

Bartosz Ostrowski, Michał Kukla

Otrzymano: 04.07.2019
Zaakceptowano: 18.07.2019
Opublikowano: 20.05.2020

SIBO – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien

SIBO – what the general practitioner should know

Oddział Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Katowice, Polska
Adres do korespondencji: Bartosz Ostrowski, ul. Braci Mniejszych 7B/80, 40-754 Katowice, tel.: +48 609 314 250, e-mail: bartoszostrowski8@gmail.com

Streszczenie

Prawidłowa mikrobiota jelitowa pełni wiele istotnych funkcji i jest niezbędna do utrzymania równowagi metabolicznej organizmu. W niesprzyjających warunkach może dojść do rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO), definiowanego jako kolonizacja jelita cienkiego przez mikrobiotę typową dla jelita grubego. Odsetek występowania SIBO w populacji ogólnej jest wciąż nieznan. Do czynników predysponujących do wystąpienia rozrostu bakteryjnego zalicza się między innymi zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, stan po zabiegach resekcyjnych w obrębie jelit, współistnienie chorób przewlekłych czy starszy wiek. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem niespecyficznych objawów, do których najczęściej można zaliczyć wzdęcia, nudności, bóle brzucha, zaburzenia wypróżniania, brak apetytu czy spadek masy ciała. SIBO rozpoznaje się na podstawie testów inwazyjnych i coraz bardziej popularnych nieinwazyjnych testów oddechowych. Pomocniczymi badaniami są również ocena mikroskopowa kału na obecność tłuszczu, oznaczenie morfologii, stężenia witaminy B₁₂ czy albumin. Leczenie pierwszego rzutu stanowią eubiotyki, których przykładem jest ryfaksymina α, charakteryzująca się szerokim spektrum działania – wpływa na bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie, zarówno tlenowe, jak i beztlenowe. W terapii SIBO istotne są również odpowiednia dieta i modyfikacja stylu życia (regularna aktywność fizyczna, unikanie stresu oraz przywrócenie rytmu snu). W rzadkich przypadkach, jak np. zmiany anatomiczne, wskazane jest rozważenie leczenia operacyjnego. Niniejsza praca zawiera podstawowe informacje dotyczące SIBO, przydatne w codziennej praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

Słowa kluczowe: SIBO, rozrost bakteryjny, mikrobiota jelitowa, ryfaksymina α

Abstract

Healthy gut microbiota performs many important functions and is necessary for maintaining the body in a state of metabolic equilibrium. Unfavourable conditions may lead to the development of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), a condition defined as an excessive bacterial colonisation of the small intestine. The prevalence of SIBO in the general population is still unknown. Some risk factors which have been implicated in the pathogenesis of SIBO include disorders of gastrointestinal motility, history of intestinal resection, chronic comorbidities, and elderly age. SIBO may present with a range of non-specific symptoms, the most common of which are bloating and abdominal distension, nausea, abdominal pain, bowel movement disorders, lack of appetite or unintentional weight loss. SIBO is diagnosed by invasive tests and the increasingly popular non-invasive breath tests. Supplementary diagnostic examinations include microscopic evaluation of stool for the presence of fat, complete blood count, and measurement of vitamin B₁₂ or albumin levels. First-line treatment is based on eubiotics, one of which is rifaximin-α. The drug is characterised by a broad spectrum of activity against a variety of Gram-negative and Gram-positive bacteria, both aerobic and anaerobic. A major component of SIBO therapy is appropriate diet combined with lifestyle modifications (regular physical activity, avoidance of stress, and restoration of normal sleep pattern). In rare cases, for example in patients with anatomical anomalies, surgical management should be considered. The paper presents basic information about SIBO, which is useful in the everyday practice of primary care physicians.

Keywords: SIBO, bacterial overgrowth, gut microbiota, rifaximin-α

WSTĘP

Rozrost bakteryjny jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) jest zespołem chorobowym, w którym dochodzi do rozrostu populacji bakterii w jelicie cienkim powyżej 10^6 CFU (*colony-forming unit*, jednostki tworzące kolonie) w mililitrze treści jelitowej. Liczba bakterii występujących w prawidłowo skolonizowanym przewodzie pokarmowym jest zróżnicowana. Najmniej jest ich w górnym odcinku (10^3 CFU/ml w dwunastnicy), w jelicie krętym ich liczba wzrasta do 10^8 CFU/ml, a w jelicie grubym dochodzi do 10^{11} – 10^{14} CFU/ml⁽¹⁾. Mikrobiota jelitowa odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Jest odpowiedzialna między innymi za metabolizm (fermentacja bakteryjna, gospodarka witaminowa), pełni funkcję ochronną nabłonka jelitowego oraz bierze udział w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Zaburzenia składu ilościowego oraz jakościowego mikrobioty jelitowej prowadzą do rozwoju SIBO.

Dotąd wskazano wiele czynników predysponujących do występowania SIBO. Jednym z nich są zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, które wiążą się z dłuższym zaleganiem treści pokarmowej w jelitach, nasileniem procesów fermentacji i rozrostem bakterii. Zaburzenia te mogą występować m.in. u chorych z wieloletnią cukrzycą. W tej grupie chorych wykazano zwiększoną częstość występowania SIBO⁽²⁾, co jest spowodowane m.in. neuropatią trzewną⁽³⁾. Częstsze występowanie SIBO niż w populacji ogólnej stwierdzono też u osób z niedoczynnością tarczycy⁽⁴⁾, twardziną układową⁽⁵⁾ i u części chorych z zespołem jelita drażliwego (*irritable bowel syndrome*, IBS)⁽⁶⁾. U tych osób dochodzi do nieprawidłowego funkcjonowania wędrującego kompleksu elektrycznego (*migrating myoelectric complex*), powodującego zaburzenia motoryki jelitowej.

Kolejną grupę stanowią pacjenci z wrodzonymi (zdwojenie jelita, uchyłki) lub nabytymi (po resekcji krętniczko-kątnej, np. w przebiegu choroby Leśniowskiego–Crohna, po zespoleniach omijających) zmianami anatomicznymi w obrębie jelit. U tych chorych dochodzi do wstecznej kolonizacji jelita cienkiego⁽⁷⁾. U osób po resekcjach krętniczko-kątnych brak jest anatomicznej bariery w postaci zastawki Bauhina, co powoduje cofanie się treści pokarmowej do jelita cienkiego.

Wykazano również zwiększoną predyspozycję do występowania SIBO u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT). Trespi i Ferrieri na podstawie testu wodorowego rozpoznali SIBO u 34% chorych z PZT⁽⁸⁾. Na te wyniki mogą wpływać zaburzenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki (brak działania przeciwbakteryjnego enzymów proteolitycznych) oraz częste w tej grupie chorych spożywanie alkoholu i palenie papierosów.

U pacjentów z niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby często dochodzi do nadmiernego spożywania fruktozy, co prowadzi do nasilonego procesu fermentacji i w następstwie do rozrostu bakteryjnego. Udowodniono również,

że nadciśnienie wrotne u chorych z marskością wątroby zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SIBO⁽⁹⁾. Ponadto SIBO częściej rozpoznaje się u osób z zaburzeniami odporności [zespół nabytego niedoboru odporności (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS), niedobór immunoglobuliny A (IgA), wyniszczenie]⁽¹⁰⁾.

Odsetek występowania SIBO w populacji ogólnej jest nieznan. Częściej rozpoznaje się go u osób w starszym wieku⁽¹¹⁾, co najpewniej wiąże się z powszechniejszym występowaniem w tej grupie wiekowej zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, achlorhydrii wynikającej z zapalenia zanikowego żołądka czy stosowania inhibitorów pompy protonowej⁽¹²⁾.

OBJAWY

Objawy SIBO są niespecyficzne i podobne do występujących w wielu innych schorzeniach gastrologicznych, takich jak nietolerancja laktozy (występuje u około 20–25% dorosłych Polaków⁽¹³⁾), inne nietolerancje pokarmowe, IBS, a nawet w chorobach nowotworowych. Do najczęstszych objawów SIBO zalicza się: wzdęcia, nudności, bóle brzucha, zaburzenia wypróżniania (biegunka, zaparcie) i spadek masy ciała. Z czasem mogą się również pojawiać niedobory witaminowe (witamina B₁₂ – neuropatie, pieczenie języka; witamina D – zaburzenia przemiany kości; witamina A – zaburzenia widzenia po zmierzchu, zmiany skórne)⁽¹⁴⁾.

DIAGNOSTYKA

Obecnie w diagnostyce SIBO najczęściej stosuje się testy wodorowe i wodorowo-metanowe. Jest to metoda prosta i nieinwazyjna. Stosowanymi substratami są łatwo metabolizowane węglowodany, takie jak laktuloza, glukoza, sacharoza czy ksyloza. Test polega na pomiarze stężenia wodoru w wydychanym powietrzu, który powstaje w wyniku fermentacji wyżej wymienionych substratów przez bakterie jelita cienkiego. Czułość i swoistość diagnostyczną testów oddechowych szacuje się na 62,5% i 77,8%⁽¹⁵⁾. Do wad testu wodorowego należy zaliczyć wątpliwości dotyczące standaryzacji oraz wpływ na wyniki stosowania antybiotyków lub salicylanów czy palenia tytoniu⁽¹⁶⁾. Ponadto nawet u 27% chorych obecna jest mikrobiota nieprodukująca wodoru. Czas trwania badania wynosi 1–3 godziny. Do bezwzględnych przeciwwskazań do wykonania testu należą dziedziczna nietolerancja fruktozy i podejrzenie hipoglikemii reaktywnej. Obecnie odstępuje się od bezpośredniej oceny ilościowej populacji bakterii w aspiracie jelita cienkiego z powodu trudności technicznych, kosztu oraz czasochłonności badania, a także możliwości zanieczyszczenia próbki przez bakterie bytujące w żołądku czy jamie ustnej, choć przez niektórych metoda ta jest wciąż uznawana za złoty standard w diagnostyce SIBO. W hodowli znajduje się najczęściej bakterie *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* czy *Bacteroides*.

Pomocniczym badaniem jest ocena mikroskopowa kału na obecność tłuszczu (np. barwienie roztworem Sudan). W przypadku SIBO stwierdza się zwiększoną liczbę kropli tłuszczu w kale.

Dodatkowo w celu diagnostyki SIBO należy wykonać badania laboratoryjne: morfologię krwi, oznaczenie stężenia witaminy B₁₂ i albumin, gdyż u chorych z SIBO często występuje niedokrwistość megaloblastyczna i hipoalbuminemia.

LECZENIE

Terapia SIBO obejmuje farmakoterapię, leczenie dietetyczne, a w niektórych przypadkach także postępowanie chirurgiczne. Istotny element stanowi również modyfikacja stylu życia. Zalecane są regularna aktywność fizyczna, unikanie stresu oraz przywrócenie rytmu snu.

Obecnie jednym z najczęściej stosowanych leków jest ryfaksymina α. Charakteryzuje się ona szerokim spektrum działania – wpływa na bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie, zarówno tlenowe, jak i beztlenowe. Dodatkową zaletą ryfaksyminy α jest brak rozwoju oporności na ten eubiotyk. Ryfaksymina α pośrednio zmniejsza odpowiedź zapalną komórek jelita poprzez hamowanie aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego (*nuclear factor kappa B*, NF-κB) i zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych. Ponadto wpływa na komunikację międzybakteryjną, zmniejszając adhezję, agregację, translokację i zjadliwość bakterii.

Ryfaksymina α nie wchłania się praktycznie z przewodu pokarmowego (<1%), ograniczając się do działania w jelicie przy stabilizującym wpływie na mikrobiotę jelitową. Powoduje to stosunkowo rzadkie występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W metaanalizie z 2017 roku wykazano skuteczność ryfaksyminy α w terapii SIBO u ponad 67% badanych wobec niewielkiego odsetka występowania działań niepożądanych⁽¹⁷⁾. Dostępne badania wskazują na skuteczność stosowania dawki 1200–1650 mg na dobę przez 10–14 dni^(18,19). Takie cykle można stosować przez kilka miesięcy. W ostatnich latach opublikowano badania, które wykazują możliwość zwiększenia skuteczności działania ryfaksyminy poprzez dołączenie do terapii preparatów rozpuszczalnego błonnika czy probiotyków^(20–23).

W leczeniu SIBO odchodzi się obecnie od antybiotykoterapii, co jest spowodowane występowaniem działań niepożądanych⁽²⁴⁾. Do tej pory zalecane były między innymi metronidazol, tetracyklina, amoksycylina z kwasem klawulanowym czy fluorochinolony.

Istotną grupą leków, zwłaszcza u chorych z rozpoznaną wieloletnią cukrzycą lub niedoczynnością tarczycy, u których podejrzewa się gastroparę, stanowią leki prokinetyczne⁽²⁵⁾. Przykładem takiego leku jest cizapryd – agonista receptorów serotoninowych 5-HT₄. Lek ten należy stosować w dawce 10 mg 3–4 razy dziennie około 15 minut przed posiłkiem i przed snem. Lek poza gastroparą nie jest przeznaczony do długotrwałego

stosowania, jego przyjmowanie obciążone jest bowiem ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: często występują bóle brzucha, biegunka, może dojść do rozwoju ginekomastii, rzadziej do poważniejszych reakcji anafilaktycznych. Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze jest jednak ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i z tego względu nie należy go stosować u osób z objawieniami kardiologicznymi. Kolejnym lekiem prokinetycznym jest itopryd, który działa poprzez blokowanie receptorów dopaminowych D₂ oraz hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy. Przyjmuje się go najczęściej w dawce 50 mg 3 razy dziennie przed posiłkiem.

Ważną komponentą terapii SIBO jest leczenie dietetyczne. Wskazane jest spożywanie kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha. Pojawiają się doniesienia dotyczące redukcji objawów SIBO podczas stosowania diety *low FODMAP* (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) o małej zawartości fermentujących oligo-, di- i monosacharydów oraz poliooli. Dieta ta okazała się korzystna u wielu chorych z IBS⁽²⁶⁾. U tych osób ryzyko wystąpienia SIBO jest około pięciokrotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną⁽²⁷⁾ i choroby te często współistnieją. Stosowanie powyższej diety w SIBO wydaje się uzasadnione, ponieważ w chorobie tej często stwierdza się nietolerancję węglowodanów⁽²⁸⁾.

U chorych z przewlekłą biegunką i zaburzeniami wchłaniania dochodzi do niedoborów witamin oraz minerałów, dlatego wskazana jest ich suplementacja.

Kwestia wpływu probiotyków na przebieg i leczenie SIBO nie jest jasna i wymaga większej liczby badań⁽²⁹⁾. Niektórzy autorzy wykazują skuteczność probiotyków^(30,31), podczas gdy inni nie stwierdzają takiej zależności⁽³²⁾. U chorych na cukrzycę stwierdzono korzystny wpływ probiotyków na kontrolowanie stężenia glukozy⁽³³⁾ i redukcję insulinooporności^(34,35), a także ich ochronne działanie na komórki beta trzustki⁽³⁶⁾. W przypadku zmian anatomicznych w obrębie jelit (zwężenia jelita, przetoki międzypętlowe) wskazane jest rozważenie leczenia chirurgicznego.

PODSUMOWANIE

Rozrost bakteryjny jelita cienkiego cechuje się występowaniem objawów, z którymi lekarz podstawowej opieki zdrowotnej spotyka się na co dzień. Zespół ten powinien być włączony do diagnostyki różnicowej, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka (osoby w starszym wieku, po jelitowych zabiegach resekcyjnych, obciążone chorobami przewlekłymi). Przy dostępnych nieinwazyjnych metodach diagnostycznych oraz terapii o wysokiej skuteczności w krótkim czasie można poprawić jakość życia chorych z rozpoznaniem SIBO.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M et al.: Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25: 237–240.
2. Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E et al.: Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 419–423.
3. Folwaczny C, Riepl R, Tschöp M et al.: Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: Part I (first of two parts). Epidemiology, pathophysiology, clinical findings. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 803–815.
4. Goto S, Billmire DE, Grosfeld JL: Hypothyroidism impairs colonic motility and function. An experimental study in the rat. *Eur J Pediatr Surg* 1992; 2: 16–21.
5. Marie I, Ducrotté P, Denis P et al.: Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1314–1319.
6. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ et al.: Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2639–2643.
7. Hasler WL, Belt P, Wilson L et al.: Mo1292 – Correlation of fermentable carbohydrate consumption with symptoms and quality of life in patients with diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2014; 146: S–610.
8. Trespi E, Ferrieri A: Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 47–52.
9. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE et al.: Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962–2967.
10. Pignata C, Budillon G, Monaco G et al.: Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut* 1990; 31: 879–882.
11. Elphick DA, Chew TS, Higham SE et al.: Small bowel bacterial overgrowth in symptomatic older people: can it be diagnosed earlier? *Gerontology* 2005; 51: 396–401.
12. Lombardo L, Foti M, Ruggia O et al.: Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504–508.
13. Rychlik U, Marszałek A: Nietolerancja laktozy – współczesny stan wiedzy. *J Lab Diagn* 2013; 49: 71–73.
14. Bowe WP, Logan AC: Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis – back to the future? *Gut Pathog* 2011; 3: 1.
15. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al.; 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group: Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 Suppl 1: 1–49.
16. Ghoshal UC: How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 312–317.
17. 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; 45: 604–616.
18. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE et al.: High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 781–786.
19. Shah SC, Day LW, Somsouk M et al.: Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 925–934.
20. Marchesi JR, Adams DH, Fava F et al.: The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330–339.
21. Angelakis E, Merhej V, Raoult D: Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 889–899.
22. Hamaker BR, Tuncil YE: A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota. *J Mol Biol* 2014; 426: 3838–3850.
23. Rosania R, Giorgio F, Principi M et al.: Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8: 169–172.
24. Corazza GR, Di Stefano M, Scarpignato C: Treatment of functional bowel disorders: is there room for antibiotics? *Digestion* 2006; 73 Suppl 1: 38–46.
25. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM: Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007; 3: 112–122.
26. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC et al.: Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 256–266.
27. Chen B, Kim J, Zhang Y et al.: Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 807–818.
28. Law D, Conklin J, Pimentel M: Lactose intolerance and the role of the lactose breath test. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1726–1728.
29. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS: How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 8.
30. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R et al.: Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) – a pilot study. *Indian J Med Res* 2014; 140: 604–608.
31. Gaon D, Garmendia C, Murrielo NO et al.: Effect of *Lactobacillus* strains (*L. casei* and *L. acidophilus* strains CERELA) on bacterial overgrowth-related chronic diarrhea. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 159–163.
32. Stotzer PO, Blomberg L, Conway PL et al.: Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by *Lactobacillus fermentum* KLD. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 615–619.
33. Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP et al.: Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of glizide in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 33: 101–106.
34. Yadav H, Jain S, Sinha PR: Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007; 23: 62–68.
35. Li Z, Yang S, Lin H et al.: Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–350.
36. Matsuzaki T, Nagata Y, Kado S et al.: Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *APMIS* 1997; 105: 643–649.