

Traduction française de la publication originale :

SERVICE SCIENTIFIQUE CRISTALFARMA

MINERVA MEDICA 2014 VOL. 105 (Suppl. 2 au N° 5):1-7

Considération sur l'efficacité d'un complément alimentaire d'Eleutherococcus Senticosus, Rosa canina, vaccinium Myrtillus, Royal Jelly, Vitamines B1, B2, B6 (RISTABIL®) chez des personnes âgées présentant une asthénie secondaire associée à une malnutrition

CONSIDERATION SUR L'EFFICACITE D'UN COMPLEMENT ALIMENTAIRE D'ELEUTHEROCOCCUS SENTICOSUS, ROSA CANINA, VACCINIUM MYRTILLUS, ROYAL JELLY, VITAMINES B1, B2, B6 (RISTABIL®) CHEZ DES PERSONNES AGEES PRESENTANT UNE ASTHENIE SECONDAIRE ASSOCIEE A UNE MALNUTRITION

Objectif. En médecine générale, le symptôme de "l'asthénie" est couramment évalué, comme le relate la "Conférence scientifique de consensus sur l'intégration du métabolisme énergétique dans les pathologies chroniques, subaiguës et le vieillissement". Les patients désignent l'asthénie sous les termes de "faiblesse," "de fatigue," de "manque de force" et ce symptôme altère la qualité de vie. Dans l'ensemble de la population, l'asthénie est décrite comme affectant de 5 à 25% des personnes, et ce taux augmente quand la population des personnes âgées (de 43 à 70% sans autres pathologies) est considérée. Le symptôme de "l'asthénie" est lié à différentes étiologies (somatiques, psychologiques et pharmacologiques) mais généralement toute pathologie subaiguë ou chronique est susceptible d'induire de l'asthénie. Chez des sujets âgés, une asthénie à un stade avancé provoque souvent un risque de malnutrition et, à l'inverse, la malnutrition est associée à une aggravation de l'asthénie. Dans la littérature, il existe de nombreux faisceaux de preuves qui attribuent aux extraits d'Eleuthérocoque (E. senticosus), d'Eglantier (R. canina), de Myrtille (V. myrtillus), de Gelée Royale, et aux vitamines B (B1, B2, B6) la capacité de restaurer l'équilibre énergétique de l'organisme. Cette étude observationnelle a pour objet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de RISTABIL® chez des personnes âgées présentant de l'asthénie et une malnutrition concomitante.

Méthodes. Nous avons recruté 50 personnes âgées souffrant d'une asthénie associée à un état de malnutrition. Après examen, un traitement de 10 jours avec RISTABIL® était prescrit à ces personnes. Les résultats ont été évalués à l'aide d'un Questionnaire portant sur les symptômes de fatigue (BFI) et d'un Questionnaire portant sur l'état nutritionnel (VSA). **Résultats.** Nous avons analysé 48 patients. Tous les résultats recueillis à partir des Questionnaires BFI et VSA sont statistiquement significatifs (P <0,001). L'efficacité et l'innocuité ont été jugées excellentes par l'ensemble des patients.

Conclusion. RISTABIL® a donné des résultats satisfaisants lorsqu'il était utilisé chez des personnes âgées en cas d'asthénie et de malnutrition.

Le symptôme d'"asthénie" est fréquemment pris en compte en médecine générale, selon ce qui a été rapporté en 2011, par la "Conférence de Consensus" sur la complémentation du métabolisme énergétique dans les pathologies chroniques, subaiguës et dans le vieillissement¹.

L'asthénie est une maladie complexe sur le plan organique, définie comme "une sensation de fatigue ou d'épuisement en absence de faiblesse musculaire"² ou bien, comme "un manque total d'énergie s'accompagnant d'une diminution de la capacité de travail physique et mental qui ne s'améliore pas avec le repos"³. Toutefois, il est fréquent que la distinction entre asthénie, fatigue et faiblesse ne soit pas claire:

— Les patients confondent les termes et désignent l'asthénie à l'aide des termes suivants : "épuisement", "faiblesse", "fatigue", "manque de forces", "manque de volonté pour accomplir les tâches quotidiennes".

Dans la littérature même, ces termes sont employés l'un pour l'autre ⁴; il n'est pas rare que l'asthénie soit, à tort, confondue avec l'hyposthénie musculaire (diminution de la force musculaire qui subjectivement se manifeste par une fatigabilité et une faiblesse de tous les muscles du corps ou des muscles d'une seule région) ⁵, même s'il peut advenir qu'un état d'asthénie évolue vers un état de faiblesse musculaire.

L'asthénie a des effets négatifs sur la qualité de vie; bien que l'asthénie soit notifiée dans l'histoire clinique du patient, il est toutefois difficile de trouver des données de prévalence de ce symptôme en Italie, aussi faut-il se référer à l'analyse de Fumagalli réalisée dans le cadre de la médecine générale, publiée en 2011⁶. Au sein de la population générale, est mentionné un pourcentage compris entre 5 et 25%, pourcentage qui s'élève quand on considère la population des personnes âgées (43-70% sans pathologies associées) ^{1, 6}. Cela se comprend, si l'on considère que le symptôme de "l'asthénie" est corrélé à différentes étiologies somatiques et psychiques et que, du point de vue théorique, toute maladie subaiguë ou chronique, qu'elle soit de nature médicale, chirurgicale ou traumatique peut engendrer de l'asthénie⁷. Les mécanismes ⁸ (qu'ils soient centraux⁹ ou périphériques¹⁰) sont, cependant, toujours l'expression d'une insuffisance énergétique musculaire³.

La personne âgée est par définition la personne qui a atteint l'âge arbitraire de 65 ans, même si les modalités pour parvenir à cette limite d'âge sont différentes, puisque le vieillissement est un processus physiologique évolutif (s'accompagnant de modifications au niveau physique, psychique et cognitif), mais individuel. Parfois le vieillissement se complique d'un état de santé instable, d'une comorbidité, d'une incapacité, des problématiques de type socio-économique qui conditionnent l'autonomie, les soins personnels et la subsistance : dans ce contexte, l'asthénie résonne comme un bruit de fond dans la recherche du bien-être et de la santé. La personne âgée peut se plaindre de l'asthénie corrélée à la pathologie de base (pour en citer certaines : insuffisance cardiaque, BPCO, arythmie, incapacité, ostéoporose, pathologie vasculaire cérébrale, dépression); il est connu, en effet, que chez les personnes âgées, l'évolution de l'asthénie provoque un risque majeur de malnutrition, et que la malnutrition peut elle-même être un volant de ce symptôme et de l'aggravation de l'état de santé des patients, asthénie incluse ^{11, 12}.

Le problème de la malnutrition revêt une dimension multi-causale (organique : pathologie des échanges métaboliques, gastro-intestinale; fonctionnelle; psychologique: dépression; sociale: problèmes de soins personnels et de subsistance). Une complémentation alimentaire, en particulier, au moyen de préparations phytothérapeutiques soigneusement étudiées en ce qui concerne leur composition et leur formulation peut servir à soutenir le traitement de fond des personnes âgées. Dans la Littérature, figurent divers faisceaux de preuves qui attribuent aux extraits d'Eleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*) ¹³, d'Eglantier (*Rosa canina*) ¹⁴, de Myrtille (*V.myrtillus*) ¹⁵, de Gelée royale (*Royal jelly*) ^{16, 17, 18} et toutes les vitamines du groupe B (B1, B2, B6)¹³ des activités de rééquilibrage et de restauration de l'énergie de l'organisme.

L'extrait de racines d'Eleuthérocoque, appelé également ginseng sibérien et appartenant à la famille des araliacées, est utilisé pour favoriser la récupération psycho-physique pendant les périodes où la capacité d'efficiace et de concentration est altérée (par exemple pendant la convalescence, ou comme soutien de l'activité sportive) ¹⁹.

L'églantier des chiens est une source naturelle de vitamine C (présente en une quantité jusqu'à 50-100 fois supérieure comparativement à celle présente dans les oranges et les citrons); l'effet de l'apport vitaminique s'associe à l'effet antioxydant des bioflavonoïdes, contenus dans la pulpe et dans la peau ²⁰. Il favorise, par conséquent l'absorption du calcium et du fer dans l'intestin et contribue à la synthèse d'hémoglobine; en outre il rend la vitamine B9 (acide folique) active.

Le baies mûres de la myrtille noire (*Vaccinium myrtillus*) contiennent divers composants, parmi lesquels les flavonoïdes et les antocyanosides qui possèdent une forte activité anti-oxydante et anti-inflammatoire et peuvent également être utilisés pour leur effet tonifiant et rééquilibrant de la flore bactérienne intestinale ¹⁵.

La gelée royale, une substance naturelle produite par les abeilles, est un aliment complet qui contient de nombreux acides aminés, diverses vitamines du groupe B, ainsi que les vitamines A, C, D et des oligoéléments. La gelée royale est donc un excellent agent reconstituant et rééquilibrant de l'appétit et de la digestion, doté de propriétés antivirales, antibiotiques, utiles en cas d'inappétence, de fatigue, d'asthénie et de convalescence ^{16- 18}.

Les vitamines du groupe B sont indiquées pour combattre les états d'incapacité générale et secondaires à différentes pathologies, à des stress psycho-physiques, à une convalescence. Elles sont facilement absorbées au niveau de l'intestin. La vitamine B1 (thiamine) est indiquée comme facteur de croissance, comme facteur favorisant l'assimilation des hydrates de carbone et permettant un fonctionnement normal du système nerveux. La vitamine B2 (riboflavine) est utile à la synthèse des anticorps et à la formation des globules rouges, agit comme anabolisant naturel en favorisant l'assimilation des principaux nutriments alimentaires tels que les hydrates de carbone, les lipides et les protéines. La vitamine B6 (pyridoxine) est essentielle pour la synthèse des anticorps et la production des globules rouges et est employée en cas de faiblesse musculaire¹⁸. Afin de valider l'hypothèse selon laquelle RISTABIL[®] serait utile comme agent d'adaptation et antiasthénique, une évaluation a été menée, en 2011, sur la prise en charge de l'état asthénique chez des sujets adultes.

Dans la population étudiée, constituée d'un échantillon de 98 patients, l'administration de RISTABIL[®] a permis d'observer une amélioration des symptômes associés à un état asthénique (surveillés à l'aide du test PHQ - Patient Health Questionnaire ou questionnaire de santé du patient) dans 99% des cas²¹. En 2012, une évaluation a été réalisée chez des patients de pédiatrie (N=60, dont l'âge allait de 7 à 12 ans) asthéniques et présentant une inappétence post-grippale; sur cette population, RISTABIL[®] s'est montré efficace pour améliorer les conditions psychophysiques et avoir un effet positif sur le rééquilibrage de l'appétit¹⁹. En tenant compte de l'usage cohérent en phytothérapie des plantes qui composent RISTABIL[®] (Eleuthérocoque¹⁰, Eglantier des chiens¹¹, Myrtille¹², Vitamines B1, B2, B6¹⁶ et gelée royale¹³⁻¹⁵) et des résultats encourageants obtenus dans les études cliniques d'évaluation décrites ci-dessus^{19, 21}, il est apparu souhaitable d'élargir l'évaluation de son efficacité et de savoir comment il est toléré dans la population de personnes âgées présentant une asthénie secondaire à une comorbidité somatique, psychique, pharmacologique associée à un état de malnutrition.

Matériel et méthodes

Dans le cadre de cette étude ouverte sans groupe témoin, 50 sujets d'un âge compris entre 65 et 91 ans (moyenne : 77,8 ± 7,8 années) qui venaient de 5 structures de médecine générale ambulatoire, ont été évalués.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge ≥65 ans, asthénie secondaire à une comorbidité somatique, psychique, pharmacologique diagnostiquée, test de sélection nutritionnel MNA<11 (risque de malnutrition); consentement éclairé. Les patients qui avaient des antécédents familiaux de troubles dus à des syndromes de fatigue chronique, sous traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie, atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, présentant une insuffisance cardiaque et une fibrillation atriale graves, intolérants à au moins un des composants du RISTABIL[®], ont été exclus.

Au moment du recrutement (T0) et à la fin du traitement (T10) les tests suivants ont été soumis à chacun des patients : BFI (Brief Fatigue Inventory ou Inventaire Succinct de la Fatigue)²² et VSA (Visual Scale Assessment) Echelle visuelle d'évaluation ou échelle analogique visuelle diététique construite par nos soins). Ces tests étaient destinés à identifier, respectivement, l'évolution de l'état de fatigue et l'évolution de l'état nutritionnel. Après le traitement, le degré de tolérance des patients vis-à-vis du produit et l'efficacité perçus ont été évalués à l'aide d'une échelle analogique visuelle (de 0 à 4: nulle, médiocre, légère, satisfaisante, optimale). Il était confirmé que chaque patient, avait pris pendant 10 jours consécutifs 2 petits flacons par jour, un le matin et un en début d'après-midi de RISTABIL[®] (posologie conforme aux préconisations d'usage mentionnées sur le conditionnement du produit).

Analyse statistique

Les résultats sont présentés à l'aide des valeurs moyennes. Les différences analysées sont déclarées significatives pour une P<0,05. Le test des rangs signés de Wilcoxon pour des échantillons appariés a été utilisé pour tester les différences dans les réponses observées à T0 et T10 relatives au questionnaire BFI; ce test est un test non paramétrique qui ne se fonde pas sur la moyenne et qui ne requiert pas d'hypothèse supplémentaire de distribution normale. Comme pour le BFI, le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour tester les différences dans les réponses observées à T0 et à T10 relatives au questionnaire VSA.

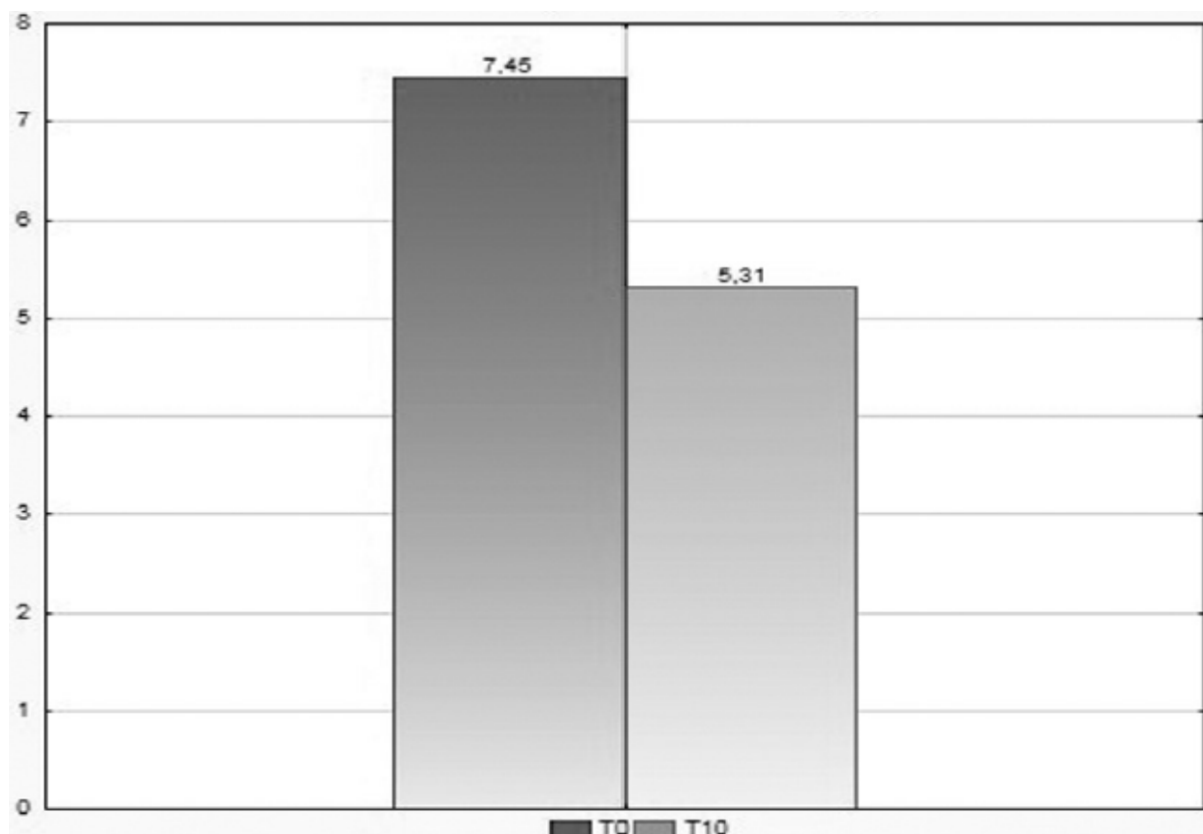


Figure 1. — BFI – moyenne des réponses aux questions 1, 2, 3 et 4.

Résultats

A cette étude d'évaluation ont pris part 50 patients dont 17 hommes (34%) et 33 femmes (66%) âgés de 65 à 91 ans (moyenne d'âge : $77,8 \pm 7,8$ ans). 48 patients dont 16 hommes (33,3%) et 32 femmes (66,7%) (Moyenne d'âge : $77,8 \pm 7,9$ ans) sont allés jusqu'au terme de l'étude d'évaluation; 2 patients ne se sont pas présentés au jour T10 pour des raisons indépendantes de l'administration de RISTABIL[®], comme l'ont confirmé les médecins investigateurs. Parmi les patients qui sont allés au terme de l'étude d'évaluation, onze d'entre eux ont présenté un examen objectif anormal (3 avec un motif non mentionné, 3 avec un amaigrissement ou une perte de poids, 1 avec une broncho-pneumopathie chronique obstructive BPCO et une hypertension, 1 avec un diabète, 1 avec une anémie, 1 avec une asthénie sévère, 1 avec une fibrillation atriale sporadique). Les patients attribuaient une valeur moyenne au dépistage nutritionnel MNA=8 (une valeur <11 est l'indice de risque de malnutrition), calculé sur les trois derniers mois. La Figure 1 représente l'évolution moyenne du test BFI T0 vs. T10 analysé à l'aide du test de Wilcoxon.

Les valeurs, statistiquement significatives ($P < 0,001$), sont confirmées par le test paramétrique analogue ("t" de Student appliqué à des échantillons corrélés) qui est valide lorsque la distribution est normale et qui n'est pas mentionné ici. Le Tableau I montre l'évolution T0 vs. T10 se rapportant à chaque question du test BFI. Toutes les réponses apportées aux quatre questions du BFI montrent une signification statistique élevée ($P < 0,001$) (Tableau I). La question 4 "attribuez un nombre qui décrit le mieux l'état de fatigue que vous avez éprouvé au cours des dernières 24 heures" définit la Qualité de Vie des patients présentant une asthénie et est subdivisée en 6 sous-groupes de questions (4,1-4,6). Les réponses aux six sous-groupes de questions sont hautement significatives ($P < 0,001$), et démontrent une amélioration sensible de la Qualité de Vie, comme l'indique le Tableau II.

En plus du BFI, le questionnaire portant sur la diététique réalisé à l'aide de l'échelle analogique VSA (Visual Scale Assessment dietetico ou Echelle analogique d'évaluation diététique) a permis de suivre les patients. Ce questionnaire était destiné à suivre l'évolution de l'état nutritionnel pendant la période où les patients prenaient RISTABIL[®].

EFFICACITE DE LA COMPLEMENTATION ALIMENTAIRE

Tableau I. — *Score moyen et signification statistique des 4 questions inhérentes au test BFI (T0 vs. T10).*

Questions du test BFI (échelle : 0-10)	Moyenne T0 (N=47)	Moyenne T10 (N=47)	Nombre de différences non nulles	P (Test de Wilcoxon)
1. Nombre qui décrit le mieux l'état de fatigue que vous éprouvez actuellement	7,49	5,17	41	<0,001
2. Nombre qui décrit le mieux l'état de fatigue éprouvé au cours des dernières 24 heures	7,49	5,23	41	<0,001
3. Nombre qui décrit le mieux le pire niveau de fatigue au cours des dernières vingt-quatre heures	7,74	5,55	41	<0,001
4. Nombre qui décrit le mieux comment votre état de fatigue a interféré au cours des dernières 24 heures – (moyenne des questions 4.1-4.6) (*)	7,09	5,27	43	<0,001

Tableau II. — *Score moyen et signification statistique du sous-groupe de questions caractérisant la question 4 du test BFI (T0 vs. T10).*

Questions du test BFI (échelle de: 0-10)	Moyenne T0 (N=47)	Moyenne T10 (N=47)	Nombre de différences non nulles	P (Test de Wilcoxon)
4.1 Nombre qui décrit le mieux comment votre état de fatigue a interféré au cours des dernières 24 heures - Activités générales	7,17	5,38	36	<0,001
4.2 Nombre qui décrit le mieux comment votre état de fatigue a interféré au cours des dernières 24 heures - Humeur	7,49	5,34	41	<0,001
4.3 Nombre qui décrit le mieux comment votre état de fatigue a interféré au cours des dernières 24 heures – Capacité à se déplacer	6,77	5,19	36	<0,001
4.4 Nombre qui décrit le mieux comment votre état de fatigue a interféré au cours des dernières 24 heures – Travail quotidien	7,13	5,45	41	<0,001
4.5 Nombre qui décrit le mieux comment votre état de fatigue a interféré au cours des dernières 24 heures – Relations avec les autres personnes	6,91	5,06	36	<0,001
4.6 Nombre qui décrit le mieux comment votre état de fatigue a interféré au cours des dernières 24 heures - Qualité de vie	7,09	5,17	38	<0,001

Tableau III. — *Score moyen et signification statistique des 5 questions inhérentes au test VSA (T0 vs. T10).*

Questions du test diététique VSA (question 1: échelle 0-3; questions de 2 à 5: échelle 0-2)	Moyenne T0 (N=48)	Moyenne T10 (N=48)	Nombre de différences non nulles	P (Test de Wilcoxon)
1. Eprenez-vous une perte d'appétit?	1,58	2,40	34	<0,001
2. Combien de repas complets prenez-vous par jour?	1,42	1,67	12	0,002
3. Combien de verres buvez-vous par jour?	1,31	1,56	12	0,002
4. Comment vous alimentez-vous ?	1,63	1,71	4	0,07
5. Le patient se considère-t-il bien nourri ?	1,60	1,71	6	0,16
*Moyenne pondérée des réponses aux questions 1-5	1,40	1,65	37	<0,001

Le Tableau III présente les valeurs de signification statistique inhérentes aux 5 questions du test VSA:

- 1) perte présente d'appétit;
- 2) combien de repas complets pris par jour;
- 3) combien de verres bus par jour;
- 4) comment s'alimente le patient;
- 5) le patient se considère bien nourri.

Les résultats sont statistiquement significatifs surtout en ce qui concerne la question 1, pour laquelle une signification statistique très élevée a été observée (P<0,001), de même pour ce qui est de la question 2 où la signification statistique est élevée (P<0,002) ainsi que pour la question 3 (P<0,002).

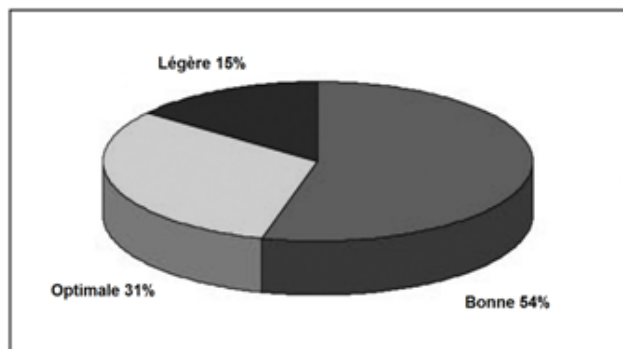


Figure 2. — Efficacité.

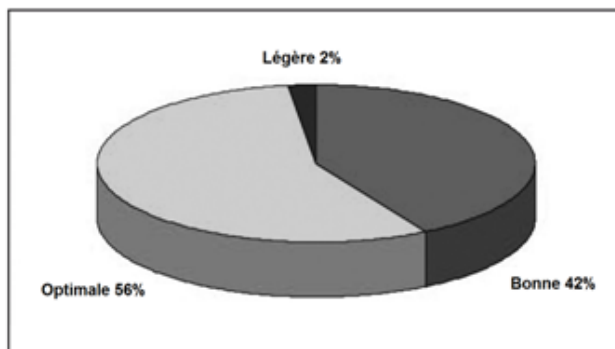


Figure 3. —tolérance des patients vis-à-vis du produit.

La moyenne pondérée globale du test démontre enfin une amélioration significative de l'état nutritionnel des patients traités ($P < 0,001$), ce qui permet de mettre en évidence dans quelle mesure RISTABIL[®] a amélioré l'état nutritionnel des patients traités (Tableau III).

La tolérance vis-à-vis de produit a été jugée optimale par 27 patients sur 48 (56%), satisfaisante par 20 patients sur 48 (42%) et légère par 1 patient sur 48 (2%). L'efficacité a été jugée optimale par 15 patients sur 48 (31%), satisfaisante par 26 patients sur 48 (54%) et légère par 7 patients sur 48 (15%) (Figure 2, 3).

Conclusions

En Europe le pourcentage de personnes d'un âge supérieur à 65 ans va s'accroître (cette frange de la population représentait environ 15% en 2000, et devrait représenter 23,5% d'ici 2030; le pourcentage de personnes d'un âge supérieur à 80 ans devrait plus que doubler (passant de 3% en 2000 à 6,4% en 2030). Le vieillissement de la population est un problème actuel qui exerce un impact important sur la pratique du médecin généraliste²³ parce que son intervention revêt un rôle essentiel dans l'assistance, les soins, l'hospitalisation de ces patients. Chez les patients de plus de 65 ans, la prévalence de la morbidité multiple varie entre 50 et 80%; chez les patients de plus de 80 ans, la prévalence s'élève pour atteindre 70% environ²⁴. Une des conséquences de la morbidité multiple du patient âgé ou de la simple présence d'une pathologie chronique est le risque de survenue d'une asthénie secondaire⁴, très souvent associée à des états de malnutrition^{7,8}.

Des altérations de l'état nutritionnel (comme la diminution involontaire du poids et/ou l'apport restreint de certains aliments, présents chez des patients présentant une asthénie secondaire ou une pathologie chronique, peuvent perturber la concentration cellulaire de certains micronutriments, indispensables à la vie et à la production énergétique cellulaire ce qui contribue à affaiblir davantage le patient⁹. Les résultats obtenus, selon nous, offrent la possibilité d'élargir les connaissances concernant l'efficacité du RISTABIL[®] et de confirmer son efficacité et sa tolérance chez des personnes âgées présentant une asthénie secondaire et une malnutrition. Conscients des limites des essais cliniques ouverts, nous nous proposons de poursuivre notre étude à l'aide d'un échantillon numériquement plus ample, randomisé et comparé à un placebo.

Bibliographie

1. Bettoncelli G. Il problema del paziente astenico. Rivista della Società Italiana di Medicina Generale. N° 4 agosto 2011 pg 29-36
2. AARON SAGUIL *et al.* Evaluation of the Patient with Muscle Weakness. American Family Physician. 2003
3. Smith E, Lai JS, Cella D. Building a measure of fatigue: the functional assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale. PM R 2010;2:359-63.
4. Griggs RC. Episodic muscle spasms, cramps, and weakness. In: Harrison TR, Fauci AS, eds. Harrison's Principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:118-22.
5. Alfredo Avellaneda Fernandez *et al.* Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. BMC Psychiatry 2009 9(Suppl 1):S1
6. Fumagalli S, Amoruso G, Citelli M. L diaentois and treatment. zeChronic Illness Therapy Fatigue Scale. ale. y Fatigue Scale. Q-Teralli S, Amoruso G, CiteJournal of Clinical Medicine 2009;8:1-8.
7. Hamilton W, Watson J, Round A. Investigating fatigue in primary care. BMJ 2010;341:502-4.
8. Keyser RE. Peripheral fatigue: high-energy phosphates and hydrogenions. PM R. 2010;2:347-58.
9. Leavitt VM, DeLuca J. Central fatigue: issues related to cognition, mood and behavior, and psychiatric diagnoses. PM R 2010;2:332-7

EFFICACITE DE LA COMPLEMENTATION ALIMENTAIRE

10. Davis MP, Walsh D. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol* 2010;8:164-74.
11. Unosson M *et al.* demographical, sociomedical, and physical characteristics in relation to malnutrition in geriatric patients. *J. of advanced nursing*. 1991.
12. Wakabayashi H *et al.* Malnutrition is associated with poor rehabilitation outcome in elderly in patients with hospital-associated deconditioning a prospective cohort study. *J Rehabil Med*. 2014
13. Eleutherococcus Senticosus, in ESCOP Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products. Second Edition 2003. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; p. 142-50.
14. Egea I, Sanchez-Bel P, Romojaro F, Pretel MT. Six edible wild fruits as potential antioxidant additives or nutritional supplements. *Plant Foods Hum Nutr* 2010;65:121-9.
15. Kristo AS, Kalea AZ, Schuschke DA, Klimis-Zacas DJ. A wild blueberry-enriched diet (*Vaccinium angustifolium*) improves vascular tone in the adult spontaneously hypertensive rat. *J Agric Food Chem* 2010;58:11600-5.
16. Miyata T. Pharmacological basis of traditional medicines and health supplements as curatives. *J Pharmacol Sci* 2007;103:127-31.
17. Fujii A. [Pharmacological effect of royal jelly] *Honeybee Science* 1995;54:578-84.
18. Mishima S, Suzuki KM, Isohama Y, Kuratsu N, Araki Y, Inoue M *et al.* Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol* 2005;101:215-20.
19. A.Sannia. Efficacia di un complesso fitoterapico (Ristabil R) nella gestione dell'astenia acuta e delle inappetenze post-influenzali in eta pediatrica. *Minerva pediatrica*. 2012.
20. Halvorsen BL *et al.* A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J. Nutr.* 2002 132(3): 461-471.
21. A.Sannia *et al.* Effetti di un composto fitoterapico contenente Pappa reale, Eleuterococco, Rosa canina, Mirtillo nero e le Vitamine B1, B2, B6 (RistabilR) in casi di astenia. *Minerva Medica*. 2011.
22. Shahid A. *et al.* Brief Fatigue Inventory. Springer. 2012
23. Piccolifiori G *et al.* Valutazione multidimensionale dell'anziano in Medicina Generale. Una ricerca dell'accademia Altoatesina di medicina Generale. 201 *
24. Primary Care: now more than ever. WHO 2008