

Оценка на желатин танат срещу симптоми на остра диария при деца

Ерен Чаган, Сайме Цейлан, Сенай Меннги, Хава Хазрет Чаган

Въведение: Острата диария е втората най-честа причина за болестност и смъртност по света, особено при деца на възраст ≤ 3 години. Някои лекарства (напр. мукопротектора желатин танат) плюс орален разтвор за рехидратация (РОР) с намален осмолалитет могат значително да намалят продължителността и тежестта на симптомите.

Настоящото проучване така беше конструирано да оцени ефикасността и безопасността на желатин танат при педиатрични пациенти с остра диария.

Материали и методи: Това беше рандомизирано, контролирано, двойно сляпо, с паралелни групи едноцентрово проучване, сравняващо желатин танат плюс РОР (103 пациента) с РОР плюс плацебо (100 пациента) при деца на възраст между 3 месеца и 12 години с инфекциозна или не инфекциозна остра диария. Детайли за консистенцията на изпражненията и общото време за възстановяване на диарията съставяха първичните цели на проучването. Вторичните цели на проучването включваха симптоми на диария на 12, 24, 36, 48, и 72 час след първата доза на проучваното лекарство.

Резултати: От 12 час нататък, честотата на воднистите дефекации беше значително по-ниска в групата с желатин танат, в сравнение с РОР групата (на 12 часа: 59.2% срещу 77.0%; $p=0.01$). Същото важеше за честотата на дефекациите (на 12 час средно 2 срещу 3 дефекации през предишните 12 часа; $p<0.01$) в групата с желатин танат в сравнение с плацебо групата (на 12 час: 66.6% срещу 33.3%; $p<0.01$).

Заклучение: Желатин танат плюс РОР е ефективна и безопасна възможност за лечение на остра диария при деца. 12 часа след началото на лечението, е очевидно значително облекчение на симптомите.

Ключови думи Диария-педиатрия-разтвори за рехидратация

Получено : 2017.01.03

Прието: 2017.03.08

Публикувано: 2017.04.27

Болница за обучение и проучване, Университет за медицински науки, Бурса, Турция

e-ISSN 1643-3750

© Med Sci Monit, 2017; 23: 2029-2034

DOI: 10.12659/MSM.903158

Въведение

Острата диария с или без повръщане е чест проблем през детството. Тя е втората най-честа причина за болестност и смъртност в глобален мащаб, особено при деца на възраст ≤ 3 години [1,2] и смъртността е най-честа в регионите с ниски доходи [3].

Рехидратацията е ключова интервенция за острата диария и трябва да бъде въведена възможно най-скоро [1]; разтвори за орална рехидратация с намален осмолалитет (РОР) трябва да бъдат започнати незабавно (т.е. 3-4 часа след началото на симптомите) и използвани често. След начална рехидратация рутинното хранене не трябва да бъде прекъсвано. Лечението с лекарства обикновено не се изисква, въпреки, че някои пробиотици могат да намалят продължителността и тежестта на симптомите. Антибактериално лечение обикновено не е необходимо, тъй като може да доведе до състояние на носителство на *Salmonella spp.* Въпреки това, някои лекарства, използвани в комбинация с РОР могат ефективно да намалят продължителността и тежестта на симптомите, въпреки че са необходими по-нататъшни проучвания [1,4,5]. Сега са разработени „мукопротектори“ за употреба при гастроентерологични заболявания. Тези агенти образуват защитен биофилм на интестиналната мукоза и засилват мукозната устойчивост към патологични увреждания [6,7]. Наистина, патогенните микроорганизми се прикрепват към чревната мукоза, отслабват функцията на междуклетъчните плътни връзки и намаляват транс-епителната електрическа резистентност (ТЕЕР). Те могат да проникнат през мукозата и да станат интернализирани и да се размножават в интестиналните клетки. Тази последователност от събития може да ускори и влоши диарията [8]. Обратно, мукопротективни агенти като желатин танат и ксилогликан помагат да се възстанови нормалната чревна функция. Сега са необходими допълнителни рандомизирани проучвания да определят ясно клиничните профили на тези мукопротектори при пациенти с остра диария [6,7,9].

Освен неговото мукопротективно действие, допълнителни доказателства показват, че желатин танат намалява възпалението, предотвратява растежа на някои бактериални видове и предпазват интестиналния мукусен слой [6,10–13]. Така заедно с нуждата от допълнителна оценка на мукопротекторите [1,4,5], настоящото едноцентрово, рандомизирано, контролирано, двойно сляпо проучване беше конструирано да оцени ефикасността и безопасността на желатин танат при педиатрични пациенти с остра диария.

Материали и методи

Дизайн на проучването

Това рандомизирано, контролирано, двойно сляпо, с паралелни групи едноцентрово проучване се проведе, за да определи ефикасността и безопасността на желатин танат плюс РОР в сравнение с РОР плюс плацебо при деца (на възраст между 3 месеца и 12 години с инфекциозна или не инфекциозна остра диария). Ако се приемеше за необходимо, по време на проучването се разрешаваше антибактериална терапия. Протоколът за проучването беше одобрен от локалната етична комисия и Турската агенция за лекарства и медицински устройства (номер за проследяване он лайн 1997575) и процедурите бяха проведени в съответствие с етичните стандарти на декларацията от Хелзинки (ревизирана 2000 година). От родителите или настойник на всяко дете беше получено писмено информирано съгласие.

Изключващи критерии

Потенциалните участници в проучването бяха изключвани по следните причини: хронична или токсична диария; цьолиакия; диария поради непоносимост към мляко или протеини; имунни заболявания; инфантилна колика; други гастроинтестинални заболявания (напр. болест на Крон) или употребата на орални антидиарични или други медикаменти по време на периода на проучването. Пациенти, които не можеха да бъдат проследени поне 48 часа в болница също бяха изключени. Пациенти, които получаваха антибактериална терапия не бяха изключвани от проучването.

Лечение и рандомизация

Пациентите бяха произволно избрани да получат желатин танат плюс POP или POP плюс плацебо в съотношение 1: 1. Желатин танат беше прилаган под формата на орални сашета от 250 mg (Tasectan®; Onko & Kozsel Hlazzlari, Istanbul, Turkey) в дозировка 1 саше на всеки 6 часа. Съдържанието на сашетата можеше да бъде смесено с мляко за хранене, вода, плодов сок или кисели мляко. POP (Ge-Oral®; Kansuk Laboratuari, Istanbul, Turkey) 50 mL/kg *ad libitum* беше даван като прах за орален разтвор съдържащ натриев хлорид, тринатриев цитрат, калиев хлорид и глюкоза. Това едноцентрово проучване включваше общо 5 педиатрични клинични служби. Пациентите бяха разделени на 4 възрастови групи: 3–<12 месеца; 1–<3 години; 3–<7 години; и 7 години и по-големи. Независимо от клиничната служба, новоприетите пациенти бяха рандомизирани за плацебо или желатин танат. Всеки 2-3 седмици беше изчисляван броя на пациента и бяха правени корекции в набирането на пациенти, ако е необходимо да се изравни броя в групите. Като такова, проучването беше проведено на „тройно сляпа“ база: лекарите и сестрите не знаеха дали прилаганото лекарство по проучването беше плацебо или желатин танат; пациентите не бяха информирани дали получават плацебо или желатин танат; и лекарите и сестрите не от коя от клиничните служби е бил насочен пациента.

Процедура на проучването

По време на първото посещение за проучването пациентите бяха рандомизирани в 2 групи (желатин танат плюс POP или POP плюс плацебо) за да получат поне 48 – часово лечение в болницата; някои пациенти продължаваха лечението си след напускане на болницата. По време на лечение всички пациенти бяха преразглеждани всеки 24 часа в болницата или по телефона или повторно посещения в болницата след напускането ѝ.

По време на хоспитализацията бяха записвани основни демографски (телесно тегло) и клинични характеристики (съпътстващи заболявания, симптоми на остра диария през предходните 3 дни и жизнени показатели). Симптомите на остра диария бяха оценени по време на прегледа на пациента и включваха: коремна болка; анорексия; дехидратация (тургор на коремната кожа и редукция на тегло) фебрилитет; флатуленция; гадене; признаци на перитонит и/или сепсис; и фекалии (продължителност на диарията, наличие на кръв/мукус/гноя във фецеса, честота на изхожданията и тип на изпражненията).

Изследователите записваха детайли за консистенцията на фецеса и общото време до възстановяване на диарията (първична цел). Отделянето на изпражнения (брой за предходните 24 часа) със слюз и/или кръд беше записано както и консистенцията,

според Бристолската скала (БС(BSS)): напр. тип 6 се отнася за диария с меки фекалии; тип 7 се отнася за воднисти изпражнения, без солидни частици и напълно течна [14,15]. В началото на проучването всички пациенти имаха консистенция тип 7. Оценяването беше последователно извършвано с индекса за намаляване на дефекациите (ИНД)(Stool Decrease Index (SDI)): пропорцията на пациентите, при които консистенцията на фекалиите се подобри от диарични (BSS 6 или 7) до не диарични (BSS \leq 5).

Вторичните цели на проучването съдържаха симптоми на остра диария на 12, 24, 36, 48, и 72 часа след първата доза на проучваното лекарство и нежелани реакции по време на проучването. В допълнение, следните биохимични тестове можеха да бъдат извършени (в началото на проучването) ако се изискваше съгласно състоянието на пациента: хемокултура (напр. за пациенти с фебрилитет за >2 дни); пълна кръвна картина; серумен С-реактивен протеин и серумни електролити (калций, хлор, калий и натрий).

Статистически анализ

Основавайки се на находките от предишното проучване [16], беше определено, че общо 240 деца (приблизителни 120 в група) биха били достатъчни да се идентифицират клинично значими разлики между двете терапевтични рамена и период от 6 месеца би бил достатъчен да се набере този брой пациенти.

Данните бяха класифицирани като бройни или категорийни и бяха проверени чрез тест на Шапиро – Уилк (Shapiro-Wilk) за да се провери дали отговарят на нормално разпределение (цифрови данни). Беше използван t – тест с независима проба за оформяне на данните с нормално разпределение, докато U – теста на Ман – Уитни (Mann-Whitney) беше използван за данни които не съответстват на нормално разпределение (независими цифрови данни). Беше използван t – тест със зависима проба за оформяне на данните с нормално разпределение, докато тестът на Уилкоксон (Wilcoxon) беше използван за данни, не съответстващи на нормално разпределение (зависими цифрови данни). Чи-квадратен тест на Фишер (Fisher's chi-squared Test) беше използван за сравнение на категорийни данни в независими групи, докато тест на Макнемар (McNemar) беше използван за сравнение на категорийни данни в зависими групи. За всички резултати, стойността на $p < 0.05$ беше приета за сигнификантна. was considered significant.

Резултати

Характеристики на пациентите

Децата бяха между 3 месеца и 12 години, и имаха остра диария с инфекциозен (бактериална, паразитна или вирусна) или не инфекциозен произход (свързан с антибиотици) за ≤ 72 часа. Пациентите бяха с дехидратация и всички бяха хоспитализирани за ≥ 48 часа. Острата диария беше дефинирана като ≥ 3 дефекации на ден, дефинирани като БС 7 [14,15]. Диагнозата на острата диария беше правена по преценка на изследователя на клиничната картина на обекта (напр. дефекации, повръщане или фебрилитет) и субективни (напр. коремна болка или гадене) симптоми.

Общо 251 подходящи пациенти бяха включени в проучването. Въпреки това, 48 пациента бяха изключени по следните причини: ранно напускане на болницата ($n=6$); загуба на контакт с пациента след изписване (7); лекарят на смяна не е наясно с

проучването (20); пациенти получаваха допълнителни антидиарични медикаменти (8); пациенти отказаха да приемат орални медикаменти (4); и повишена тежест на повръщането или диарията (3).

И така, 203 пациента завършиха проучването (желатин танат плюс ROP, n=103; ROP самостоятелно, n=100) и получиха поне 1 доза от проучваното лекарство (популация по протокол). Резултатите бяха записани и данните анализирани за популацията по протокол. Таблица 1 показва демографските и клиничните характеристики на тези пациенти. Средната възраст на пациентите беше 40 месеца, 117 пациента бяха от мъжки пол (57.6%), и средната (\pm стандартно отклонение) честота на дефекации през предходните 24 часа беше 7.7 ± 5.0 . Приблизително 60% от пациентите имаха придружаващо гадене в началото и 50% имаха коремна болка. Повече от една трета от пациентите (36.2%) получиха антибактериална терапия по време на проучването.

Ефекти върху симптомите на острата диария

Във всички моменти за оценка по време на проучването от 24 часа нататък, честотата на гадене беше значително по-ниска в групата с желатин танат плюс ROP, в сравнение с групата със самостоятелно прилаган ROP (на 24 часа: 11.7% *cp/y* 26.0% от пациентите; $p=0.01$; фигура 1A). Същото беше вярно за коремната болка (на 24 час: 10.7% *cp/y* 24.0% от пациентите; $p=0.02$; фигура 1B). От 12 часа нататък честотата на воднистите изпражнения беше значително по-ниска в групата с желатин танат плюс ROP сравнено с групата със самостоятелен ROP (на 12 час: 59.2% *cp/y* 77.0%; $p=0.01$; фигура 1C). Значително повече пациенти с комбинацията, сравнено тези със самостоятелен ROP имаха дехидратация в началото (35.0% *cp/y* 16.0%; $p<0.01$). След това не беше забелязана значителна разлика в настъпването на дехидратация между двете групи, тъй като всички пациенти от двете групи бяха лекувани с ROP. Независимо от това, от 36 часа нататък беше видима незначителна тенденция ($p=0.05$) към по-малка честота на дехидратация в групата с комбинацията, сравнено с тази със самостоятелен ROP (фигура 1D). След 36- и 72-часова хоспитализация, фебрилитета беше записан при значително по-малко пациенти лекувани с желатин танат плюс ROP сравнено със самостоятелния ROP (на 36 час: 13.6% *cp/y* 65.0%; $p<0.01$; фигура 1E).

Ефекти върху честотата на дефекация

Както е показано на фигура 2, от 12 часа нататък честотата на дефекациите беше значително по-ниска в групата с желатин танат плюс ROP в сравнение с групата само с ROP (на 12 час: средно 2 *cp/y* 3 дефекации през предишните 12 часа; $p<0.01$).

Ефекти върху вторичните цели

Във всички фиксирани моменти по време на проучването пропорциите с подобряване на SOI, показващо намаляване на диарията беше значително по-голямо ($p<0.01$) в групата с желатин танат плюс ROP сравнено с групата само с ROP (на 12 час: 66.6% *cp/y* 33.3%; $p<0.01$; фигура 3). По време на проучването не настъпиха нежелани събития.

Обсъждане

Главната интервенция при педиатрични пациенти с остра диария е рехидратацията, която трябва да се използва възможно най-скоро след настъпване на симптомите [1]. По този начин усложненията и рисковете могат да бъдат избегнати като сериозна дехидратация, електролитни нарушения и променена абсорбция и смилане на хранителни вещества с влошаване на хранителния статус. Такива усложнения могат да доведат до повишени изисквания за ентерална или парентерална рехидратация и хранене и хоспитализация [1,2,17]. Така лечение като желатин танат, с потенциал да засили ефикасността на терапията с орална рехидратация и да отмени нуждата от ентерална или парентерална интервенция, ясно изисква детайлно проучване.

В настоящото проучване желатин танат плюс РОР беше значително по-ефективен от РОР самостоятелно в намаляването на симптомите (напр. гадене, коремна болка, фебрилитет и воднисти изпражнения) и честота на дефекациите при деца, хоспитализирани с остра диария. Намаляването на симптомите беше видимо особено за гадене и коремна болка на 24–72 час от хоспитализацията и за воднисти изпражнения след 12–72 час от лечението.

Друг интересен аспект от настоящото проучване е, че средната директна цена за пациент (напр. обща цена на лекарства, диагностични тестове и консултации) бяха приблизително 40% по-ниски в групата с желатин танат плюс РОР, сравнено с групата РОР - плацебо (229.26 *сп/у* 386.56 турски лири). Това създава значителна сфера за бъдещи, по-детайлни анализи цена – полза на желатин танат при деца с остра диария. Потенциално ограничение на проучването е че точните пропорции на пациенти, които завършиха 72-часовия период на проучването в болница или у дома бяха неясни. Ясно, пациенти в болнична обстановка е по-вероятно да се придържат към графика с желатин танат плюс РОР в сравнение с тази в домашни условия. В допълнение, ние не успяхме да включим очаквания брой деца през периода на проучването. Въпреки това, това не беше материално важно, тъй като броя беше достатъчен да се демонстрират клинични и статистически значими разлики между 2те лечения.

Като цяло, нашите резултати са съответстващи с находките от други клинични проучвания на мукопротективни агенти. Например в наблюдаващо проучване, включващо 239 деца (на възраст от 3 месеца до 12 години) с остра диария, желатин танат плюс РОР срещу самостоятелно прилагане на РОР значително намали честотата на дефекациите 12 часа след началото на лечението [16]. В рандомизирано проучване при възрастни с остра диария, друг мукопротективен агент, ксилогликан показа, че значително намали симптомите на диария и имаше по-бързо начало на действие, в сравнение с диосмектит или *Saccharomyces boulardii* [18]. Други добре контролирани проучвания на желатин танат продължават в момента: например, този мукопротективен агент в момента се сравнява с плацебо при до 158 деца на възраст <5 години с остър гастроентерит; първичната цел на проучването е продължителността на диарията и резултатите от проучването се очаква скоро да бъдат оповестени (номер на проучването NCT02280759) [12].

In vitro находки също показват мукопротективните свойства на желатин танат, който се счита, че се прикрепва към апикалните епителни клетки в интестиналната мукоза и взаимодейства благоприятстващо с плътните връзки, силно увеличавайки ТЕЕР и така, поддържайки целостта на чревната стена [10].

Като цяло, изглежда в момента има достатъчно данни, които ясно подкрепят употребата на формиращи филм мукопротективни агенти като желатин танат или ксилогликан в комбинация с РОР, за да спрат диарията, особено при педиатрични популации с остра диария. Това е особено уместно, като се има предвид значителното благоприятно действие на желатин танат върху симптоми, различни от диарията (напр. коремна болка, фебрилитет и гадене) в настоящото проучване. Потенциално, облекчаването на тези допълнителни симптоми също беше поради благоприятния ефект на желатин танат върху чревната лигавица. Не бяха съобщени нежелани събития по време на настоящото проучване и по този начин потвърждаващи позитивния профил на безопасност на мукопротективните агенти.

Заклучения

Прилагането на желатин танат в комбинация с РОР е ефективна и безопасна възможност за лечението на остра диария при деца. Значително облекчение на симптомите е видимо 12 часа след началото на лечението. Ясно, резултатите от това проучване валидират употребата на желатин танат като допълнение към РОР при деца с остра диария.

Конфликт на интереси

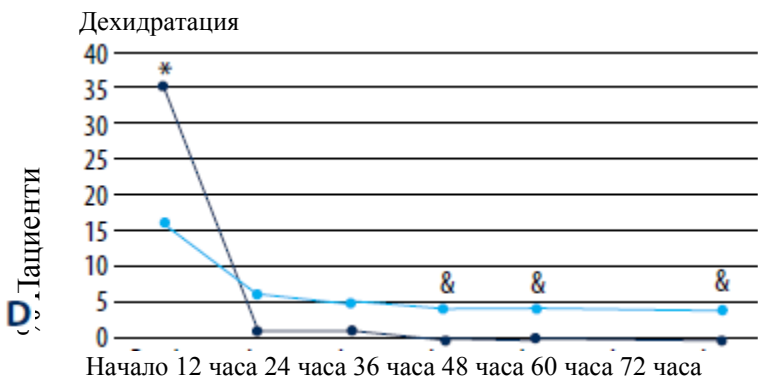
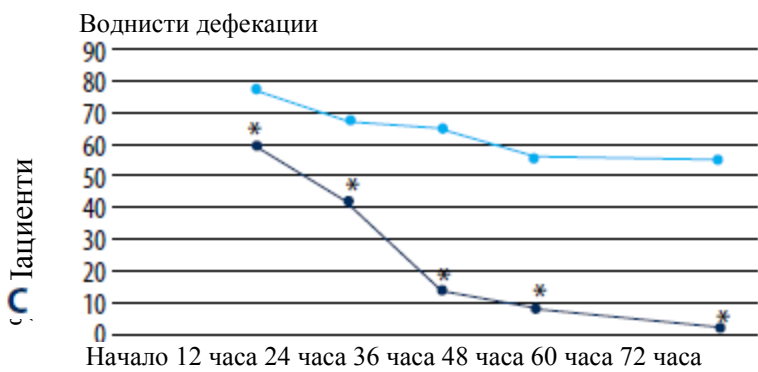
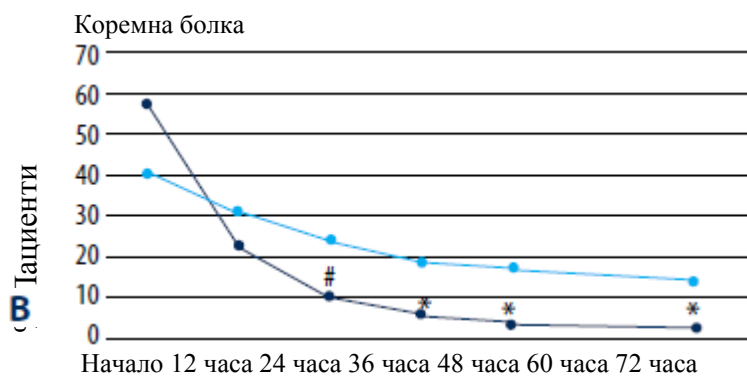
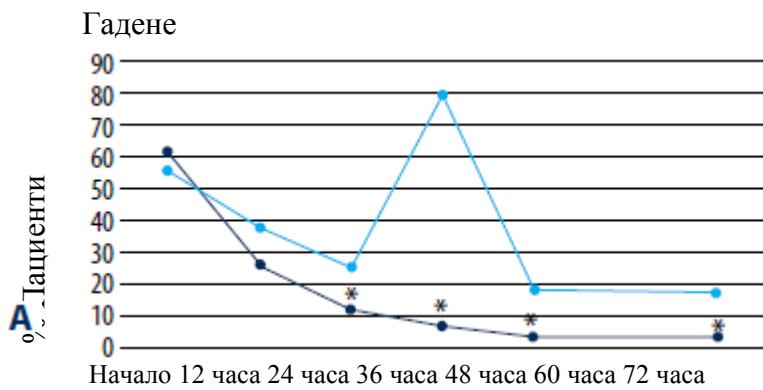
Авторите нямат конфликти на интереси, които да декларират.

Благодарности

Авторите благодарят на Content Ed Net за осигуряване на редакторска помощ с финансиране от Noventure SL.

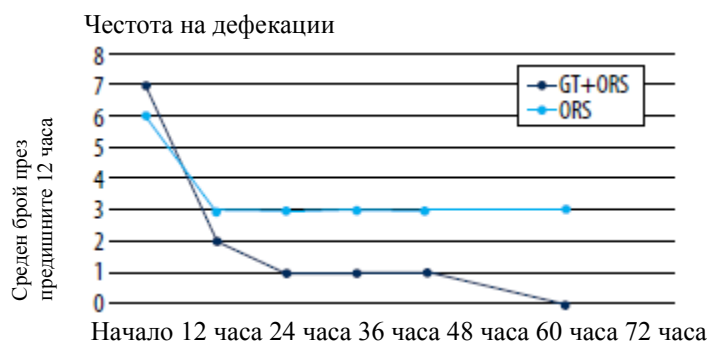
Таблица 1 Демографски и клинични характеристики на проучваната популация по протокол (n=203).

Възраст ; месеци средно \pm СО (обхват)	40 \pm 36 (3–144)
Пол (мъжки: женски;%)	57.6: 42.4
Честота на дефекации; брой воднисти изхождания през предишните 4 часа средно \pm СО (обхват)	7.7 \pm 5.0 (3–30)
Честота на повръщане; брой епизоди през предишните 24 часа Средно \pm СО (обхват)	3.2 \pm 3.6 (0–20)
Гадене (% пациенти)	59.1
Коремна болка (% пациенти)	49.3
Дехидратация (% пациенти)	25.6
Фебрилитет (% пациенти)	35.0
Антибактериална терапия (% пациенти)	
Ceftriaxone	9.9
Cefuroxime	4.9
Ampicillin-sulbactam + amikacin, azithromycin, clarithromycin or metronidazole	4.0
Metronidazole	3.4
Ceftriaxone-metronidazole	3.0
Amoxicillin-clavulanic acid	2.5
Ampicillin-sulbactam	2.5
Cefdinir + amoxicillin-clavulanic acid or metronidazole	1.0
Cefixime	1.0
Cefuroxime-metronidazole	1.0
Cefdinir	0.5
Cefixime, ceftriaxone	0.5
Ceftazidime	0.5
Piperacillin, vancomycin, fluconazole	0.5
Други	1.0

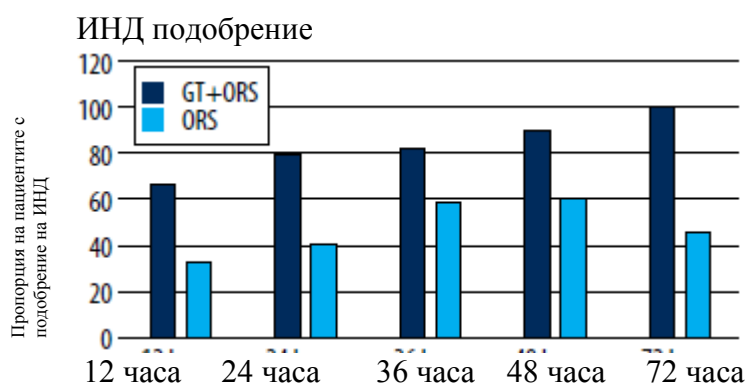


—●— ЖТ+РОР
—●— РОР

Фигура 1. Ефекти на желатин танат (ЖТ) плюс разтвор за орална рехидратация (РОР) срещу РОР върху симптомите на остра диария по време на хоспитализация: **(А)** гадене; **(В)** коремна болка ; **(С)** воднисти изхождания; **(D)** дехидратация и **(Е)** фебрилитет. Статистическа значимост: & p=0.05; # p=0.02; * p≤ 0.01.



Фигура 2. Ефекти на желатин танат (ЖТ) плюс разтвор за орална рехидратация (РОР) срещу РОР върху честотата на дефекации при пациенти, хоспитализирани с остра диария. Отбележете, че честотата на дефекации се отнася само за фекалии от тип 6 (диария с меки изпражнения) или 7 (воднисти изпражнения, без твърди частици и изцяло течни) според Бристолската скала. Статистическа значимост: $p < 0.01$ във всички отделни моменти, включително в началото.



Фигура 3. Ефекти на желатин танат (GT) плюс разтвор за орална рехидратация (РОР), срещу РОР, върху Индекса на Намаляване на Дефекации (ИНД(SDI)) при пациенти, хоспитализирани с остра диария. Статистическа значимост: $p < 0.01$ for GT + POP *sp/y* РОР самостоятелно във всички времеви точки.

Библиография

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014; 59(1): 132–52
2. Ciccarelli S, Stolfi I, Caramia G: Management strategies in the treatment of neonatal and pediatric gastroenteritis. *Infect Drug Resist*, 2013; 6: 133–61
3. O’Ryan GM, Ashkenazi-Hoffnung L, O’Ryan-Soriano MA, Ashkenazi S: Management of acute infectious diarrhea for children living in resourcelimited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014; 12(5): 621–32
4. Dickinson B, Surawicz CM: Infectious diarrhea: an overview. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014; 16(8): 399

5. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T et al: Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep*, 2013; 15(3): 251–62
6. Ruszczynski M, Urbanska M, Szajewska H: Gelatin tannate for treating acute gastroenteritis: a systematic review. *Ann Gastroenterol*, 2014; 27(2): 121–24
7. Franceschi F, Scaldaferri F, Riccioni ME et al: Management of acute diarrhea: Current and future trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014; 18(14): 2065–69
8. Zhao H, Zhang H, Wu H et al: Protective role of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol*, 2012; 12: 57
9. Alexea O, Bacarea V, Pique N: The combination of oligo- and polysaccharides and reticulated protein for the control of symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, multicentre clinical trial. *United European Gastroenterol J*, 2016; 4(3): 455–65
10. Bueno L, Sekkal S, Theodoru V, Dattilo M: Undissociated gelatine tannate reduces intestinal leakiness and mucosa inflammation by forming a protective biofilm: results from *in-vitro* and *in-vivo* studies. *United European Gastroenterol J*, 2013; 1 (Suppl 1): A75–76
11. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Bruno G et al: The therapeutic management of gut barrier leaking: The emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015; 19(6): 1068–76
12. Michalek D, Kolodziej M, Konarska Z, Szajewska H: Efficacy and safety of gelatine tannate for the treatment of acute gastroenteritis in children: protocol of a randomized controlled trial. *BMJ Open*, 2016; 6(2): e010530
13. Scaldaferri F, Lopetuso LR, Petito V et al: Gelatin tannate ameliorates acute colitis in mice by reinforcing mucus layer and modulating gut microbiota composition: Emerging role for ‘gut barrier protectors’ in IBD? *United European Gastroenterol J*, 2014; 2(2): 113–22
14. Heaton KW, O’Donnell LJ: An office guide to whole-gut transit time. Patients’ recollection of their stool form. *J Clin Gastroenterol*, 1994; 19(1): 28–30
15. Palsson OS, Baggish J, Whitehead WE: Episodic nature of symptoms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2014; 109(9): 1450–60
16. Esteban Carretero J, Durban Reguera F, Lopez-Argueta Alvarez S, Lopez Montes J: A comparative analysis of response to *vs.* ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig*, 2009; 101(1): 41–48
17. Wittenberg DF: Management guidelines for acute infective diarrhoea/gastroenteritis in infants. *S Afr Med J*, 2012; 102(2): 104–7
18. Gnessi L, Bacarea V, Marusteri M, Pique N: Xyloglucan for the treatment of acute diarrhea: results of a randomized, controlled, open-label, parallel group, multicentre, national clinical trial. *BMC Gastroenterol*, 2015; 15: 153