testovania.

Interpretácia výsledkov dychového testu

Dychové testy nie sú jednoznačne štandardizované. Rôzne protokoly sa líšia dávkou, koncentráciou substrátov, dĺžkou testovania, intervalmi zbierania vzoriek dychu a cut-off hodnotami (východiskové (VH) a vrcholové). Preto vyhodnocovanie dychových testov musí robiť kvalifikovaný odborník a pohľad na pacienta musí byť komplexný s prihliadnutím na jeho celkový zdravotný stav a prítomnú kliniku počas testovania.

Najdôležitejšie je identifikovať bod, kedy sa už nejedná o hodnoty z TČ (90 – 100 min. - prechod do HČ, kedy prirodzene hodnota ppm stúpa).

Ako SIBO pozitívny test sa považuje zvýšenie nad základnú hladinu o 10 ppm vodíka za 60 minút (európsky konsenzus) alebo o 20 ppm vodíka za 90 minút (USA konsenzus). Výhodou európskych usmernení je zníženie falošne pozitívnych výsledkov. Naproti tomu kritériá z USA môžu mať viac falošne pozitívnych výsledkov, pretože sa predpokladá, že u približne polovice ľudí dosiahne laktulóza hrubé črevo do 90 minút. Pri nejednoznačných (hraničných) výsledkoch sa môže doplniť ešte glukózový test, aby sa poskytla vyššia diagnostická presnosť.

Aj keď sa metán v rámci diagnostiky SIBO ako takého bežne nepoužíva, môže naznačovať nerovnováhu v črevnom mikrobióme aj v tenkom čreve. Nízke hladiny metánu sú bežné u zdravých jedincov, avšak vysoké hladiny metánu (> 10 ppm) sú spojené so zápchou a nadúvaním. Hladina metánu ≥ 10 ppm na začiatku alebo v ktoromkoľvek bode počas testu svedčí o pozitívite na metanogénzu. Keďže metán môže ovplyvniť tranzit, je ťažké nájsť istotu, či sa metanogénne organizmy nachádzajú v tenkom čreve alebo v hrubom čreve, takže SIBO by sa nemalo komentovať, ak nedôjde k súčasnému zvýšeniu vodíka. Hladiny metánu sú často > 10 ppm na začiatku testovania, napriek dodržiavaniu prípravy pred testovaním. Vysoká základná hladina metánu nie je indikáciou na zastavenie testu (bežnejšie u pacientov s nadúvaním a zápchou) ako je tomu pri vodíkovom teste.

ZÁKLADNÁ INTERPRETÁCIA VÝSLEDKOV

VH nad 20 ppm – ukončenie testovania (neplatí pre metánový test)

SIBO pozitívny test:

- zvýšenie nad VH o 10 ppm H₂ do 60 min. (európsky konsenzus) – menej falošne pozit. výsledkov

- zvýšenie nad VH o 20 ppm H₂ do 90 min. (USA konsenzus) – viac falošne pozit. výsledkov (prechod do HČ)

METANOGENÉZA – pozitívny metánový test

- hladina metánu $\geq 3 - 10$ ppm na začiatku alebo v ktoromkoľvek bode počas testu (spojené so zápchou a nadúvaním)

- zvýšenie koncentrácie H₂+2xCH₄ – molekula metánu vzniká z 2 molekúl vodíku

- metán ovplyvňuje tranzit – ťažké nájsť istotu, či sa metanogénne organizmy nachádzajú v TČ alebo v HČ

- SIBO by sa nemalo komentovať, ak nedôjde k súčasnému zvýšeniu vodíka

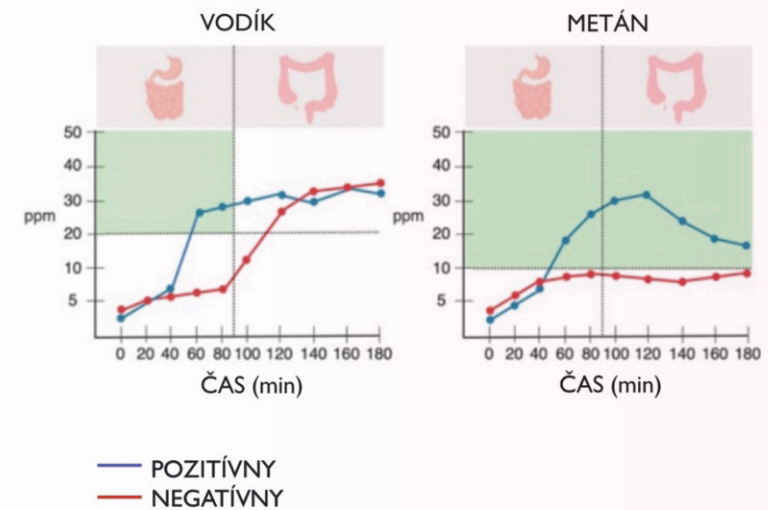
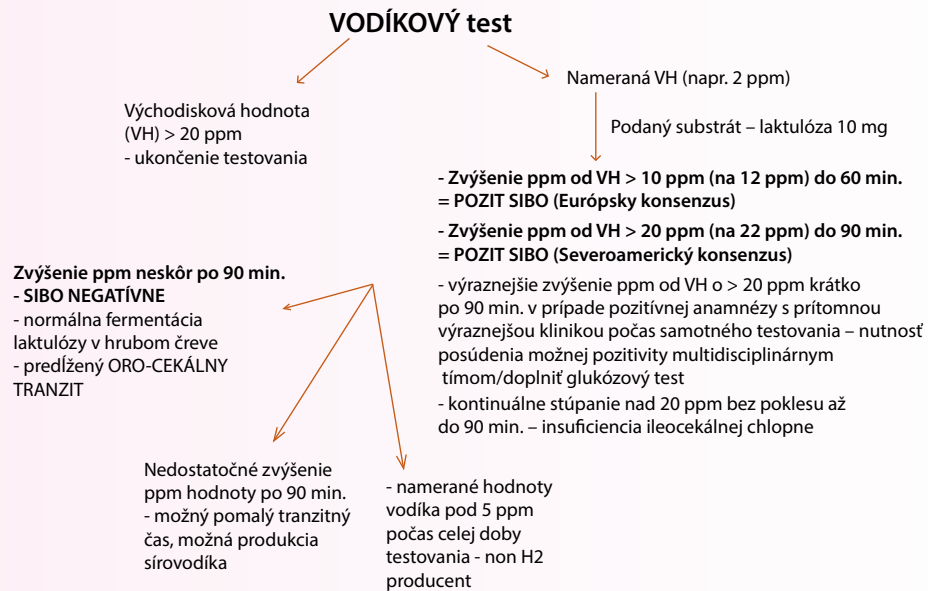
Tabuľka č. 3 Základná interpretácia výsledkov (zdroj: archív Jarmila Kabátová)

ROZŠÍRENÁ INTERPRETÁCIA VÝSLEDKOV

Vodíkový dychový test s vysokou východiskovou hodnotou (> 20 ppm)
možné príčiny:

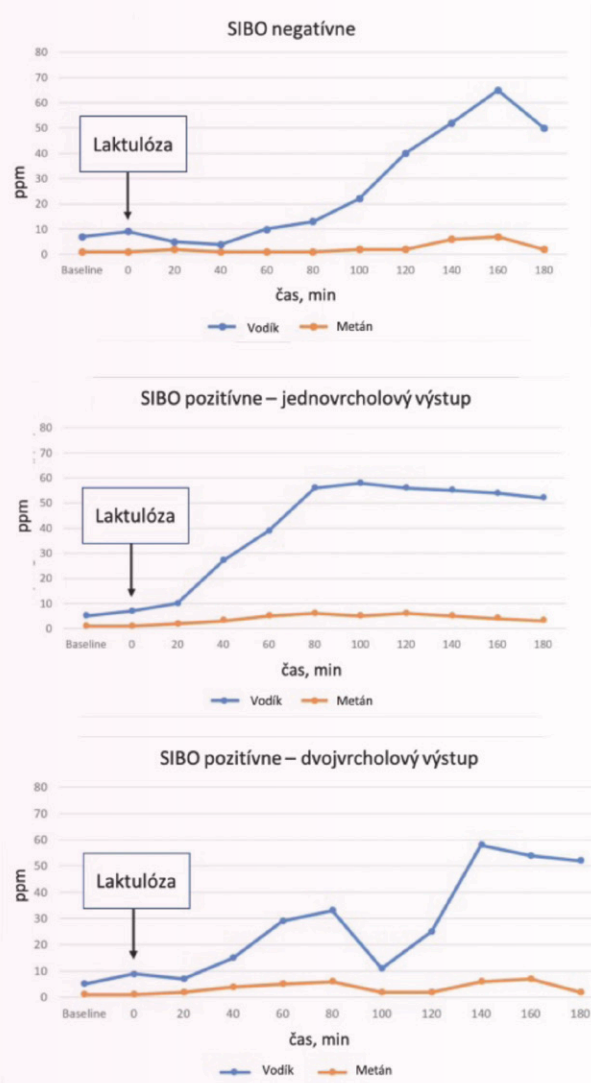
- nedodržanie prípravy
- narušená mikroflóra v ústnej dutine, zvýšená kazivosť zubov
- SIFO – plesňové prerastanie čreva (premnoženie kvasiniek)
= test sa odporúča ukončiť a preložiť na iný termín
- zvýšenie o 10 ppm vodíka do 60 minút – SIBO pozitívne (Európsky konsenzus) / o 20 ppm vodíka do 90 minút (Severoamerický konsenzus)
- zvýšenie hladiny vodíka po 90 minútach – normálna fermentácia laktulózy baktériami v hrubom čreve (nezistená v glukózovom dychovom teste)
- oneskorené stúpanie H₂ nad 20 ppm po 90. min. testovania – predĺžený orocekálny tranzit (pomalá tranzitná zápcha, narušená motilita čreva)
- kontinuálne stúpanie H₂ nad 20 ppm bez poklesu až do 90 min. (insuficiencia ileocekálnej chlopne) s prítomným diskomfortom
- "BACKWASH ileitis" – návrat obsahu hrubého čreva do terminálneho ilea, pacient môže pociťovať bolestivosť v pravom hypogastriu
- nedostatočné zvýšenie vodíka po 90 minútach – možný pomalý tranzit v tenkom čreve alebo možná produkcia sírovodíka
- nízke hodnoty vodíka pod 5 ppm počas celej doby testovania a prítomná klinika – non H₂ producent
- prítomnosť metánu (>10 ppm) – nadmerná produkcia metánu v dôsledku premnoženia metanogénu
- zvýšenie nameranej hladiny vodíka a metánu (kombinovaný test) o 15 a viac nad VH do 90 – 120 min. s použitím substrátu – 75 g glukózy

Tabuľka č. 4 Rozšírená interpretácia výsledkov (zdroj: archív Jarmila Kabátová)



Obrázok č. 4 Diagram postupu vyhodnocovania vodíkového dychového testu (Metodický list – Oltman M. et al)

Obrázok č. 5. Ilustračný graf znázorňujúci pozitívny a negatívne test VODÍK/METÁN (upravené podľa Rodriguez DA. Et al.)



Obrázok č. 6 Znárodnenie variability výsledných grafov vodíkového a metánového dychového testu (upravené podľa Rezaie A. et al.)

Možné príčiny falošnej pozitivity/negativity

- nedodržanie prípravy na dychový test – ťažko kontrolovateľné
- diéta
- ATB, probiotiká
- nedávne kolonoskopické vyšetrenie
- nedodržanie zásad počas testovania – napr. fajčenie medzi jednotlivými meraniami
- zlá kalibrácia dychového analyzátora
- závažné pľúcne ochorenia môžu interpretáciu výsledku sťažiť
- glukóza – veľmi rýchle vstrebanie glukózy v proximálnom jejunu môže spôsobiť falošnú negativitu
- laktulóza – falošná pozitivita – pri bakteriálnom prerastaní v distálnom ileu môže byť náročné odlišiť peak z ilea od normálneho vrcholu po tom, čo substrát dosiahne hrubé črevo
- pri syndróme krátkeho čreva (pri zachovaní HČ) – laktulóza – falošná pozitivita
- pri nízkom zastúpení anaeróbných baktérií – môže byť H₂ dychový test falošne negatívny
- stanovenie koncentrácie CH₄ (pri nižšej konc.) – skreslené pri vysokej koncentrácii H₂
- stanovenie koncentrácie H₂ – ovplyvnené prítomnosťou metanogénnych MO

Iné možné spôsoby diagnostiky

- **Dychový test s 13C – laktózo – ureidom**, stanovenie mastných kyselín s krátkym reťazcom v jejunálnom aspiráte, sérové nekonjugované žľčové kyseliny, kys. p-aminobenzoová v moči
- **Stanovenie sírovodíka (H₂S) vo vydychovanom vzduchu**. Okrem vodíka a metánu je aj **sírovodík (H₂S)** ďalší plyn produkovaný črevnými mikroorganizmami, ale komerčný testovací systém zatiaľ nie je k dispozícii. V rámci niektorých štúdií vodík nie vždy koreloval s príznakmi pacienta. Dôvodom by mohlo byť to, že vodík sa spotrebúva v črevách na produkciu metánu a sírovodík – H₂S. Meranie iba metánu a vodíka ako také vytvára neúplný obraz. Prebiehajúce štúdie skúmajú úlohu merania všetkých 3 spomenutých plynov. Ich hodnota pri hodnotení prerastania môže poskytnúť väčšiu jasnosť a koreláciu symptómov. Do budúcnosti je dôležité vyvinúť validované dotazníky, pretože symptómom chýba špecifickosť. Okrem toho dochádza k pokroku v nepriamom testovaní mikrobiómu. Jednou z možností je hodnotenie prchavých látok v dychu hmotnostnou spektroskopiou. Medzná hodnota pre diagnostiku SIBO pomocou H₂S musí byť ešte validovaná a jeho užitočnosť presne určená.
- V minulosti sa dychové skúšky vykonávali pomocou rádioaktívne značeného substrátu (napr. D-xylózy), ktorý by sa dal zistiť vo vydychovaných vzorkách dychu, ak by bol prítomný prebytočný počet baktérií. Vodíkový a metánový dychový test v kombinácii s dychovým testom **D-xylózy** zvyšuje senzitivitu. Táto technika sa však nepoužíva z bezpečnostných dôvodov týkajúcich sa rádioaktívne označených substrátov.
- Serologické stanovenie etanolu – pri SIBO môže dochádzať k endogénnej **syntéze etanolu**, za čo sú pravdepodobne zodpovedné *Candida albicans* a *Saccharomyces cerevisiae*. Etanol je možno stanoviť v krvi, pričom vymizne po úspešnej ATB liečbe, avšak nevyužíva sa to ako diagnostický test.
- V rámci dostupných štúdií sa hodnotilo tiež použitie fruktózy ako **monosacharidového substrátu pre osoby s cukrovkou s podozrením na SIBO**, pretože zataženie glukózou 75 g môže spôsobiť akútnu hyperglykémiu a črevnú dysmotilitu, prípadne ovplyvniť výsledky dychových testov. V porovnaní s dvanástnikovými aspirátmi, alebo glukózou, použitie roztoku fruktózy ako substrátu u osôb s cukrovkou prinieslo podobnú citlivosť, špecifickosť a diagnostickú presnosť. Laktulóza môže byť u diabetických jedincov ako neabsorbovaný sacharid používaný tiež.
- **Domáce súpravy na testovanie**. Novšie domáce súpravy na testovanie sú k dispozícii na domáce testovanie pre pacientov, ktorí nemôžu cestovať alebo sa z iných príčin nevedia dostaviť na pracovisko vykonávajúce

tieto testy. Tieto súpravy sú často nasmerované do laboratórií s certifikáciou s prísnejším validačným/kalibračným dohľadom v porovnaní s bežnou ambulatnou praxou. Príprava a diétna opatrenia pred testom, požitie substrátu a odberom dychových testov sa však vyskytujú v domácom prostredí, čo je v podstate nekontrolovateľné a výsledky testov tak nemožno hodnotiť presne. Tieto domáce testy však podľa dostupných informácií nie sú na Slovensku dodnes dostupné.

- **Sekvenovanie génov** – 16S ribozomálnej RNA (rRNA). Jednou z ďalších možností je sekvenovanie génov. Aj keď sú publikované údaje obmedzené, existujú štúdie hodnotiace SIBO sekvenovaním génov 16S ribozomálnej RNA (rRNA) v kohorte jedincov s IBS. V rámci týchto štúdií sekvenovanie kohorty jedincov odhalilo nižšiu mikrobiálnu diverzitu v dvanástniku u jedincov s IBS v porovnaní s jedincami bez IBS. Najvýznamnejšími nálezmi boli zvýšenia u *Escherichia/Shigella* a *Aeromonas* a pokles u *Acinetobacter*, *Citrobacter* a *Microvirgula*. Iné štúdie zistili vyššie hladiny *Pseudomonas* v tenkom čreve jedincov s IBS v porovnaní so zdravými kohortami. Tieto výsledky sa zrkadlili vo vzorkách stolice z rovnakej kohorty. Sekvenovanie mikróbov v dvanástnikových vzorkách a rektálnych biopsiách od subjektov s IBS a kontrolnými kohortami poukázalo na vyšší počet baktérií v tenkom čreve u jedincov s IBS. Štúdia jejunálnych aspirátov s použitím kultivácie a PCR génov 16S rRNA však nezistila žiadnu významnú koreláciu medzi výsledkami dychových testov s použitím laktulózy/glukózy a hladinami baktérií. V súčasnosti prebiehajú ďalšie štúdie.

- **Perorálne požitie kapsuly**, ktoré dokážu merať in vivo vodík a oxid uhličitý po požití sacharidového jedla a využívanie kapsúl, ktoré môžu odoberať vzorky baktérií z tenkého čreva. Jedná sa o unikátnu technológiu, ktorá môže poskytnúť lepšiu alternatívu k súčasným technikám merania vodíka z dychu, ale je potrebný ešte ďalší výskum.

- **Empirický test rifaximínom** – v prípade, že nie je možné z rôznych príčin vykonať ani jeden z diagnostických testov, výnimočne je možné zvážiť empirický test rifaximínom (200 mg (2-0-2/2-2-2 na 7 – 10 dní), event. edukáciu nutričným terapeutom o Low Fodmap diéte. Rýchly ústup symptómov možnosť SIBO podporuje, nie je však jeho dôkazom. Na druhú stranu, preukázanie SIBO nie je 100 % dôkazom príčinného vzťahu bakteriálneho prerastania a klinických príznakov. U časti pacientov so SIBO dochádza k sekundárnemu zápalu tenkého, ale aj hrubého čreva, ako reakcie na vstrebané bakteriálne antigény. Samotné zápalové zmeny môžu vyvolať symptomatológiu.

Diferenciálna diagnostika

Nutné je odlíšiť funkčné tráviace poruchy bez bakteriálneho prerastania a chronické infekcie gastrointestinálneho traktu (napr. lambliózu) a osoby spĺňajúce diagnostické kritériá IBS (ROME IV) od funkčnej plynatosti. IBS je jednou z najčastejšie hodnotených komplikácií s väzbami na SIBO. Metaanalýzy naznačujú, že až 78 % osôb s IBS trpí SIBO. Je tiež potrebné myslieť na SIBO u pacientov s nešpecifickými dyspeptickými ťažkosťami, pacientov s Crohnovou chorobou pri zhoršujúcom sa klinickom stave napriek remisii ochorenia, u pacientov s chronickou pankreatitídou alebo sklerodermiou, u pacientov s celiakiou nereagujúcou na bezlepkovú diétu, pri cirhóze pečene a iných. SIBO by tak malo byť štandardným bodom diferenciálnej diagnostiky.

V prípade klasického SIBO s pozitívnym vodíkovým dychovým testom by koncovými ukazovateľmi správnej diagnostiky a úspešnej terapie malo byť odstránenie nadúvania, respektíve ústup klinických ťažkostí v spojení s normalizáciou kontrolného vodíkoveho dychového testu, ktorý je vhodné vykonať najskôr 3 mesiace po ukončení liečby. Zápcha je kľúčovým znakom metánu. Keďže sa ukázalo, že produkcia metánu a zápcha sú v korelácii, kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom by malo byť zníženie hladín metánu oproti východiskovej hodnote so zodpovedajúcim ústupom zápchy.

SIBO a IBS

Príznaky SIBO sú veľmi podobné ako pri syndróme dráždivého čreva (IBS). Zahŕňajú bolesť brucha a zmeny frekvencie a konzistencie stolice. Až 78 % prípadov IBS môže byť spôsobených SIBO. Je tu z toho dôvodu potencionálna nádej, že liečba SIBO môže výrazne zmierniť kliniku, resp. ústup ťažkostí.

SIBO a histamínová intolerancia

SIBO a histamínová intolerancia sú v interakcii v tom, že SIBO môže byť hlavnou príčinou symptómov histamínovej intolerancie. Niektoré baktérie sú producentami histamínu a nadmerný rast baktérií môže zvyšovať hladinu histamínu. Okrem toho SIBO, infekcie a tráviace ťažkosti môžu prispievať k tvorbe histamínu a tým nepriamo udržiavať alebo aj zhoršovať histamínovú intoleranciu.

SIBO a autoimunita

V niektorých prípadoch môže byť autoimunita jednou z hlavných príčin SIBO. Hlavnú funkciu tu zohráva migrujúci motorický komplex (MMC). MMC sú svalové kontrakcie, ktoré zabezpečujú peristaltiku a pomáhajú vyprazdňovať črevný obsah medzi jednotlivými jedlami. Pokiaľ je MMC narušený, môže to viesť k vývoju SIBO. Existuje viacero možných príčin zodpovedných za dysfunkciu MMC. Jednou z nich sú vysoké hladiny špecifických potravinových protilátok. Špecifické protilátky môžu aktivovať autoimunitu. Všetky autoimunitné ochorenia sú spojené s podobným vzorcom, kde environmentálny antigén spúšťa autoimunitný proces.

Terapia



Liečba musí byť prísne individualizovaná a existuje niekoľko možností, ako SIBO eliminovať/liečiť. Kauzálnu formu terapie predstavuje antibiotická terapia, prípadne kombinácia viacerých iných, doplnkových možností terapie.

1. Odstránenie spúšťacej príčiny, pokiaľ bola identifikovaná.
2. Kontrola a prípadná korekcia nutričných deficitov u pacientov so významnou malabsorpciou a malabsorpciou, kedy sa pri výraznejšej malnutriícii vo výnimočných prípadoch indikuje aj parenterálna alebo enterálna výživa.
3. SIBO je obvyčajne liečené antibiotikami. Antibiotická liečba by mala postihnúť selektívne tie bakteriálne kmene, ktoré SIBO spôsobili. Najlepšie liečebné výsledky vykazujú lokálne, v čreve pôsobiace antibiotiká, (rifaximín).
4. Účinnou sa v individuálnych prípadoch javí byť diéta Low FODMAP, keď dočasne vyradíme z jedálneho stola kvasiteľné sacharidy.
5. Vhodné môže byť tiež podávanie mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom (MCT oleje).

Neskorá diagnostika SIBO, absencia liečby a opakované relapsy môžu viesť až k atrofii sliznice tenkého čreva.

Antibiotická terapia

Použitie antibiotík je základným pilierom terapie SIBO. Cieľom nie je eradikácia mikroflóry tenkého čreva, ale jej modulácia, až kým nedôjde ku klinickému zlepšeniu a ústupu ťažkostí pacienta. Bežnou praxou je používať empirickú antibiotickú liečbu u tých, ktorí majú rizikové faktory a klinickú prezentáciu naznačujúcu SIBO. Keďže sa zvyšujú následky užívania antibiotík vrátane vývoja rezistentných baktérií, nežiaducich reakcií a došlo k nárastu oportúnnych infekcií, ako je *Clostridioides difficile*, je potrebný opatrnejší prístup. Pred zvážením antibiotickej liečby je potrebné vynaložiť úsilie na objektívnu diagnostiku SIBO. Účinná antibiotická liečba pokrýva aeróbne aj aneoróbne spektrum črevných baktérií. V prípade opakovanej pozitivity je potrebná zmena antimikrobiálnej účinnej látky z dôvodu rizika vzniku rezistencie. Pri cyklickej terapii je vhodné ich podávať 1 – 2 týždne do mesiaca v mesačných intervaloch. Relaps ochorenia je po jednom podávaní ATB približne 44 % v priebehu roka po terapii. Riziko relapsu je predovšetkým u pacientov vyššieho veku, po apendektómii a pri dlhodobom užívaní IPP.

Antibiotikum	Odporúčaná dávka	Účinnosť	Dĺžka liečby (dni)
Rifaximín	400 mg 4x denne	61 % – 78 %	14
Amoxicilín-klavulonát	875 mg 2x denne	50 %	10 – 14
Ciprofloxacín	500 mg 2x denne	43 % – 100 %	10 – 14
Doxycyklín	100 mg 1 – 2x denne	NA	10 – 14
Metronidazole	250 mg 3x denne	43 % – 87 %	10 – 14
Neomycín	500 mg 2x denne	33 % – 55 %	10 – 14
Norfloxacín	400 mg 1x denne	30 % – 100 %	10 – 14
Tetracyklín	250 mg 4x denne	87,5 %	10 – 14
Trimetoprim-sulfamethoxazol	160/800 mg 2x denne	95 %	10 – 14

*NA- not available

Tabuľka č. 5 Prehľad ATB liečby v súčasnosti využívanej pri liečbe SIBO (Metodický list – Oltman M. et al)

Na základe dostupných výsledkov štúdií je možné konštatovať, že podávanie rifaximínu v dávke 400 mg 4x denne počas 14 dní má najvyššiu mieru úspešnosti liečby, avšak pri tomto dávkovaní je vyššia miera vzniku nežiaducich účinkov ako pri dávke 400 mg 3x denne.

Rifaximín je produktom syntéznych experimentov určených na modifikáciu materskej zlúčeniny rifamycínu s cieľom dosiahnuť nízku gastrointestinálnu absorpciu pri zachovaní dobrej antibakteriálnej aktivity. Experimentálna aj klinická farmakológia jasne ukázali, že táto zlúčenina je len minimálne absorbované antibiotikum so širokým spektrom antibakteriálnej aktivity, ktoré zahŕňa gram-pozitívne a gram-negatívne mikroorganizmy, aeróby aj anaeróby. Keďže je prakticky neabsorbovaný, jeho biologická dostupnosť v gastrointestinálnom trakte je pomerne vyššia, pričom koncentrácie intraluminálnych a fekálnych liečiv značne prevyšujú minimálne hodnoty inhibičných koncentrácií pozorované in vitro proti širokému spektru patogénnych organizmov. Okrem toho sa zistilo, že rifaximín je schopný zachovať črevnú flóru a zvýšiť relatívne množstvo laktobacilov a bifidobaktérií, čo vykazuje "eubiotické" účinky. V rámci štúdií, ktoré sledovali nežiaduce účinky liečby, bol hlásený po liečbe prípad infekcie *C. difficile* – CDI po liečbe pri dávke 1200 mg denne počas 4 týždňov. Neboli však poskytnuté žiadne informácie o čase, ktorý uplynul medzi ukončením antibiotickej liečby a výskytom CDI, ani o prítomnosti súbežných rizikových faktorov infekcie. Ďalším zisteným nežiaducim účinkom bola alergická reakcia – anafylaxia. Treba povedať, že sa jednalo len o veľmi výnimočné prípady a rifaximín možno vo všeobecnosti považovať za bezpečný.

V liečbe nadmerného bakteriálneho prerastania s produkciou metánu je vhodná kombinácia neomycínu a rifaximínu vzhľadom na to, že metán produkujúca baktéria *Methanobrevibacter smithii* je rezistentná na širokú paletu antibiotík. Možný pozitívny efekt na zníženie produkcie metánu môžu mať aj statíny vzhľadom na ich efekt na metanogenézu na bunkovej úrovni. Uvedený efekt je však nutné potvrdiť ďalšími kvalitnými štúdiami.

Keďže SIBO sa často vracia aj po liečbe antibiotikami, je bežnou praxou použiť iné ATB. Táto prax opakovanej liečby antibiotikami je založená výlučne na neoficiálnych dôkazoch a znaleckom posudku. Preto neexistujú všeobecne akceptované liečebné prístupy k terapii. Jedna publikovaná štúdia hodnotila frekvenciu recidívy SIBO u 80 dospelých po liečbe antibiotikami a zistila mieru recidívy 12,6 % po 3 mesiacoch, 27,5 % po 6 mesiacoch a 43,7 % po 9 mesiacoch.

Nežiaduce účinky ATB liečby

V ideálnom prípade by výber ATB mal odrážať testovanie citlivosti in vitro, čo je však nepraktické, pretože črevné bakteriálne kultúry potrebujú invazívnu metodiku na odber vzoriek za sterilných podmienok. Z toho dôvodu sa pri diagnostike využíva neinvasívny vodíkový dychový test a v klinickej praxi sa využíva primárne empirická antibiotická liečba, ktorá by mala zahŕňať aeróbne aj anaeróbne baktérie. Do konca 90. rokov sa používali iba systémové ATB, ako fluorochinolóny, metronidazol, tetracyklín, kyselina amoxicilín-klavulánová, chloramfenikol atď., ktorých nežiaduce účinky a škodlivé účinky na črevnú mikrobiotu sú dnes dobre známe. Nevstrebávatelné antibiotiká, na rozdiel od systémových, umožňujú lokalizované zacielenie na enterické patogény a sú spojené s minimálnym rizikom systémovej toxicity alebo nežiaducich účinkov, ako napr. dysmikróbia, rezistencia, event. vznik CDI.

Diétna terapia

Existuje celý rad navrhovaných mechanizmov, pomocou ktorých môže byť úprava stravy pri liečbe SIBO prospešná. V súvislosti s diétnou terapiou pri SIBO sa spomína redukcia tukov v jedálničku pacienta s pozitívnym SIBO. Zdá sa to však vhodné len u pacientov, u ktorých je zároveň prítomná malabsorpcia tukov. Sú to pacienti so syndrómom krátkeho čreva alebo chronickou pankreatitídou. Popisovaný je tiež pozitívny efekt redukčnej diéty a celkovej úpravy životného štýlu u obézneho pacienta, nakoľko je v praxi ale tiež v rámci štúdií zjavná určitá súvislosť medzi obezitou a SIBO. Rovnako tak predĺžovanie intervalov medzi jedlami, resp. tzv. „mindfulness stravovanie“, definované ako dostatočné prestávky medzi jedlami a vylúčenie malých jedál mimo hlavných, teda vylúčenie „maškrtenia a podzobávania“ môže zohrávať úlohu v prevencii a liečbe SIBO. Určitý efekt bol zaznamenaný aj pri tzv. **GAPS diéte**.

Základom GAPS diéty je hlavne konzumácia kvalitných nenasýtených tukov a vylúčenie obilnín, rafinovaného cukru a laktózy zo stravy. Diéta pozostáva z dvoch častí – prvá je úvodná diéta, ktorá ma šesť fáz, a po nej nastupuje plná GAPS diéta. Táto diéta sa zameriava na spôsoby prípravy jedla, pri ktorých je jedlo spracované tak, aby bolo čo najlepšie a najjednoduchšie stráviteľné. Využíva teda pomalé varenie, kvasenie a zaváranie. Je založená predovšetkým na konzumácii dlho a pomaly vareného vývaru z kostí a mäsa. Využívané sú tiež fytofarmaká, resp. potraviny s antimikrobiálnym účinkom ako napríklad cesnak, rozmarín, horčičné semienka, škorica, tymián, klinčeky či rasca. Napriek tomu nie sú v súčasnosti dostupné dostatočne jasné dôkazy

o významnej efektívite fytofarmák predovšetkým v porovnaní s konvenčným podávaním antibiotík v liečbe bakteriálneho prerastania a nie je preto možné odporúčať konkrétne fytofarmaká ako kauzálnu, primárnu liečbu SIBO. Jedná sa väčšinou len o hypotézy a na ich objektívne zhodnotenie sú potrebné ďalšie dáta. Asi najčastejšie využívanou diétnou terapiou je však redukcia fermentovateľných sacharidov, tzv. **Low FODMAP diéta**.

Low FODMAP diéta

Diéta zahŕňa nízky príjem vlákniny, vyhýbanie sa laktóze, fruktóze, oligosacharidom, fruktanom, alkoholovým cukrom a iným fermentovateľným sacharidom, ako je sukralóza alebo prebiotikum – inulín. Údaje o používaní diéty pre SIBO sú však v zásade rozšírením údajov z IBS. Intolerancia disacharidáz je pri SIBO pomerne častá, preto samotné obmedzenie konkrétnych sacharidov môže byť účinné. Výraznejšie obmedzenie predstavuje tzv. low FODMAP diéta. Táto diéta je vhodná predovšetkým u pacientov so súčasne prítomným syndrómom dráždivého čreva (IBS) a jeho príznakoch ako nadmerná plynatosť, bolesti brucha, nadúvanie, nevoľnosť a poruchy vyprázdňovania (hnačka alebo aj zápcha).

O jej benefitoch sa čoraz viac hovorí tiež v prípade NCGS. Citlivosť na lepok (NCGS), ktorá nie je celiakiou, je stav charakterizovaný symptómami podobnými syndrómu dráždivého čreva (IBS) a prejavmi aj mimo čreva, ktoré sa vyskytujú niekoľko hodín alebo dní po požití potravy obsahujúcej lepok, rýchlo sa zlepšujú po vylúčení lepku a relapsujú krátko po opätovnom zaťažení lepkom. Predpokladom podozrenia na NCGS je vylúčenie celiakie a alergie na pšenicu (WA – wheat allergy), keď je pacient stále dostatočne zaťažený lepkom. Okrem gluténu sú ďalšími potencionálnymi vinníkmi tohto syndrómu amylázové trypsínové inhibítory (ATI) a fruktany (bohaté na fermentovateľné oligodisacharidy a polyoly), ktoré sú súčasťou pšenice.

Na druhej strane, príjem FODMAP v potrave môže prispievať k eubióze črevnej mikroflóry, vzhľadom na to, že stimuluje rast *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacteria* a *Faecalibacterium prausnitzii* a zároveň podporuje tvorbu mastných kyselín s krátkym reťazcom, ktoré sú okrem iného dôležité pre normálnu diferenciaciu črevného epitelu. Vzhľadom na to, že cieľ pri liečbe SIBO je eubióza, diéta s obmedzením FODMAP môže v niektorých prípadoch pôsobiť kontraproduktívne vo viacerých smeroch, nakoľko je výrazne reštrikčná a môže viesť k rade nutričných deficitov. Z toho dôvodu by sa nemala pacientom indikovať hneď v úvode terapie paušálne, určite by sa nemala dodržiavať dlhodobo, eventuálne je možná len čiastočná redukcia kvasiteľných sacharidov a mala by byť zvážená individuálne, napríklad v prípade pacientov, u ktorých je zároveň diagnostikovaný IBS, eventuálne u recidivujúcich SIBO pacientov nereagujúcich ideálne na ATB liečbu.

FODMAP predstavuje skupinu sacharidov a alkoholov vyskytujúcich sa prirodzene v potravinách alebo v podobe prídavných látok. Patrí sem fruktóza, fruktany, galaktooligosacharidy (GOS), laktóza (mliečny cukor) a polyoly (napr. sorbitol a manitol).

FODMAP:

- **Fermentable** (v preklade kvasiteľné) – to znamená, že sacharidy a alkoholy sú rozkladané (fermentované) baktériami v hrubom čreve.

- **Oligosaccharides** (oligosacharidy) – Ide o molekuly jednoduchých cukrov pospájaných do reťazcov. Patrí sem fruktan a galaktooligosacharidy nachádzajúce sa v potravinách ako: pšenica (niektoré odrody, napr. špalda, obsahuje menšie množstvo), raž, jačmeň, cibuľa, pór, šalotka, biela časť jarnej cibulky, cesnak, strukoviny v galaktooligosacharidoch – šošovica, fazuľa (zelená fazuľa obsahuje menšie množstvo), artičoky, čakanka, špargľa, červená repa, rukola, brokolica, ružičkový kel, kapusta, fenikel, fruktooligosacharidy (FOS), oligofruktózy a inulín (vláknina), prebiotiká. Prebiotikum je definované ako „substrát, ktorý je hostiteľským mikroorganizmom selektívne využívaný a prinášajúci zdravotné výhody“. Inulín, fruktooligosacharidy a galaktooligosacharidy boli často opísané pri gastrointestinálnych ťažkostiach a v niekoľkých štúdiách preukázali pozitívny efekt pri zápalových ochoreniach čriev alebo IBS, pri obezite, diabetes mellitus druhého typu, metabolickom syndróme, alergii, zápale, hoci kauzalita nie je vždy jasná. Je známe, že prebiotiká podporujú množenie a stabilizáciu prospešnej črevnej mikroflóry – probiotickej mikroflóry, napríklad druhov *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*. Nestráviteľné prebiotiká

sú degradované črevnými baktériami, pričom sa uvoľňujú prospešné metabolity. Črevné mikroorganizmy nakoniec vedú k produkcii mastných kyselín s krátkym reťazcom, ako je butyrát, ktoré priamo slúžia nutričným potrebám slizničných buniek čreva. Počas tohto fermentačného procesu sa produkujú plyny, ako je vodík, oxid uhličitý a metán, ktoré vedú u citlivých jedincov k nadúvaniu a iným ťažkostiam súvisiacim s tráviacim traktom vrátane bolesti brucha.

- **Disaccharides** – (disacharidy) – Ide o dve molekuly cukru – molekula zložená z dvoch jednoduchých cukrov. Patrí sem laktóza (mliečny cukor) v mlieku, jogurtoch, pudingoch, zmrzline, masle, ale aj čokoládových cukrovinkách či dokonca niektorých mäsových výrobkoch.

- **Monosaccharides** (monosacharidy) – Ide o jednu molekulu cukru. Patrí sem fruktóza, ktorá sa nachádza v mede, mangu, melóne, jablkách, hruškách, kukuričnom alebo glukózovo-fruktózovom sirupe.

- **Polyols** (polyoly) – alkoholy sacharidov. K polyolom patria napr. sorbitol, manitol, maltitol, xylitol, izomalt, ktoré sú prirodzene obsiahnuté v niektorom ovocí, predovšetkým v kôstkoviciach, v jablkách, hruškách, marhuliach, nektárinkách, černiciach, čerešniach, liči, broskyniach, hruškách, melónoch, hubách, hrášku, slivkách, karfirole, ako náhrady cukru v cukrovinkách, žuvačkách, ale napr. aj v zubných pastách.

Odhaduje sa, že pomerne vysoké percento populácie má intoleranciu na jeden alebo viacero FODMAP. Nie všetky FODMAP však spúšťajú príznaky u všetkých pacientov. Kontrolou a regulovaním množstva skonzumovaných potravín obsahujúcich FODMAP môžeme znížiť alebo dokonca eliminovať príchod symptómov.

Po konzumácii potravín alebo nápojov s obsahom FODMAP nedochádza k absorpcii v tenkom čreve, ale prechádzajú ďalej do hrubého čreva, kde dochádza k dvom procesom:

1. **FODMAP** sú ľahko fermentované baktériami v hrubom čreve, čo prispieva k nadmernej produkcii plynov,
2. **FODMAP** sú vysoko osmotické, čo znamená, že priťahujú vodu do hrubého čreva, čo zvyšuje náplň čreva a ovplyvňuje aj motoriku pohybu čriev – tzv. motilitu. Tieto dva procesy potom môžu vyvolávať príznaky ako nadmerné nadúvanie, bolesti brucha, zápchu alebo hnačku, alebo ich kombináciu. LFD (strava s nízkym obsahom FODMAP) napriek tomu, že je pomerne obmedzujúca, sa ukázala účinná u drvivej väčšine ľudí, ktorí trpia najmä dyspeptickým syndrómom dolného typu, NCGS, IBS, SIBO a symptómami, ktoré tieto syndrómy sprevádzajú.

Diéta pozostáva z dvoch fáz:

• **V prvej fáze – eliminačnej** (6 – 12 týždňov) sa vylúčia zo stravy, prípadne minimalizujú množstvá potravín s vysokým obsahom sacharidov typu FODMAP. Je dôležité si systematicky viesť nutričný denník, pacient by si mal podrobne zaznamenávať, čo, kedy zje a v akom množstve, tiež ťažkosti (ak sa objavia) a čas ich príchodu. Takéto nutričné protokoly treba prekonzultovať s kvalifikovaným nutričným terapeutom, eventuálne s gastroenterológom.

• **V druhej fáze – zaťažujúcej** (8 týždňov), ktorá sa začína po zlepšení stavu, sa testujú jednotlivé skupiny sacharidov typu FODMAP – cieľom je zistiť, ktoré konkrétne sacharidy a v akom množstve sú spúšťačom tráviacich ťažkostí. Táto fáza sa začína vtedy, keď sa ukončila eliminačná fáza a všetky príznaky sa vytratil. Trvanie druhej fázy je približne osem týždňov – v tomto období sa každý týždeň systematicky zavádza iná skupina FODMAP späť do stravy.

1. týždeň: DISACHARIDY (laktóza) – napr. mlieko
2. – 3. týždeň: POLYOLY (sorbitol, manitol, maltitol, xylitol a izomalt) – napr. avokádo
4. týždeň: OLIGOSACHARIDY – gos – napr. strukoviny
5. – 7. týždeň: FRUKTANY – napr. brokolica, šošovica alebo cibula
8. týždeň: MONOSACHARIDY (fruktóza) – napr. med

Pri zavádzaní jednotlivých FODMAP späť do stravy sa postupuje nasledovne:

– počas jednotlivých týždňov, keď jednotlivé FODMAP zaradíme do stravy, si stanovíme tri dni tak, aby medzi jednotlivými dňami bola vždy deň pauza, čiže každý druhý deň, väčšinou je to pondelok, streda, piatok, kedy jednu konkrétnu potravinu z danej skupiny pacient konzumuje, pričom dávka danej potraviny sa v jednotlivé dni zvyšuje v množstve, ktoré stanoví kvalifikovaný nutričný terapeut alebo gastroenterológ.

Cieľom diéty FODMAP nie je doživotne zakázať konzumáciu určitých potravín, ale:

1. identifikovať konkrétne problémové sacharidy,
2. identifikovať konkrétne problémové potraviny,
3. zistiť individuálne tolerované množstvo problémových potravín, ktoré po konzumácii ešte nevyvolá tráviace problémy.

Pretože diéta FODMAP si vyžaduje určitú disciplínu, je zložitá a sú presne stanovené jej pravidlá a postupy, je vhodné riešiť ju s odborníkom a držať sa presne jeho pokynov, aby nedošlo k nutričným deficitom pre jej striktnosť a pomerne veľkú obmedzenosť, čo sa týka výberu vhodných potravín, aj preto, aby boli dodržané presné postupy, ktoré sú pre jej úspešnosť nevyhnutné. Musí byť zostavená tak, aby zaistila nielen reštrikciu (vylúčenie) nevhodných potravín, ale predovšetkým zabezpečila optimálny príjem cukrov, tukov, bielkovín, minerálov, stopových prvkov, vitamínov a vlákniny.

Reštrikcia FODMAP znamená vylúčenie mlieka a mliečnych výrobkov, cereálií a celého radu ovocia a zeleniny, čo môže viesť k zníženému príjmu vlákniny, vápniku, železa, zinku, folátu, vitamínov B, D a prirodzených antioxidantov. Dlhodobé odstránenie FODMAP z diéty môže nepriaznivo ovplyvniť zloženie črevného mikrobiómu aj metabolizmu.

Tolerancia jednotlivých potravín a ich prijaté množstvá sú individuálne. Množstvo fodmaps v danej potravine závisí od viacerých faktorov, napríklad od odrody, alebo stupňa zrelosti. Príklad: zelený, menej zrelý banán obsahuje viac škrobu a menej fruktózy ako banán, ktorý už je prezretý. Ku každému pacientovi je potrebné pristupovať osobitne a z toho dôvodu je vhodné aby bol pacient vždy pod dohľadom dietológa, alebo kvalifikovaného nutričného terapeuta.

Potraviny s nízkym obsahom FODMAP

ÁNO

Potraviny odporúčané k úľave od bolesti a nafukovania



Ovocie

banány, čučoriedky, hrozno, žltý melón, kiwi, citróny, limetky, pomaranče, grapefruit, maracuja, papája, jahody, maliny



Zelenina

mrkva, zemiaky, špenát, bambusové výhonky, zeler, paradajky, zelené fazuľky, pažitka, hlávkový šalát, tekvica, olivy, cuketa



Potraviny z obilnín

pečivo a iné produkty z ovsa, jačmeňa, ryže a kukurice



Mliečne výrobky

tvrdé syry, mlieko a jogurty bez obsahu laktózy, ryžové mlieko, sójové mlieko, ovocná zmrzlina - sorbet



Med a jeho náhrada

javorový sirup

glukóza, sacharóza a cukry, ktoré sa nekončia na -ol

Cukor a sladidlá



Nápoje

voda, káva, čaj

Potraviny s vysokým obsahom FODMAP

NIE

Potraviny zhoršujúce bolesť brucha a nafukovanie



Jablká, hrušky, červený melón, mango, marhule, broskyne, avokádo, čerešne, slivky a prírodné džúsy



špargľa, uhorka, brokolica, strukoviny, chren, kapusta, kel, karfiol, cesnak, cibuľa, kávia, šampiňóny



pečivo a iné produkty z pšenice, žita, cestoviny, sušienky, kreky



kravské a kozie mlieko a jogurty, mäkké syry, smotanová zmrzlina



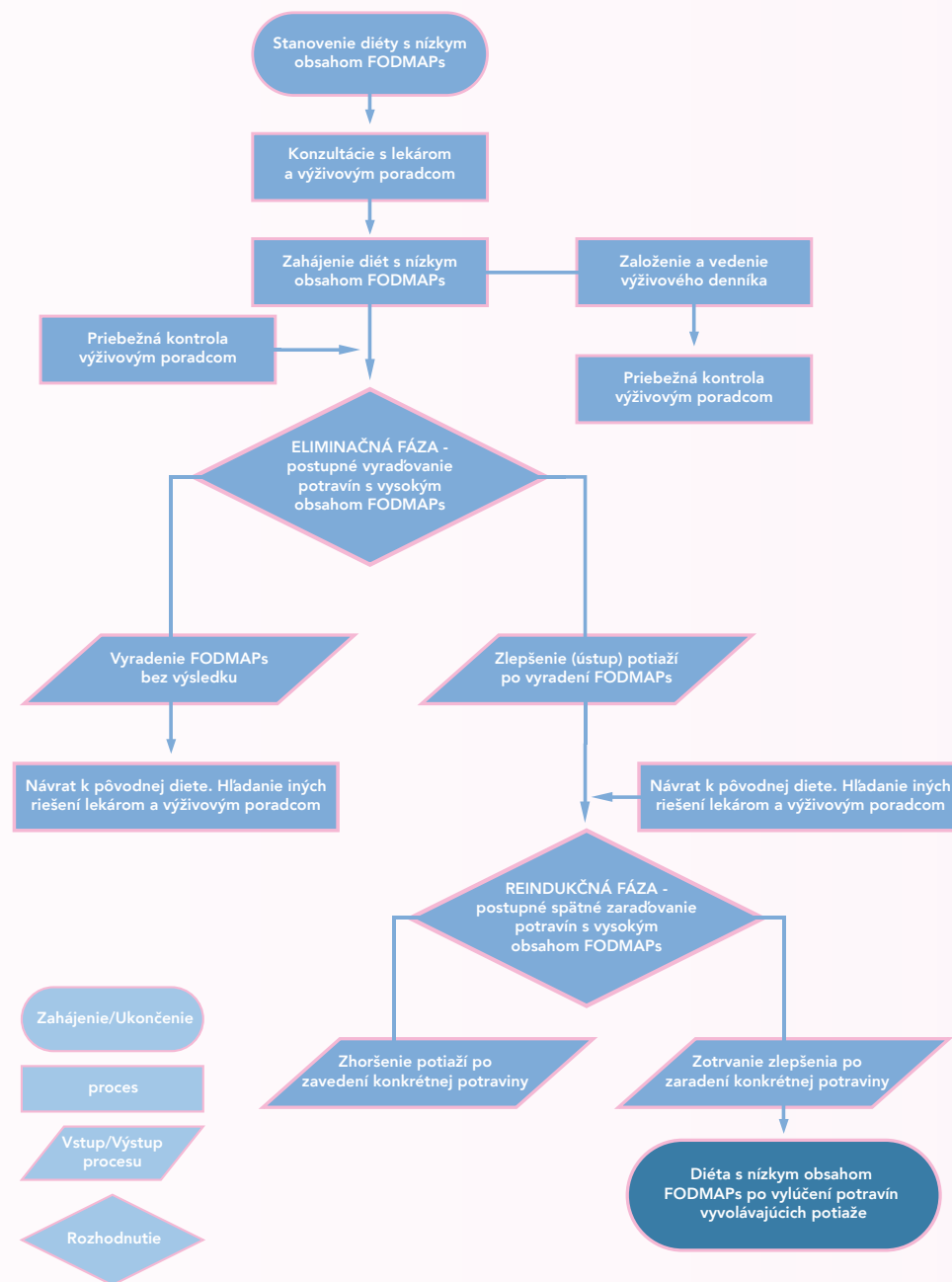
všetky produkty z medu

orbitol, mannitol, xylitol a iné



sladké víno, pivo, sóda, sladké džúsy

Tabuľka č. 6 : Príklady potravín s vyšším a nižším obsahom fodmaps



Obrázok č. 7 Diagram postupu stanovenia diéty s nízkym obsahom FODMAPs (Kabátová J. et al)

Probiotiká

Využívanie probiotík v rámci terapie SIBO je kontroverzné. Potvrdzujú to výsledky niekoľkých štúdií, ktoré nedávajú jednoznačnú odpoveď či probiotiká môžu byť prospešné, ich efekt je zanedbateľný alebo naopak môžu stav pacienta so SIBO ešte zhoršiť.

Nedávna kontrolovaná štúdia ukázala, že probiotiká môžu spôsobiť SIBO a D-mliečnu acidózu, ktorá viedla k produkcii vodíka a ťažkostiam pri SIBO. Ich vysadenie v kombinácii s ATB liečbou viedlo k vymiznutiu symptómov. Na druhej strane, podávanie *Sacharomyces boulardii* v monoterapii alebo v kombinácii s metronidazolom u pacientov so SIBO a systémovou sklerózou viedlo k signifikantne vyššej miere eradikácie a úprave výsledkov dychových testov pri porovnaní s monoterapiou metronidazolom. Štúdia na potkanoch naznačuje, že účinky probiotík môžu zahŕňať prokinetické účinky. Zmeny v zložení baktérií môžu byť podporené použitím probiotík, čo môže mať za následok zmenu/úpravu symptómov. V nekontrolovanej štúdií sa nezdá, že by podávanie *Bifidobacterium infantis* 35624 ovplyvnilo produkciu vodíka, ale viedlo skôr k zvýšeniu hladiny metánu. Suplementácia kmeňom *Bifidobacter infantis* v priebehu 2 týždňov zvýšila produkciu metánu počas laktulózového dychového testu, čo viedlo k pozitívnym výsledkom SIBO u niektorých pacientov. Na druhej strane, 4-týždňová liečba *Lactobacillus reuterii* viedla k signifikantnému poklesu produkcie metánu a kompletnému vymiznutiu jeho produkcie u 55 % sledovaných subjektov. Podávanie *Bifidobacterium infantis* a *Lactobacillus reuterii* nie je asociované so zmenou produkcie vodíka. Ďalšia štúdia skúmala používanie probiotického kokteilu na subjektoch IBS so SIBO. Aj keď to bola malá štúdia s iba 5 osobami s IBS/SIBO, zdá sa, že títo jedinci mali > 70 % zlepšenie klinických symptómov v porovnaní s 10,6 % u jedincov s IBS bez SIBO. Meta-analýza nedávno preskúmala existujúce štúdie probiotík pri SIBO a zistila, že probiotiká zrejme znižujú produkciu vodíka, ale štúdie boli väčšinou malé a nekvalitné.

Na základe výstupov u väčšiny štúdií môžeme skonštatovať, že probiotiká môžu mať pozitívny efekt na úpravu dychových testov, ich redukciu u pacientov so SIBO, ale v prípade prevencie SIBO účinné nie sú.

Je potrebné zdorazniť, že vo všeobecnosti je potrebné probiotiká, resp. jednotlivé bakteriálne kmene prestriedať, nebrať dlhodobo tie isté, nakoľko aj dlhotrvajúca probiotická terapia môže byť zodpovedná za SIBO.

Prebiotiká a synbiotiká

Prebiotiká sú nestráviteľné, skvasiteľné potraviny, ktoré selektívne stimulujú rast a aktivitu 1 druhu alebo obmedzeného počtu druhov baktérií v hrubom čreve. Prebiotiká sa vďaka svojej chemickej štruktúre neabsorbujú v tenkom čreve, ale fermentujú sa v hrubom čreve endogénnymi baktériami, aby pôsobili ako energetické a metabolické substráty, pričom mliečnymi kyselinami a karboxylovými kyselinami s krátkym reťazcom sú konečnými produktami fermentácie. Stimulujú rast obmedzeného počtu zdraviu prospešnej komenzálnej flóry, najmä, ale nie výlučne, laktobacilov a bifidobaktérií. Úspech závisí od počtiatočnej koncentrácie pôvodných probiotických druhov a intraluminálneho pH. Oligosacharidy v ľudskom materskom mlieku sa považujú za prototyp prebiotík, pretože uľahčujú rast bifidobaktérií a laktobacilov v hrubom čreve u dojčených novorodencov. Z mnohých prebiotík, ktoré sú k dispozícii, jediné, pre ktoré boli získané dostatočné údaje na to, aby bolo možné zväziť ich potenciál klasifikácie ako funkčných zložiek potravín, sú fruktany inulínového typu a frukto-oligosacharidy. Obe sú prítomné vo významných množstvách v mnohých druhoch ovocia a zeleniny vrátane pšenice, cibule, čakanky, cesnaku, póru, artičokov a banánov, ktoré patria do skupiny FODMAPs. Nakoľko prebiotiká pôsobia eubioticky, ich vylúčenie v rámci Low FODMAP diéty môže pôsobiť kontraproduktívne a pri indikácii diétny terapie treba pristupovať ku každému pacientovi individuálne.

Dôkazov o účinnosti prebiotík pri SIBO, či už podávaných samostatne alebo v spojení s probiotikom (kombinácia označovaná ako synbiotikum), je k dispozícii len málo.

Prokinetiká

Na základe etiopatogenézy SIBO možno predpokladať, že stimulácia propulznej peristaltiky môže ovplyvniť nadmernú kolonizáciu proximálnej časti GIT. Avšak na toto tvrdenie v súčasnosti, pri využívaní dnes dostupných prokinetík, neexistujú jednoznačné dôkazy. Efektivita bežne dostupných prokinetík na eradikáciu alebo ústup kliniky SIBO teda nebola v rámci štúdií jednoznačne potvrdená. Výnimku tvoria obmedzené existujúce dáta o efekte prokinetík u pacientov s cirhózou pečene, kedy bola v súvislosti s prokinetikami zaznamenaná normalizácia kontrolných výsledkov dychových testov.

Transplantácia fekálnej mikrobioty (stolice zdravých darcov)

Napriek tomu, že konkrétne údaje o účinkoch transplantácie fekálnej mikrobioty (FMT) na SIBO sú obmedzené, existuje niekoľko dôležitých poznatkov, ktoré si vyžadujú diskusiu. Existuje predpoklad, že transplantácia fekálneho mikrobiómu môže mať dobrý efekt v liečbe SIBO, avšak v súčasnosti je len malé množstvo dôkazov podporujúce toto tvrdenie. Existuje štúdia, v ktorej testovali darcovských pacientov na SIBO pomocou dychových testov s použitím laktulózy, hoci pozitívny dychový test nevylučoval darovanie fekálneho materiálu. Je zaujímavé, že jedinci s *C. difficile*, ktorí dostávali stolicu od darcov s pozitívnym dychovým testom laktulózy vykazovali po FMT viac GIT symptómov, hoci to nedosiahlo štatistickú významnosť. Ešte znepokojujúcejšie je, že nedávno FDA vydala varovania o mikroorganizmoch rezistentných voči viacerým liekom, ktoré sa prenášajú na príjemcov počas FMT. Výsledky štúdie popisujú objavenie ťažkej zápchy u pacienta-príjemcu, ktorý podstúpil FMT pre infekciu *C. difficile*. Neskôr sa zistilo, že príjemca od darcu FMT získal fenotyp zápchy a bol u neho pozitívny dychový test na metán. Jasne preukázaný pozitívny efekt FMT je teda zatiaľ len v liečbe rekurentnej infekcie *C. difficile*.

SIBO u detí

SIBO je častou príčinou nešpecifických gastrointestinálnych symptómov nie len u dospelých, ale aj u detí. Hypotéza „sterilnej maternice“ sa týka predstavy, že novorodenec získava črevnú mikrobiotu počas pôrodu pozitívom vaginálnym (vaginálny pôrod) alebo kožným (cisársky rez) mikrobioty matky. Naproti tomu, hoci pribúdajúce dôkazy naznačujú, že detská črevná mikrobiota sa získava in utero, multimodálne skúmanie nedokázalo odhaliť žiadne mikroorganizmy žijúce v placentе. Črevná mikrobiota udržuje celoživotný symbiotický vzťah s ľudským hostiteľom a poskytuje množstvo dôležitých funkcií, od produkcie vitamínov a mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA) až po imunoreguláciu a sekréciu neuropeptidov. Zloženie a funkčnosť črevnej mikrobioty je formovaná a ovplyvnená množstvom vnútorných a vonkajších faktorov ako je genetika, gestačný vek, spôsob stravovania, strava, lieky a cvičenie.

Prevalencia SIBO u detí bola skúmaná v širokom spektre klinických kontextov, vrátane detí žijúcich v chudobných podmienkach, jedincov s chronickou bolesťou brucha, ako aj tých, ktorí trpia syndrómom dráždivého čreva (IBS), zakrpatením, obezitou a iných. Prevalencia SIBO sa pohybuje od približne 9 % u detí užívajúcich inhibítory protónovej pumpy (PPI) do približne 90 % u detí so zakrpateným rastom a chronickou bolesťou brucha. Treba však poznamenať, že údaje o epidemiológii SIBO u detí sú obmedzené malým počtom dostupných štúdií. SIBO je heterogénna porucha, ktorá sa prejavuje nešpecifickou symptomatológiou vrátane gastrointestinálnych a negastrointestinálnych symptómov. Najčastejšími prejavmi a príznakmi uvádzanými v literatúre sú chronická bolesť brucha, abdominálna distenzia, hnačka, plynatosť, svrbenie, steatorea, hlien v stolici, únava, nevoľnosť a zakrpatený rast. SIBO je častou základnou diagnózou u detí s funkčnými poruchami bolesti brucha (t.j. IBS a funkčná dyspepsia), čo naznačuje úlohu v ich patogenéze.

K najčastejším klinickým prejavom patria:

- chronická bolesť brucha
- abdominálna distenzia
- hnačka
- plynatosť.

K hlavným rizikovým faktorom patrí terapia IPP, zmeny v gastrointestinálnej motilite a anatómii, ako aj malnutričné stavy, časté zápchy, absencia alebo dysfunkcia ileocekalnej chlopne, syndróm krátkeho čreva, imunodeficiencie (t.j. nedostatok IgA, hypogamaglobulinémia a defekty T buniek), celiakia, cystická fibróza alebo aj zlé socio-ekonomické faktory (zlé hygienické podmienky – voda, odpad...). Etiológia je totožná s etiológiou u dospelých. Vo väčšine prípadov je SIBO spôsobené mikroorganizmom, ktorý patrí do kmeňa Proteobacteria, najmä koliformnými baktériami, ako sú E. coli a Klebsiella spp. Rozdiely nie sú ani pri diagnostike a hlavnou diagnostickou metódou je vodíkový dychový test. Epidemiológia SIBO je obmedzená z dôvodu nedostatočnej jednotnosti a konsenzu o jej diagnostických kritériách, ako aj nedostatku dostupnej literatúry.

Antibiotiká zostávajú pre SIBO prvou možnosťou liečby, hoci svoju úlohu môže zohrávať aj čiastočná úprava stravy, resp. diéta. Antibiotickú liečbu by mal indikovať pediatričný gastroenterológ s prihliadnutím na vek, hmotnosť a celkový klinický stav detského pacienta.

Antibiotická liečba u detí		
Entizol (metronidazol)	do 30 kg (7,5 mg/kg)	10 dní
Normix (rifaximín)	do 12 rokov (10 mg/kg)	7 – 10 dní

Tabuľka č. 6 Najčastejšie v súčasnosti využívaná ATB liečba pri SIBO u detí (zdroj: archív Jarmila Kabátová)

Na základe nie úplne jasnej etiológie a nešpecifickej symptomatológie by malo byť SIBO súčasťou každej diferenciálnej diagnostiky. Diagnostika by mala byť robená v zariadeniach poskytujúcich zdravotnícku starostlivosť. Na získanie presnej diagnózy je nevyhnutná kombinácia správnej interpretácie symptómov, klinický úsudok skúseného odborníka alebo aj diskusia v rámci multidisciplinárneho tímu, v kombinácii so zvýšenou produkciou plynu počas najčastejšie realizovanej diagnostickej metódy u nás – dychového testu. Následná terapia by mala byť v ideálnom prípade primeranou kombináciou vhodne stanovenej ATB liečby doplnená individuálne upravenou diétnou terapiou pod dohľadom kvalifikovaného odborníka.

Použitá literatúra

- Adike A, DiBaise JK. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, Mar. 2018, vol. 47, no. 1, pp. 193–208.
- Avelar Rodríguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Front Pediatr.* 2019 Sep 4;7:363. doi: 10.3389/fped.2019.00363. PMID: 31552207; PMCID: PMC6737284.
- Bánovčin P, Đuriček M. and Lipták P. *Základy klinickej neurogastroenterológie*, First.2021.
- Bhagatwala JSA, Leelasinjaroen P, Tetangco E, et al. Investigation of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in diabetics using fructose breath test. *Gastroenterology* 2018;154:53–4.
- Bureš J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Voříšek V. et al. Syndrom bakteriálního přerůstání. *Folia Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7 (2), 61-72.
- Cao W and Duan Y. Breath analysis: potential for clinical diagnosis and exposure assessment *Clin. Chem.* 2006, 52 800–11
- Erdogan ALY, Badger C, Hall P, et al. What is the optimal threshold for an increase in hydrogen and methane levels with glucose breath test (GBT) for detection of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)? *Gastroenterology* 2014;146:S-532.
- Erdogan A, Rao SS, Gulley D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:481–9.
- Fialho A, Fialho A, Thota P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016;25:159–65.
- García-Collinot G et al. Effectiveness of Saccharomyces boulardii and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig. Dis. Sci.* 2019 654, vol. 65, no. 4, pp. 1134–1143, Sep. 2019.
- Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):604-616. doi: 10.1111/apt.13928. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28078798; PMCID: PMC5299503.
- Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K and Misra A. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J. Gastroenterol.* 2006, 25 6–10
- Ghoshal U, Ghoshal UC, Ranjan P, Naik SR, Ayyagari A. Spectrum and antibiotic sensitivity of bacteria contaminating the upper gut in patients with malabsorption syndrome from the tropics. *BMC Gastroenterol.* 2003 May 24;3:9. doi: 10.1186/1471-230X-3-9. PMID: 12769832; PMCID: PMC165422.
- Ginnebaugh B, Chey WD and Saad R. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: How to Diagnose and Treat (and Then Treat Again). *Gastroenterol. Clin. North Am.*, Sep. 2020, vol. 49, no.3, pp. 571–587.
- Gu L et al. Serial Frozen Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A Preliminary Study. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, vol.23, no. 2, p. 289.
- Chedid V et al. Herbal Therapy is Equivalent to Rifaximin for the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. <http://dx.doi.org/10.7453/gahmj.2014.019>, May 2014, vol. 3, no.3, pp. 16–24.
- Lasa JS, Zubiaurre I, Fanjul I, et al. Small intestinal bacterial overgrowth prevalence in celiac disease patients is similar in healthy subjects and lower in irritable bowel syndrome patients. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:171–4.
- Lee WS, Davidson GP, Moore DJ and Butler RN. Analysis of the breath hydrogen test for carbohydrate malabsorption: validation of a pocket-sized breath test analyser. *J. Paediatr. Child Health*, 2000, 36 340–2
- Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;151:1113–21.
- Lin ECK, Pichetshote N, Rezaie A, et al. Measurement of hydrogen sulfide during breath testing correlates to patient symptoms. *Gastroenterology* 2017;152:205–6.
- Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W and Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J. Clin. Gastroenterol.*, Sep. 2010, vol. 44, no. 8, pp. 547–550.
- Kabátová J, et al. 2019. Celiakia – od symptomů k diagnostice a terapii. A-medi. 2019. ISBN 978-80-8063-099-2
- Kalantar-Zadeh K, Berean KJ, Ha N, et al. A human pilot trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electronics* 2018;1:79–87.
- Kumar K, Saadi M, Ramsey FV, Schey R, and Parkman HP. Effect of Bifidobacterium infantis 35624 (Align) on the Lactulose Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig. Dis. Sci.* Feb.2018 634, vol. 63, no. 4, pp. 989–995.
- Lai P and Roy J. Antimicrobial and Chemopreventive Properties of Herbs and Spices. *Curr. Med. Chem.*, Nov. 2012, vol. 11, no. 11, pp. 1451–1460.
- Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F and Defilippi C. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function., *Am. J. Gastroenterol.*, Apr. 2001, vol. 96, no. 4, pp. 1251–1255.
- Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: Clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007;52:139–42.
- Miekisch W, Schubert J K and Noeldge-Schomburg G F 2004 Diagnostic potential of breath analysis—focus on volatile organic compounds *Clin. Chim. Acta* 347 25–39 [3]
- Nickles MA, Hasan A, Shakhbazova A, Wright S, Chambers CJ and Sivamani RK. Alternative Treatment Approaches to Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review. <https://home.liebertpub.com/acm>, Feb.2021, vol. 27, no. 2, pp. 108–119.
- Oltman M, Kabátová J, Juríček R, Lipták P. Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve, 69. *Metodický list*, 2022, ročník 26, č.1–2, 1–8..
- Park JH. Clinical Usefulness of Fecal Microbiota Transplantation, *J.Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, vol. 23, no. 2, p. 149.
- Pimentel M, Saad, RJ, Long J, Millie D, Rao, Satish SC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *The American Journal of Gastroenterology: February 2020 - Volume 115 - Issue 2 - p 165-178* doi: 10.14309/ajg.0000000000000501 (https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/02000/ACG_Clinical_Guideline_Small_Intestinal_Bacterial.9.aspx#:~:text=With%20these%20limitations%20in%20mind%2C%20the%20most%20recent,lactulose%2C%20as%20diagnostic%20of%20SIBO%20%28%2012%20%29.)
- Pimentel M, Saad RJ, Long M D and Rao S S C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am. J. Gastroenterol.*, Feb.2020 vol. 115, no. 2, pp. 165–178.
- Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kulak P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2019;311:1–8.
- Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: Relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012;57:1321–9.
- Quigley EM, Murray JA and Pimentel M “AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review,” *Gastroenterology*, Oct. 2020, vol. 159, no. 4, pp.1526–1532.
- Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S78-90. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.046. PMID: 16473077.
- Rao SS, Attaluri A, Anderson L and Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 5 959–63
- Rao SS, Tan G, Abdulla H, et al. Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9:146.
- Rao S S, Yeh Y. and Ghoshal UC. *Clinical and basic neurogastroenterology and motility*. Academic Press, 2020.
- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol* 2017;112:775–84.
- Rezaie, A, Heimanson Z, McCallum R, and Pimentel M. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 114, no. 12, pp. 1886–1893, Dec.
- Rodríguez1 DA, MacDaragh Ryan P, Toro Monjaraz EM, Mayans JAR and Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Front Pediatr.* 2019 Sep 4;7:363, <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00363>
- Romagnuolo J, Schiller D and Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation *Am. J. Gastroenterol.* 97 2002 1113–26
- Shah A, Morrison M, Burger D, et al. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:624–35.
- Shah SCL, Day W, Somsouk M and Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oct. 2013, vol. 38, no. 8, pp. 925–934.
- Simren M and Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests 2006 *Gut* 55 297–303 [20]
- Singh S, Allan N, Wahl C, et al. Sa1717—Development of a swallowable diagnostic capsule to monitor gastrointestinal health. *Gastroenterology* 2019;156:S-376.
- Souza C, Rocha R and Cotrim HP. Diet and intestinal bacterial overgrowth: Is there evidence? *World J. Clin. Cases*, May 2022, vol. 10, no. 15, pp. 4713–4716.
- Vernia P, Camillo, M., Marinaro, V. et al. Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Clin Nutr* 57, 1116–1119 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601651>
- Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywił ME. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review, *Nutr.* 2022, Vol. 14, Page 3382, vol. 14, no. 16, p. 3382.
- Xu F, N, Wang Li C, Xing H, Chen D and Wei Y. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with small intestinal bacterial overgrowth: a randomized, placebo-controlled clinic study, *BMC Gastroenterol.*, Dec. 2021, vol. 21, no. 1.
- Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S and Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2017, vol. 51, no. 4, pp. 300–311..

SIBO