

Effetti di un nutraceutico a base di olio di fegato di merluzzo, polline, pappa reale, glicina, zinco e vitamine in caso di stanchezza fisica e mentale: una raccolta di esperienze cliniche in Real-life

P. Adagio¹, A. Albertacci², M. Amato³, L. Barbacane⁴, M. Barrasso⁵, L. Benatti³, A. E. Bonazzi⁶, A. Cicale⁷, E. Cioncolini⁸, F. Costa⁴, A. Del Vecchio⁹, D. Di Maria¹⁰, P. Esposito¹¹, D. Farina¹², M. Ficini¹³, F. Iacovino¹⁴, A. Kitsu¹⁵, A. La Ruina¹⁶, F. Locatelli¹⁷, F. Lorenzini², M. Mortoro¹⁴, G. Napolitano¹⁴, L. Nardozi¹⁸, P. Natale¹⁹, V. Panico²⁰, S. Patriccioli¹, P. Pezzella⁷, F. Renzulli²¹, V. Terlingo²², M. Terra²³, C. Tondi²⁴, M. Vassallo²⁵, R. Vigetti⁵, S. Colombo²⁶

¹ Asl Viterbo (VT); ² Usl Umbria 2 (PG); ³ Ausl 104 Modena distretto di Mirandola (MO);

⁴ Ulss 3 Serenissima (VE); ⁵ Usl Toscana Sud-Est (GR); ⁶ Ats Brianza (MB); ⁷ Asl Napoli 2 Nord (NA);

⁸ Asl 2 Distretto Savonese (SV); ⁹ Asl Napoli 1 (NA); ¹⁰ Studio privato Trapani (TP); ¹¹ Asl Napoli 3 Sud (NA);

¹² Asl Caserta (CE); ¹³ Ats Toscana (LI); ¹⁴ Asl Cosenza (CS); ¹⁵ Asl Bari (BA); ¹⁶ Ausl 103 Reggio Emilia (RE);

¹⁷ Studio privato San Possidonio (MO); ¹⁸ Asl Frosinone (FR); ¹⁹ Ausl Bologna cure primarie Pianura Est (BO);

²⁰ Asl Salerno (SA); ²¹ Asl Torino 3 (TO); ²² Asl Torino 4 (TO); ²³ Asl Crotona (KR); ²⁴ Asl Toscana sudest (SI);

²⁵ Ats Sardegna Nuoro (NU); ²⁶ Pharma Line s.r.l. (MI) Italia

Abstract

Molti sono i pazienti che si rivolgono ai medici di famiglia per chiedere un supporto in caso di stanchezza e affaticamento. Questa raccolta dati ha avuto l'obiettivo di valutare l'azione ricostituente di un nutraceutico a base di olio di fegato di merluzzo, polline, pappa reale, glicina, zinco e vitamine (Liovital® AD, Pharma Line s.r.l. Milano) in caso di stanchezza fisica e mentale.

Trentatré medici hanno partecipato a questa raccolta di esperienze. Tra i pazienti dei nostri ambulatori sono stati selezionati soggetti (con età compresa tra 18 e 58 anni) che presentavano stanchezza fisica e mentale da meno di sei mesi. I pazienti selezionati hanno assunto Liovital® AD, al dosaggio di un flaconcino al giorno, per 20 giorni consecutivi. L'efficacia ricostituente è stata valutata mediante il confronto dei punteggi ottenuti nei questionari *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) e *Fatigue Assessment Scale* (FAS), compilati dai pazienti al momento dell'arruolamento (T0) e dopo 20 giorni di trattamento (T20).

Complessivamente sono stati analizzati i dati di 326 soggetti. L'assunzione del nutraceutico ha prodotto un'efficace azione ricostituente, con una diminuzione significativa delle sensazioni di depressione e stress (misurate con il questionario PHQ-9, il cui punteggio medio si riduce da 12,23 (T0) a 4,45 (T20), $p < 0,0001$) e della fatica fisica e mentale (nel questionario FAS lo score medio scende da 32,9 (T0) a 18,36 (T20), $p < 0,0001$), oltre a portare a un miglioramento nella gestione della vita quotidiana (nel PHQ-9 domanda addizionale "giudizio" il punteggio aumenta da 1,55 (T0) a 2,61 (T20), $p < 0,0001$). L'azione ricostituente del prodotto è stata confermata anche dai giudizi positivi sull'efficacia del trattamento espressi a T20 dai pazienti e dai medici.

Infine, la raccolta dati ha confermato la sicurezza e la tollerabilità del nutraceutico, registrando solo 5 lievi effetti avversi su 326 soggetti osservati.

Parole chiave: stanchezza, ricostituente, pappa reale, polline, olio di fegato di merluzzo

Introduzione

La vita quotidiana è costellata di situazioni altamente richiedenti e stressanti sia sul piano fisico (es. repentini cambi di temperatura dovuti al cambio di stagione), sia sul piano psichico (es. impegni lavorativi e familiari). È frequente che i pazienti vadano incontro a condizioni di stanchezza e di riduzione delle performance fisiche e mentali, e che arrivino negli ambulatori dei medici di famiglia chiedendo un “ricostituente”.

In medicina, si definisce “ricostituente” una preparazione medicamentosa, per uso orale o parenterale, che miri al completo ripristino funzionale dell’organismo in caso di deperimento o di convalescenza, oppure a prevenire le conseguenze del superlavoro fisico o psichico¹.

Medici e pazienti sono alla costante ricerca di efficaci prodotti ricostituenti, che favoriscano il recupero delle energie fisiche e mentali in un ampio spettro di situazioni, con alta tollerabilità e sicurezza, preferibilmente di origine naturale.

Per rispondere a questa esigenza, la nostra raccolta di esperienze cliniche è stata strutturata con l’obiettivo di valutare l’efficacia e di confermare la sicurezza e la tollerabilità di un nutraceutico a base di olio di fegato di merluzzo, polline, pappa reale, glicina, zinco e vitamine (Liovital® AD, Pharma Line s.r.l. Milano) in caso di stanchezza fisica e mentale.

Materiali e metodi

1. Struttura raccolta dati

A questa raccolta di esperienze cliniche hanno partecipato trentatré medici distribuiti su tutto il territorio italiano. Nel periodo febbraio-luglio 2022, abbiamo selezionato tra i nostri pazienti soggetti adulti in età lavorativa (con età compresa tra 18 e 58 anni) che presentavano stanchezza fisica e mentale da meno di sei mesi e che al momento della prima visita (T0) non assumevano terapie ricostituenti o che le avevano sospese da almeno 15 giorni. Per essere inseriti nella raccolta dati, la stanchezza rilevata dai pazienti doveva essere causata da stress fisici o psichici (ad esempio dal cambio di stagione o da periodi di intensi impegni lavorativi e/o familiari). **I pazienti selezionati hanno assunto il prodotto (formula in commercio dal 2020, composizione nella Tabella 1) al dosaggio di un flaconcino al giorno, preferibilmente lontano dai pasti, per 20 giorni consecutivi, alla fine dei quali i pazienti si sono ripresentati all’attenzione del medico curante (T20).** Durante i 20 giorni di assunzione del prodotto ai pazienti è stato richiesto di non assumere altri farmaci, integratori alimentari o dispositivi medici per il trattamento della stanchezza fisica e mentale.

Gli obiettivi primari della raccolta dati sono stati la valutazione dell’efficacia, mediante la compilazione da parte del paziente dei questionari *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) e *Fatigue Assessment Scale* (FAS) a T0 e a T20, e la conferma della sicurezza del nutraceutico, mediante la valutazione degli eventuali eventi avversi riferiti dai pazienti al termine dei 20 giorni di assunzione (T20).

Tabella 1. Composizione dell’integratore alimentare Liovital® AD.

Ingrediente	Per 1 flaconcino	%VNR*
Vitamina A	1200 mcg	150
Vitamina D3	12,5 mcg 500 UI	250
Vitamina E	30 mg	250
Vitamina B1	25 mg	2.272
Zinco	7,5 mg	75
Glicina	300 mg	--
Olio di fegato di merluzzo	200 mg	--
Polline e.s.	80 mg	--
Pappa reale	65 mg	--

* VNR: Valore Nutritivo di Riferimento.

Il PHQ-9 è un questionario utilizzato per la diagnosi, il monitoraggio e la determinazione della gravità della depressione. È stato scelto per valutare l'impatto dell'assunzione del prodotto sulla sfera psichica dei pazienti. È infatti noto dalla letteratura che soggetti stressati presentano punteggi del PHQ-9 significativamente più alti rispetto a soggetti non stressati².

Il PHQ-9 è composto da un set di 9 domande relative alle due settimane precedenti la compilazione del questionario: esso prevede l'assegnazione del valore 0 se una certa condizione non si verifica "per niente", mentre assegna valore 3 se si verifica "quasi tutti i giorni". La somma di questi valori (lo score globale del PHQ-9) può oscillare tra 0 e 27. I punteggi compresi tra 0 e 4 indicano l'assenza di depressione, tra 5 e 9 indicano la presenza di una depressione lieve, tra 10 e 14 una depressione moderata, tra 15 e 19 una moderatamente severa, da 20 a 27 una depressione severa³.

Inoltre, il PHQ-9 propone una domanda aggiuntiva (giudizio) che valuta l'impatto che le dimensioni indagate dal questionario hanno sul normale svolgimento della vita del paziente (punteggio attribuito al giudizio: da 0 = impatto estremo, a 3 = nessun impatto).

Il FAS è un questionario composto da 10 domande per valutare la stanchezza cronica⁴: 5 domande si concentrano in particolare sulla stanchezza fisica e 5 su quella mentale. La scala di valutazione per le risposte è di 5 punti e varia da 1 = mai a 5 = sempre. Lo score globale è compreso tra 10 e 50. Punteggi ≤ 21 sono considerati normali; punteggi compresi tra 22 e 34 indicano stanchezza; punteggi ≥ 35 indicano stanchezza estrema.

Gli obiettivi secondari consistono nella valutazione a T20 del livello di efficacia del nutraceutico da parte del medico e da parte del paziente mediante un'apposita scala Likert a 5 punti (0 = inefficace, 1 = poco efficace, 2 = abbastanza efficace, 3 = molto efficace, 4 = estremamente efficace). Infine, a T20 è stato valutato anche il livello di gradimento del prodotto da parte del paziente, mediante un'altra scala Likert a 5 punti (0 = per nulla, 1 = poco, 2 = abbastanza, 3 = molto, 4 = moltissimo).

Per essere inclusi nella raccolta dati i pazienti a T0 dovevano presentare sintomi di stanchezza fisica e mentale riconducibili al cambio di stagione oppure a periodi particolarmente stressanti e impegnativi (sintomatologia astenica, sintomi di stanchezza e svogliatezza mentale e fisica, sensazione di debilitazione generale, inappetenza e turbe del sonno, quali sonno eccessivo e/o difficoltà nello svegliarsi), totalizzare un punteggio del PHQ-9 ≥ 5 , accettare e firmare un regolare consenso informato per la gestione dei dati personali. Rappresentavano invece criteri di esclusione la presenza di anemia, stanchezza cronica (da più di sei mesi), sintomatologia astenica associata a cancro ed ai suoi trattamenti, depressione o altre patologie psichiatriche, anoressia, carenza nota di vitamine, disturbi endocrini, infezioni o assunzione cronica di farmaci oppioidi, steroidei, antiemetici, beta-bloccanti, sedativi e psicofarmaci. Sono stati inoltre esclusi soggetti già in trattamento con terapie diverse dal prodotto oggetto di indagine, donne in gravidanza o in allattamento, soggetti con patologie psichiatriche, con allergie o ipersensibilità note a qualsiasi componente del nutraceutico in studio.

Sono stati raccolti dati su 326 pazienti. Le caratteristiche socio-demografiche dei pazienti inclusi, raccolte con un'apposita scheda compilata dai medici al T0, sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche socio-demografiche dei pazienti.

Caratteristiche	Valore
Sesso	
Maschio	143 (43,87%)
Femmina	183 (56,13%)
Età (anni)	37,46 \pm 9,79
BMI	23,44 \pm 3,38
Comorbidità	
Sì	66 (20,25%)
No	260 (79,75%)

2. Analisi statistiche

I dati dei 326 pazienti sono stati analizzati attraverso il software statistico Stata14.

È stato utilizzato il test di Wilcoxon per dati appaiati (*Wilcoxon signed-rank test*)⁵. Il test di Wilcoxon è un test non parametrico che viene impiegato quando i dati sono appaiati, cioè quando si vuole indagare sugli stessi soggetti l'efficacia di un trattamento in due momenti differenti (prima e dopo). È stato usato per confrontare i punteggi dei questionari PHQ-9 e FAS a T0 e T20, valutando così la risposta dei pazienti all'assunzione del prodotto. Il test di Wilcoxon è significativo se il valore dello z test è superiore al valore critico di 1,96 e se il valore del p-value è inferiore alla soglia fissata a 0,05.

Risultati

1. Valutazione dell'efficacia del prodotto come ricostituente fisico e mentale

È stato effettuato un confronto, in termini di differenze di punteggio globale medio, dei questionari PHQ-9 e FAS tra l'inizio della terapia (T0) e la fine della stessa (T20). Il punteggio medio del PHQ-9 a T0 è 12,23 (Tab. 3); ciò suggerisce che mediamente la popolazione analizzata presenta una sfera psichica alterata. Dopo 20 giorni di trattamento il punteggio medio del PHQ-9 scende a 4,45, punteggio che denota il ritorno a una sfera psichica nella norma; la differenza osservata è statisticamente significativa ($p < 0,0001$). Nel dettaglio, sul totale di 326 pazienti, 178 (54,6%) raggiungono un punteggio del PHQ-9 a T20 < 5 (Fig. 1).

Il punteggio del giudizio, che valuta l'impatto dello stato emotivo sul normale svolgimento della vita del paziente (domanda aggiuntiva PHQ-9), migliora in modo significativo ($p < 0,0001$) passando da un valore medio a T0 di 1,55 (punteggio che denota difficoltà nella gestione della vita quotidiana) a un valore di 2,61 a T20 (punteggio che denota poche o nessuna difficoltà) (Tab. 3).

Il punteggio medio del FAS a T0 è 32,9; ciò suggerisce che mediamente la popolazione analizzata risulta affaticata. A T20 il punteggio medio migliora in modo significativo ($p < 0,0001$) riducendosi a 18,36, punteggio che è sotto la soglia (≤ 21) che denota la presenza di fatica (Tab. 3, Fig. 2).

In Tabella 3 sono sintetizzati i risultati dei questionari proposti a pazienti a T0 e T20.

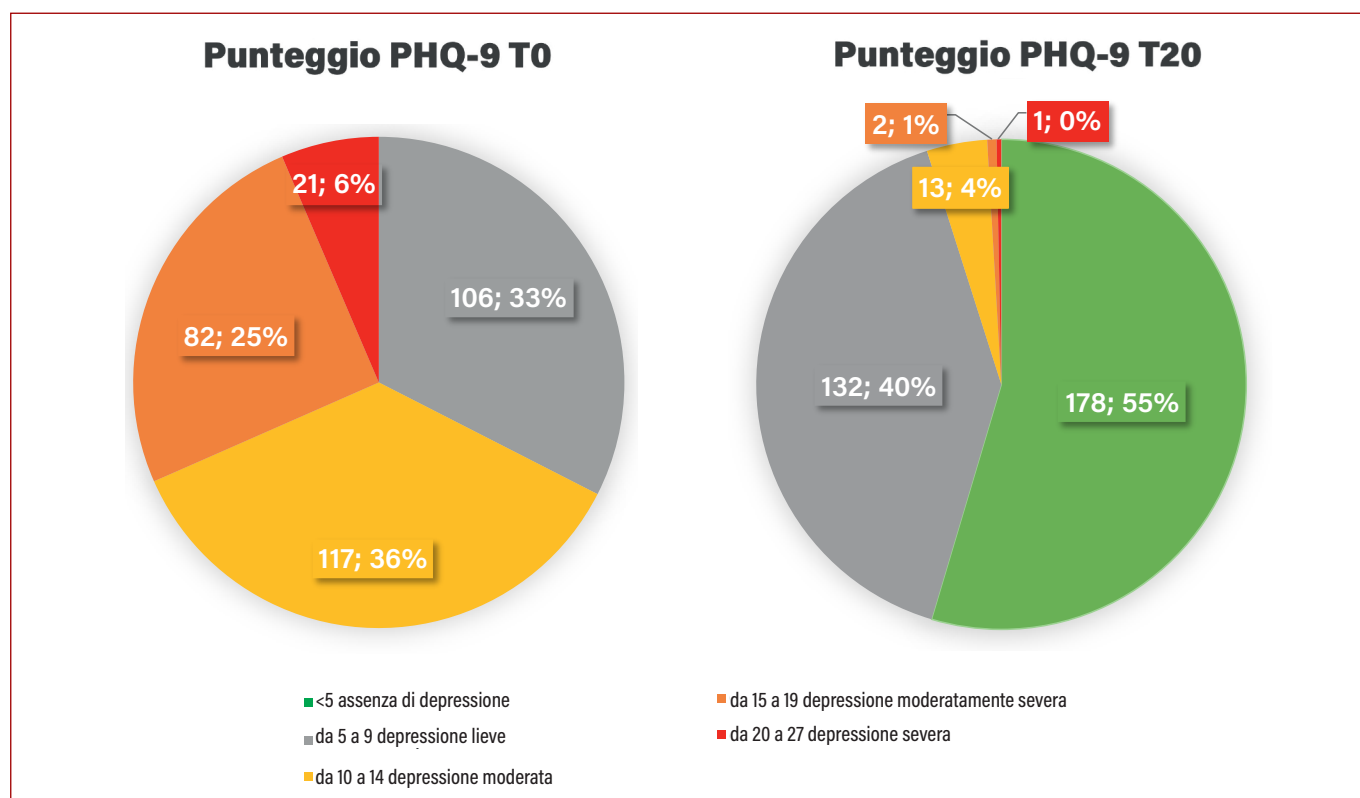


Figura 1.

Distribuzione dei punteggi del PHQ-9 a T0 e T20 (n° soggetti; percentuale %) sul totale dei pazienti.

Tabella 3. Punteggio medio e test di Wilcoxon su confronti dei punteggi del questionario PHQ-9 (compreso il giudizio) e del questionario FAS fra T0 e T20.

Scala di valutazione	Punteggio medio a T0	Punteggio medio a T20	Z test	P-value
PHQ-9	12,23	4,45	15,633	< 0,0001
PHQ-9 giudizio	1,55	2,61	15,262	< 0,0001
FAS	32,9	18,36	15,629	< 0,0001

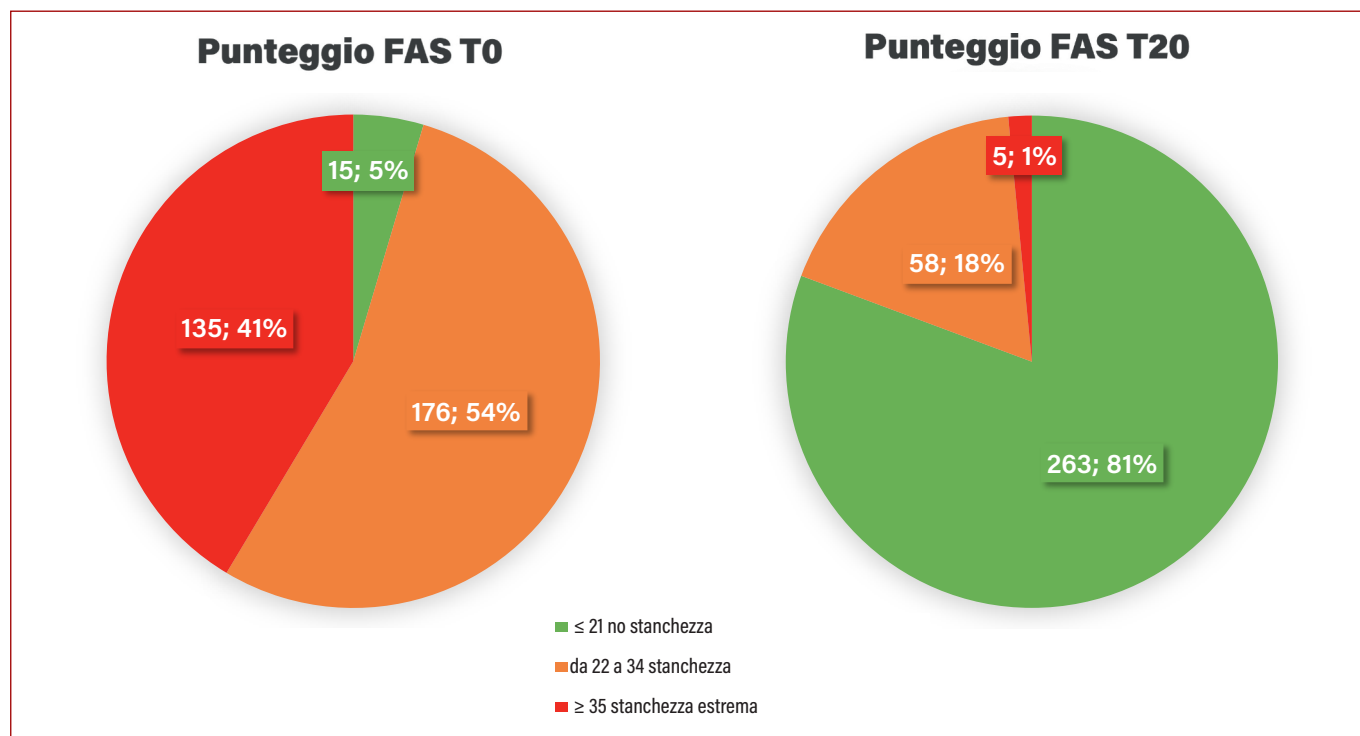


Figura 2.

Distribuzione dei punteggi del FAS a T0 e T20 (n° soggetti; percentuale %) sul totale dei pazienti.

2. Conferma della sicurezza

Su 326 soggetti osservati, 5 pazienti (1,5%) hanno segnalato degli effetti collaterali di entità lieve (leggera sensazione di nausea, due casi di pirosi occasionale, diarrea, cefalea). Tutti i soggetti hanno terminato il periodo di trattamento di 20 giorni. Il prodotto si conferma quindi sicuro e ben tollerato.

3. Valutazione dell'efficacia e del gradimento

A T20 i medici hanno valutato efficace il trattamento, attribuendogli un punteggio globale medio di 2,69 su una scala Likert a 5 punti (da 0 = inefficace, a 4 = estremamente efficace). La distribuzione delle risposte è rappresentata in Figura 3A.

Il giudizio di efficacia dei pazienti (espresso a T20 utilizzando la stessa scala Likert) è sovrapponibile a quello dichiarato dai medici, con una media globale di 2,69 (Fig. 3B).

Infine, a T20 è stato chiesto ai pazienti di esprimere un giudizio di gradimento sul prodotto ricostituente assunto. Anche in questo caso è stata utilizzata una scala Likert a 5 punti (da 0 = per nulla, a 4 = moltissimo), ottenendo un punteggio medio di 2,74. La distribuzione delle risposte è rappresentata in Figura 4.

Discussione

Per quanto a nostra conoscenza, questa raccolta di esperienze cliniche in Real-life è la prima ad avvalersi dei questionari PHQ-9 e FAS per valutare l'efficacia di un nutraceutico ad azione ricostituente

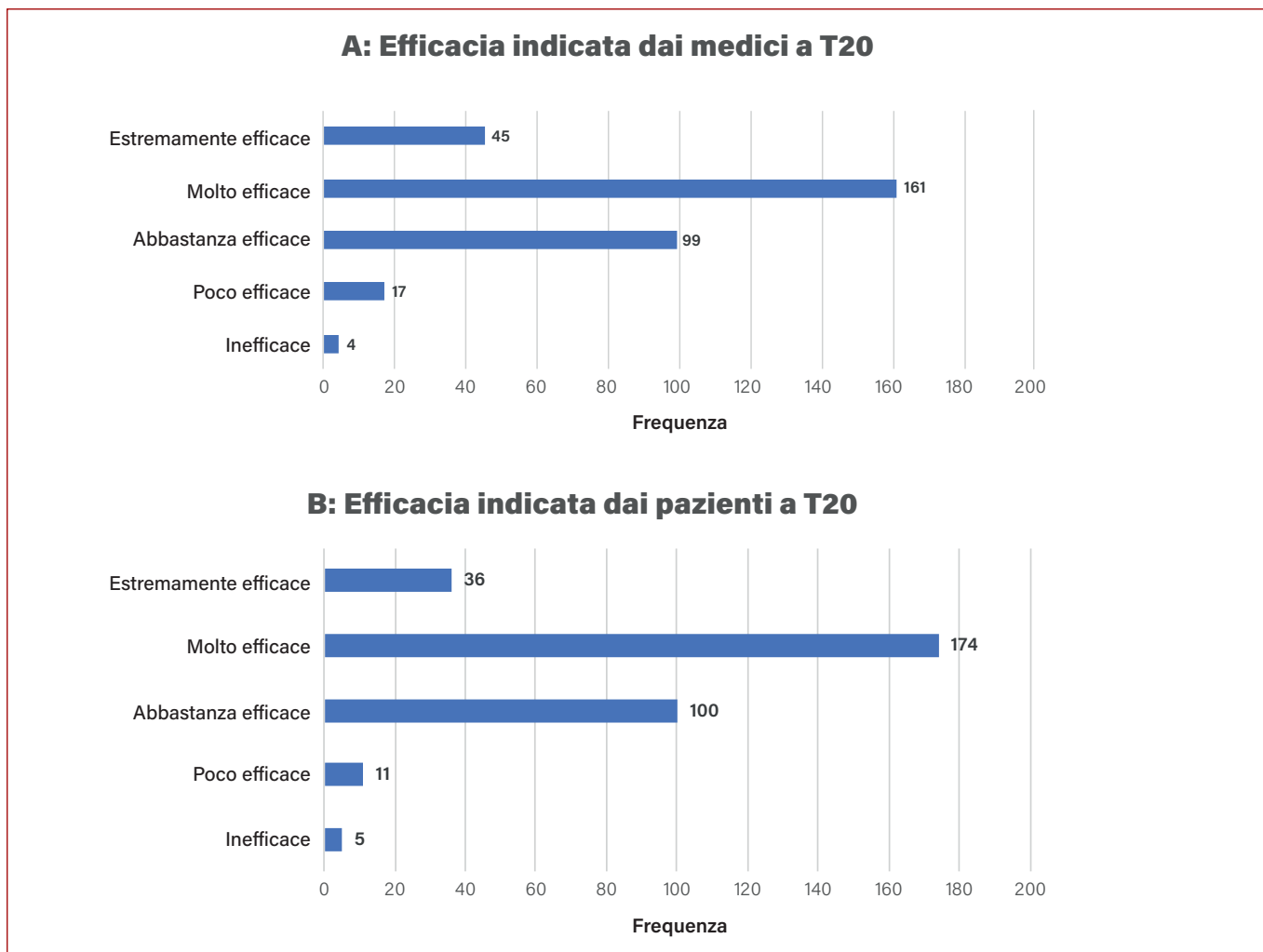


Figura 3.

Distribuzione delle risposte dei medici (A) e dei pazienti (B) sull'efficacia del trattamento a T20.

su un campione discreto di soggetti. La letteratura internazionale sostiene ampiamente le proprietà benefiche dei singoli ingredienti presenti nella formulazione. In letteratura, tra le sostanze naturali con una riconosciuta azione ricostituente, si distinguono in particolare la pappa reale, il polline e l'olio di fegato di merluzzo.

L'olio di fegato di merluzzo viene estratto dal fegato di *Gadus morhua* e di altre specie di merluzzo. Esso contiene grandi quantità di vitamine A, D e acidi grassi omega-3 [l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA)]⁶. Storicamente, l'olio di fegato di merluzzo veniva usato per trattare il rachitismo nei bambini.

Il polline ha una composizione estremamente complessa: contiene vitamine, aminoacidi, lipidi, minerali, enzimi, coenzimi e ormoni. Il polline utilizzato in Liovital® AD è il Graminex® G63®, un estratto standardizzato e deallergenizzato di polline di segale supportato da diversi studi clinici in molti ambiti diversi⁷. Il Graminex® può essere usato come supporto nutrizionale per bambini, adulti⁸ ed anziani. I suoi effetti comprendono: contrasto dell'astenia, ripresa dell'appetito, aumento di peso e aumento della resistenza alla fatica. Inoltre, il Graminex® può essere utilizzato: per favorire la concentrazione; contro lo stress; per il miglioramento delle condizioni fisiche e della resistenza negli atleti; per prevenire l'influenza e il raffreddore⁷.

La pappa (o gelatina) reale è una secrezione prodotta dalle api operaie per nutrire le larve e l'ape regina. È il prodotto dell'alveare più ricco: contiene zuccheri, grassi, proteine, vitamine (A, B, C), oligoelementi (Fe, Zn, Cu), enzimi e antibiotici naturali, e per questo è considerato un "superfood". La pappa reale è un prodotto vitaminico e uno stimolante anabolico naturale comunemente utilizzato come supplemento per varie patologie, inclusi cancro, diabete, patologie cardiovascolari e malattia di Alzheimer⁹.

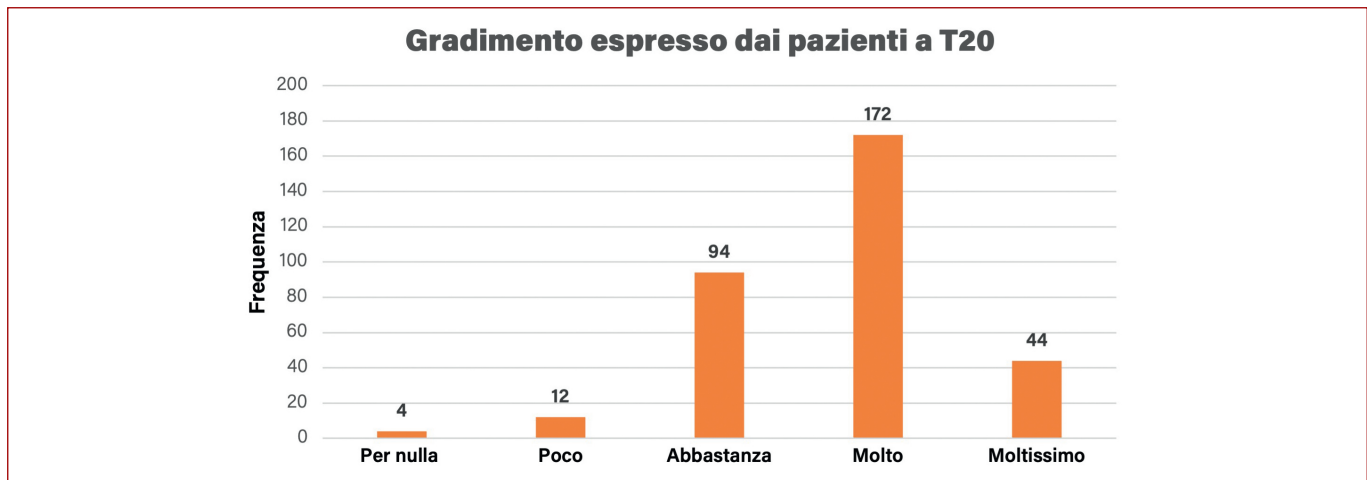


Figura 4.

Distribuzione delle risposte dei pazienti sul gradimento del Liovital® AD.

Circa l'80-90% della sua frazione lipidica è costituita da un acido grasso insaturo estremamente raro e con una struttura inusuale: l'acido trans-10 idrossi-D2-decenoico (10-HDA o 10H2DA), che esiste unicamente nella pappa reale e a cui sono ascritte molte proprietà di questo straordinario alimento. In particolare, il 10-HDA è un modulatore della risposta immunitaria innata¹⁰. La pappa reale liofilizzata contenuta in Liovital® AD è titolata al 4% in 10-HDA, indice di alta qualità. La formulazione di Liovital® AD è ulteriormente arricchita dalla presenza di glicina, zinco e vitamine A, D3, E, B1.

Efficacia del prodotto come ricostituente fisico e mentale

Analizzando i risultati del questionario PHQ-9 (Fig. 1) si nota che a T0 223 soggetti (68,4%) hanno punteggi compresi tra 5 e 14, che indicano la presenza di depressione lieve o moderata, mentre 103 pazienti (31,6%) hanno punteggi compresi tra 15 e 27, indice di una depressione moderatamente severa o severa. A T20, sul totale di 326 pazienti, ben 178 (54,6%) raggiungono un punteggio < 5 e quindi ricadono in un quadro psichico nella norma, mentre 145 (44,5%) hanno uno score compreso tra 5 e 14 (quadro di depressione lieve o moderata). A T20 il gruppo di persone che mostra ancora un livello di depressione moderatamente severa o severa si riduce drasticamente a solo 3 pazienti (0,9%). Ciò conferma la grande efficacia del prodotto nel migliorare la sfera psichica dei pazienti, riportandone più del 54% in un quadro di normalità.

Nella domanda addizionale del PHQ-9 "giudizio" a T0 solo 23 pazienti (7%) hanno dichiarato che il proprio stato emotivo non generava difficoltà nella vita di tutti i giorni (punteggio = 3), mentre ben 207 soggetti (63,5%) hanno ottenuto questo risultato dopo il trattamento. A T0, 138 soggetti (42,3%) hanno dichiarato un impatto estremo o molto rilevante (punteggio 0-1) del proprio stato psichico negativo nello svolgimento della propria vita, mentre a T20 solo 6 pazienti (1,8%) hanno ancora questa percezione (dati non mostrati). Questo si riflette in una migliore e più facile gestione della vita quotidiana da parte dei soggetti, in quanto il miglioramento dello stato psichico rende più facile affrontare le sfide quotidiane.

Esaminando nel dettaglio i risultati del questionario FAS (Fig. 2), a T0 ben 135 pazienti (41,4%) hanno un punteggio ≥ 35 , indicando una stanchezza estrema, mentre solo 15 soggetti (4,6%) hanno un punteggio iniziale ≤ 21 , indicando di non lamentare fatica. A T20, invece, la gran parte della popolazione analizzata non rileva più la sensazione di fatica fisica o mentale. In particolare, 263 pazienti (80,7%) hanno un punteggio ≤ 21 e quindi non risentono più della fatica. Possiamo quindi affermare che il prodotto sia stato molto efficace nel ridurre la stanchezza fisica e mentale percepita dai pazienti.

Dall'analisi dei dati, riassunti nella Tabella 3, si evince che **l'assunzione del prodotto ha comportato un'azione ricostituente con una diminuzione molto significativa delle sensazioni di depressione e stress (PHQ-9), fatica fisica e mentale (FAS), oltre a portare ad un miglioramento nella gestione della vita (PHQ-9 giudizio).**

La marcata azione ricostituente del prodotto è stata confermata anche dai giudizi positivi sull'efficacia del trattamento espressi a T20 dai pazienti e dai medici. In particolare, 210 pazienti (64,4%) hanno giudicato il trattamento con il prodotto molto o estremamente efficace (punteggio 3-4). I medici invece hanno giudicato il trattamento molto o estremamente efficace in 206 casi (63,2%).

Conclusioni

I risultati di questa raccolta di esperienze cliniche in Real-life dimostrano l'efficacia ricostituente di Liovital® AD in caso di stanchezza fisica e mentale provocate da periodi stressanti come il cambio di stagione o da impegni e situazioni particolarmente intensi. L'assunzione del prodotto ha reso più facile affrontare la gestione della vita quotidiana dei pazienti (il PHQ-9 giudizio incrementa da 1,55 (T0) a 2,61 (T20), $p < 0,0001$), ha ridotto in modo significativo le sensazioni di depressione e stress (lo score medio del PHQ-9 si riduce da 12,23 (T0) a 4,45 (T20), $p < 0,0001$), la fatica fisica e quella mentale (il punteggio medio del FAS scende da 32,9 (T0) a 18,36 (T20), $p < 0,0001$). Ciò è rilevabile anche nei giudizi di efficacia e di gradimento espressi dai pazienti al termine del trattamento (T20) e dall'efficacia riscontrata dai medici sperimentatori. La raccolta dati ha anche confermato la sicurezza e la tollerabilità del prodotto, registrando solo 5 lievi effetti avversi su 326 soggetti trattati per 20 giorni con un flaconcino/die.

Sulla base delle analisi dei dati raccolti, possiamo affermare che, grazie alla sua formulazione completa, Liovital® AD è un ricostituente efficace per contrastare le condizioni di stress che alterano le normali funzioni dell'organismo (es. cambio di stagione, superlavoro fisico e/o psichico, ecc.) e per favorire un rapido recupero dalla stanchezza fisica e mentale.

Conflitto di interessi

La raccolta dati è stata finanziata da Pharma Line s.r.l.

Bibliografia

1. <https://www.treccani.it/vocabolario/ricostituente/>
2. Urasaki M, Oshima N, Okabayashi A, et al. The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) Scores and the Lifestyles of Nursing Students. *South Med J* 2009;102:800-804. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ad6009>
3. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
4. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res* 2003;54:345-352. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00392-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00392-6)
5. Sheskin DJ. *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures*. Fifth Edit. Chapman and Hall/CRC 2011.
6. Griffing GT. Mother was right about cod liver oil. *Medscape J Med* 2008;10:8.
7. Graminex. The Healing Power of Pollen. Rassegna studi.
8. Dubrisay J. A New Approach to the Natural Treatment of Protein Malnutrition: Result of a Double-Blind Clinical Trial. *Gaz Med Fr* 1972;40:7674-7683.
9. Ahmad S, Campos MG, Fratini F, et al. New insights into the biological and pharmaceutical properties of royal jelly. *Int J Mol Sci* 2020;21:382. <https://doi.org/10.3390/ijms21020382>
10. Sugiyama T, Takahashi K, Mori H. Royal Jelly Acid, 10-Hydroxy-trans-2-Decenoic Acid, as a Modulator of the Innate Immune Responses. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12:368-376. <https://doi.org/10.2174/187153012803832530>