



Cymbopogon martinii. Il geraniolo estratto dalla pianta ha mostrato una grande efficacia sul modello di colite ulcerosa indotta da DSS.

Attività antiossidante, anti infiammatoria ed eubiotica degli oli essenziali nell' intestino

Le alterazioni della funzione barriera intestinale possono causare un disequilibrio del sistema immunitario che porta a uno stato infiammatorio cronico. Questa condizione è stata associata a diverse patologie di tipo autoimmune, a malattie metaboliche, malattie neurodegenerative, a disordini psichiatrici e alle malattie cardiovascolari, oltre che a disturbi propri del tratto gastro-intestinale.

Gli Oli Essenziali possono essere di aiuto in tali situazioni, come mostrato dagli studi presentati in questo articolo.

***Chiara Valerii**

Omeostasi e disomeostasi intestinale

Oggi sappiamo che, nell'intestino, ci sono due componenti chiave per il mantenimento dell'omeostasi (che significa corretto funzionamento) e queste sono il sistema immunitario e il microbiota intestinale. Anche se quasi l'80% delle cellule immunitarie risiedono all'interno dell'intestino, i sottotipi cellulari del sistema immunitario più studiati in questo contesto sono i linfociti T-helper 1 (Th1) e T-helper 17 (Th17), di tipo proinfiammatorio, e i T-regolatori (Treg), che sono coinvolti nella soppressione della risposta infiammatoria. Non si conoscono in modo sufficientemente approfondito i rapporti che intercorrono tra queste tipologie cellulari in condizioni di omeostasi, ma sappiamo che uno squilibrio tra Treg e Th17 è stato associato a risposte infiammatorie di tipo autoimmune [1]. L'altro elemento chiave nell'intestino è il microbiota intestinale, un vero proprio super-organismo (o super-organo) dalle innumerevoli funzioni,

e che interagisce direttamente con il sistema immunitario in tanti modi diversi. Ci sono molti differenti meccanismi con cui il microbiota intestinale può influenzare la risposta immunitaria: il più noto prevede che i batteri intervengano nel bilancio tra attività Th17 e Treg attraverso la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA). Di questi acidi grassi, che sono propionato, acetato e butirato, quest'ultimo sembra quello maggiormente attivo in questo contesto [2]. Per disomeostasi intestinale, in assenza di un'infezione da patogeni, si intende una condizione che può insorgere con il tempo a causa di una alimentazione sbagliata e di uno stile di vita scorretto. Anche i farmaci possono contribuire all'alterazione dell'omeostasi, così come l'invecchiamento fisiologico contribuisce a far peggiorare le condizioni del microbiota, del

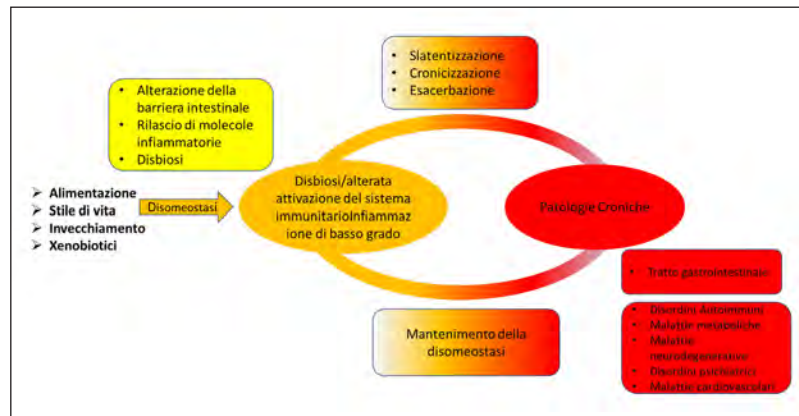


Fig. 1 Disomeostasi intestinale e patologie croniche (riadattata da Spisni et al., 2020)

sistema immunitario e quindi dell'intero apparato gastro-intestinale. Tutti questi fattori che contribuiscono alla disomeostasi intestinale hanno anche come conseguenza la compromissione della barriera intestinale. La funzione di barriera intestinale dell'intestino tenue è un equilibrio molto delicato, che da un lato vede la necessaria permeabilità ai nutrienti e dall'altro

l'impermeabilità alle sostanze tossiche (per esempio le tossine batteriche prodotte dal microbiota) o immunologicamente attive, che possono contribuire all'infiammazione dell'intestino. Le alterazioni della funzione barriera, e quindi della permeabilità intestinale, possono causare un disequilibrio del sistema immunitario che porta a uno stato infiammatorio cronico che



Foto di Budi Winarno

Cymbopogon martinii. Un integratore a base di *Cymbopogon martinii* ad alto titolo in geraniolo è stato testato su 50 pazienti con IBS.



Foto di Andreas Rockstein

Mentha sp.
Il mentolo sembra avere proprietà antimicrobiche, ma con effetti specifici non ancora chiariti.



Foto di Forest and Kim Starr

Mentha sp.
Il mentolo è ampiamente utilizzato per il trattamento dei sintomi nei pazienti con Sindrome dell'Intestino irritabile, e gli studi clinici effettuati sono numerosi.

non necessariamente è sintomatico o clinicamente rilevabile, conosciuto come infiammazione sistemica di basso grado. Questa condizione è stata associata a diverse patologie di tipo autoimmune, a malattie metaboliche, malattie neurodegenerative, a disordini psichiatrici e alle malattie cardiovascolari, oltre che a disturbi propri del tratto gastro-intestinale (Fig.1) Sebbene disbiosi (alterazioni del microbiota) e infiammazione di basso grado siano state associate a queste patologie, questo non vuol dire che ne siano la causa. È però probabile che nel tempo questa situazione contribuisca in soggetti predisposti alla slatentizzazione, cronicizzazione o esacerbazione di queste condizioni [3]. In questo contesto, le patologie dell'intestino più studiate sono la Sin-

drome dell'Intestino Irritabile (IBS) e le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI). Le MICI (Colite Ulcerosa e Malattia di Crohn) sono caratterizzate da un'infiammazione intestinale che alterna fasi acute a fase di remissione, senza mai una guarigione completa, mentre l'IBS è caratterizzata da dolore e gonfiore addominale accompagnati da alterazione dell'alvo, che può essere di tipo prevalentemente Diarroico (IBS-D), di tipo costipativo (IBS-C) o alterno (IBS-M). Entrambe le patologie sono considerate multifattoriali, inoltre sia tra i fattori di rischio che tra i meccanismi patogenetici sono compresi molti elementi che richiamano il concetto di disomeostasi intestinale, come l'alterazione del microbiota, l'attivazione aberrante del sistema immunitario, l'infiammazione

cronica di basso grado [4,5].

Gli oli essenziali nel trattamento delle disomeostasi intestinali: studi preclinici

Diversi oli essenziali sono stati studiati in modelli animali di MICI, in particolare su modelli di colite ulcerosa, perché sono quelli maggiormente caratterizzati e validati. I modelli di colite più utilizzati per lo studio degli oli essenziali sono quelli che inducono la colite con acido acetico o con sodio destran solfato (DSS). La somministrazione di queste sostanze causa un'infiammazione nel colon, che tende a cronicizzare e viene misurata calcolando un "Disease Activity Index" (DAI) che si ottiene assegnando un punteggio alla percentuale di peso perso dagli animali, alla consistenza delle feci e alla presenza di sanguinamento rettale. Inoltre,

vengono valutati a livello istologico l'architettura della mucosa del colon e la presenza di infiltrato di cellule del sistema immunitario. Nella Tabella 1 sono riassunti i risultati di diversi studi condotti con oli essenziali o con componenti singole di oli essenziali, a diversi dosaggi. Tutti gli oli testati dimostrano un effetto che si manifesta o con una riduzione del DAI o con una riduzione delle lesioni istologiche; complessivamente si può dire che gli oli essenziali di *Zanthoxylum bungeanum*, *Zanthoxylum myriacanthum* e le singole componenti geraniolo e mentolo sembrano i più efficaci nel migliorare tutti i parametri della colite sperimentale [6].

Meccanismi d'azione degli oli essenziali:

I meccanismi d'azione degli oli essenziali (OE) sono difficili da individuare, per due ragioni. La prima è che un olio essenziale può contenere oltre 50 componenti in proporzioni variabili che possono mostrare tra loro effetti additivi, inibitori o sinergici. La seconda è che anche utilizzando una singola componente di un OE è difficile dimostrare il meccanismo a livello cellulare o molecolare, essendo molecole che tipicamente hanno meccanismi bersaglio multitarget. Mentre nello sviluppo di un farmaco classico il meccanismo d'azione di una molecola rappresenta il rationale per effettuare studi di efficacia, con gli oli essenziali l'approccio è necessariamente quello opposto: si osserva un effetto in seguito alla somministrazione e si cerca di chiarire il meccanismo d'azione. Gli studi effettuati finora sia in vitro che in vivo non consentono quindi di parlare di un "meccanismo d'azione" in senso stretto, ma di tre principali effetti riconoscibili degli OE: Anti-infiammatorio, Anti-ossidante e Anti-disbiotico [6]. Per quanto riguarda l'effetto antinfiammatorio, le

Olio Essenziale	Principali Componenti	Dosaggio	Effetto
<i>Zanthoxylum bungeanum</i>	Terpinen-4-ol, eucalyptol, xanthoxylin	20, 40, 80 mg/kg die. Dose ottimale 80 mg/kg die	Riduzione DAI, riduzione lesioni istologiche
<i>Zanthoxylum myriacanthum</i>	Limonene, β-phellandrene, α-phellandrene, α-pinene and o-cymene	35 and 70 mg/kg die Entrambe le dosi efficaci	Riduzione DAI, riduzione delle lesioni istologiche
<i>Foeniculum vulgare</i>	Trans-anethole, fenchone, methyl chavicol and limonene	100, 200 and 400 mg/kg die Dosi efficaci: 200 and 400 mg/kg	Riduzione lesioni istologiche
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberene, α-curcumene, β-bisabolene and α-sesquiphellandrene	100, 200 and 400 mg/kg die Efficacia dose dipendente	Riduzione lesioni istologiche, dell'infiltrato cellulare, dei danni alle cripte
<i>Zingiber officinale</i>	Linalool, β-pinene, trans-verbenol and α-terpinolene	160 and 320 mg/kg die Entrambe le dosi efficaci	Riduzione lesioni istologiche
<i>Ocimum basilicum</i>	Linalool, β-pinene, trans-verbenol and α-terpinolene	160 e 320 mg/kg die Entrambe efficaci	Riduzione delle lesioni istologiche
<i>Curcuma longa</i> (OE in associazione con curcumina)	Curcumina	25-50 mg/kg die Entrambe efficaci	Miglioramento del DAI, potenza effetti della curcumina
<i>Cymbopogon martinii</i>	Geraniolo	30 and 120 mg/kg die Dose efficace: 120 mg/kg	Riduzione DAI, lesioni istologiche Prevenzione della disbiosi
<i>Mentha piperita</i>	Mentolo	50 mg/kg/day	Riduzione lesioni istologiche Riduzione Perdita di peso
NA	Mentolo	Miscelato nel cibo 1% 1.5% 2% (30, 45,60 mg/day)	Riduzione lesioni istologiche Riduzione del DAI Riduzione disbiosi

Tab. 1 Effetti degli oli essenziali in modelli animali di Colite Ulcerosa (riadattata da Spisni et al., 2020).

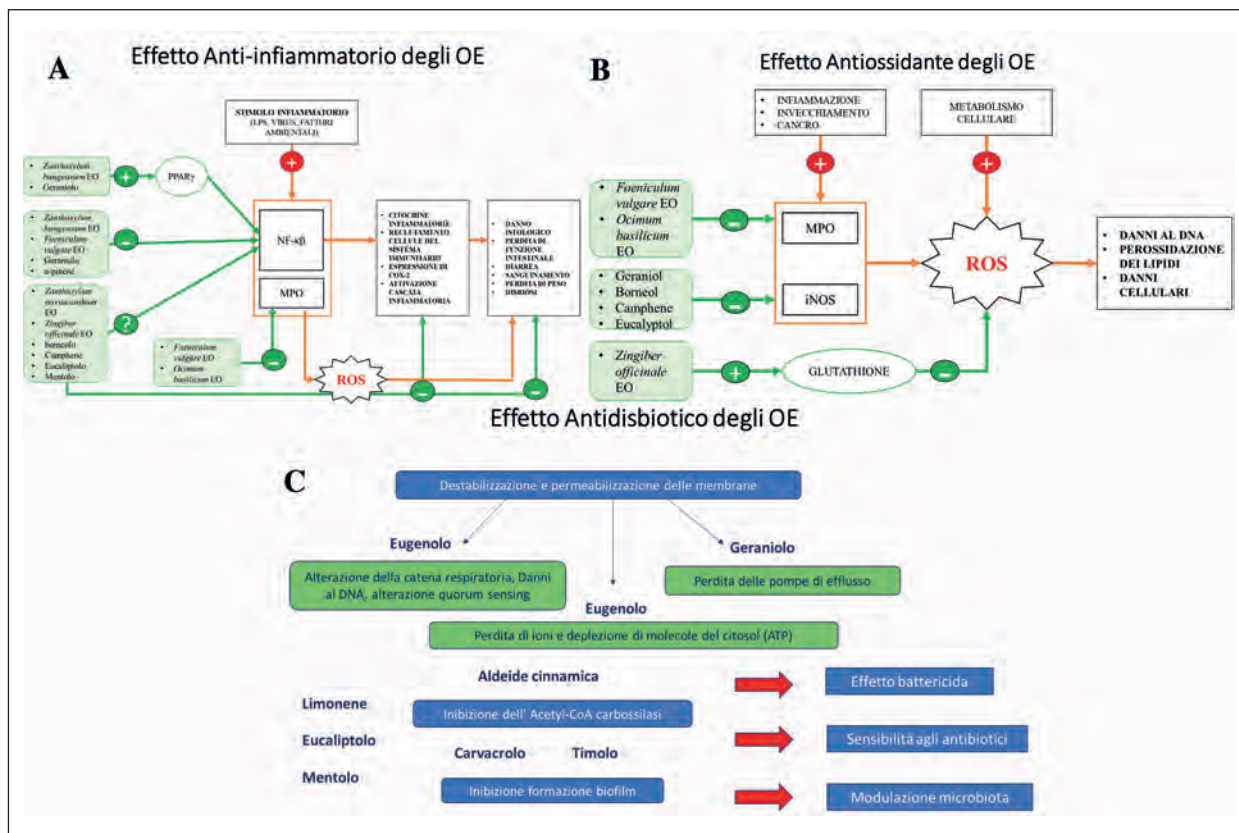
Florinda
MOSAICI ITALIANI
Qualità artigianale italiana

LA DISPENSA
COSMESI NATURALE

www.ladispensacosmesinaturale.it www.saponiflorinda.it @ladispensacosmesinaturale

MADE IN ITALY

Fig. 2. Principali effetti degli oli essenziali sul tratto gastro-intestinale (riadattata da Spisni *et al.*, 2020).



informazioni che abbiamo provengono principalmente dagli studi di preclinica sui modelli di colite, da cui si evidenzia che i principali effetti degli oli essenziali sono l'aumento dell'espressione del peroxisome proliferator-activated receptor gamma PPAR, l'inibizione del Nuclear Factor kappa B (NFκB) e dell'enzima Mieloperossidasi (MPO). Il risultato è una diminuzione dei livelli circolanti di citochine pro infiammatorie, una diminuzione del reclutamento delle cellule immunitarie, una diminuzione dell'espressione dell'enzima Ciclossigenasi 2 e l'inibizione di diversi pathway infiammatori (Fig. 2A). Lo stress ossidativo è amplificato da infiammazione, disbiosi, invecchiamento, ma fa parte del normale metabolismo cellulare. Gli effetti degli OE sono stati studiati sia in vivo che in vitro e sono legati principalmente a una diminuzione

dell'attività della Mieloperossidasi, della Ciclossigenasi-2 e dell'enzima Ossido Nitrico Sintasi (iNOS) (Fig. 2B). Per quanto riguarda l'effetto antidibiotico degli OE, questo è legato alla loro attività antimicrobica e al fatto che molti di loro hanno un effetto selettivo sui patobionti intestinali, mentre sembrano avere effetti più modesti (MIC più elevate) su quei *taxa* considerati benefici [7]. È stato osservato che molti oli essenziali (o loro singole componenti) possono penetrare le membrane batteriche grazie alle loro proprietà lipofile e portare a danno cellulare, perdita di ioni e di componenti citosoliche (Fig. 2C). L'effetto è più evidente nei batteri gram positivi, tuttavia alcuni oli possono danneggiare la parete batterica dei gram negativi e ristabilire su ceppi patogeni resistenti la sensibilità agli antibiotici. I principali

effetti esercitati da Geraniolo ed Eugenolo osservati su alcuni ceppi patogeni o potenzialmente patogeni sono la destabilizzazione e permeabilizzazione delle membrane, l'alterazione della catena respiratoria, danni al DNA, inibizione del "quorum sensing", perdita delle pompe di efflusso, perdita di ioni e di molecole del citosol come L'ATP. L'aldeide cinnamica invece è in grado di inibire l'enzima Acetyl-CoA carbossilasi, mentre carvacrolo e timolo sono in grado di inibire la formazione di biofilm da parte dei batteri. Anche Limone, Eucaliptolo e Mentolo sembrano avere proprietà antimicrobiche, ma con effetti specifici non ancora chiariti. Nonostante siano diverse le componenti di oli essenziali con un effetto antimicrobico, un vero e proprio effetto sull'ecologia microbica intestinale è stato documentato solo per Geraniolo,

Aldeide Cinnamica, Carvacrolo, Limonene e Menta, che si sono rivelati efficaci nell'aumentare la diversità microbica, diminuire l'abbondanza relativa di patobionti e aumentare quella di *taxa* commensali considerati salutari [6].

Gli oli essenziali nel trattamento di patologie del tratto gastro-intestinale: studi sull'uomo

Nonostante siano numerosi gli studi in vitro e preclinici effettuati sugli oli essenziali, ad oggi solo due componenti, Menta e Geraniolo, sono stati studiati anche sull'uomo. Sebbene i dati preclinici siano stati ottenuti su modelli di colite ulcerosa, gli studi sull'uomo sono stati effettuati su pazienti con Sindrome

dell'Intestino Irritabile, mentre non ci sono studi in letteratura sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali. Il mentolo è già ampiamente utilizzato per il trattamento dei sintomi nei pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile e gli studi clinici effettuati sono numerosi. Una meta-analisi del 2019 ha preso in considerazione 427 trial clinici effettuati tra il 1979 ed il 2016, selezionandone 12 come valutabili. L'analisi dei dati clinici di questi studi, tutti controllati con placebo, ha mostrato un'effettiva efficacia dell'olio essenziale di menta piperita sia nel ridurre i sintomi globali che nel ridurre il dolore addominale [8]. Tuttavia i criteri di risposta per le terapie nella Sindrome dell'Intestino Irritabile sono definiti da EMA e

FDA come una riduzione di almeno 50 punti sullo score dei sintomi rispetto al basale, mentre ci deve essere una riduzione del dolore addominale almeno del 30% rispetto al basale. Due trial clinici randomizzati su 190 e 133 pazienti hanno valutato l'effetto di olio di menta piperita: nel primo studio l'olio è stato utilizzato sia con formulazione a rilascio nell'intestino tenue che a rilascio ileo-colico [9], nel secondo è stata utilizzata solo la formulazione a rilascio nell'intestino tenue [10]. Il primo studio non ha evidenziato efficacia su dolore addominale e remissione dei sintomi come definito da FDA ed EMA, il secondo non ha riscontrato alcuna differenza con il placebo. Per questo motivo anche la reale efficacia di

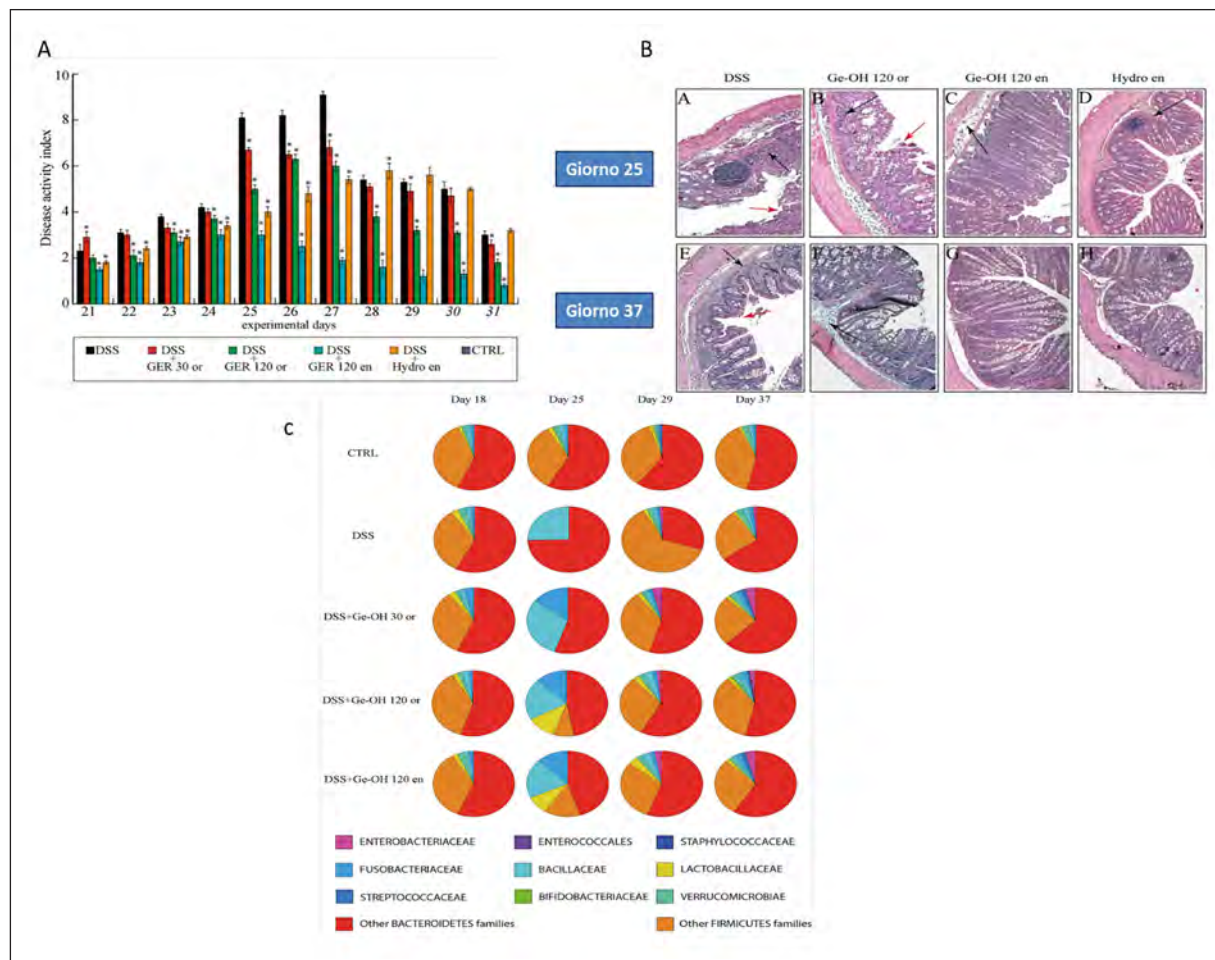
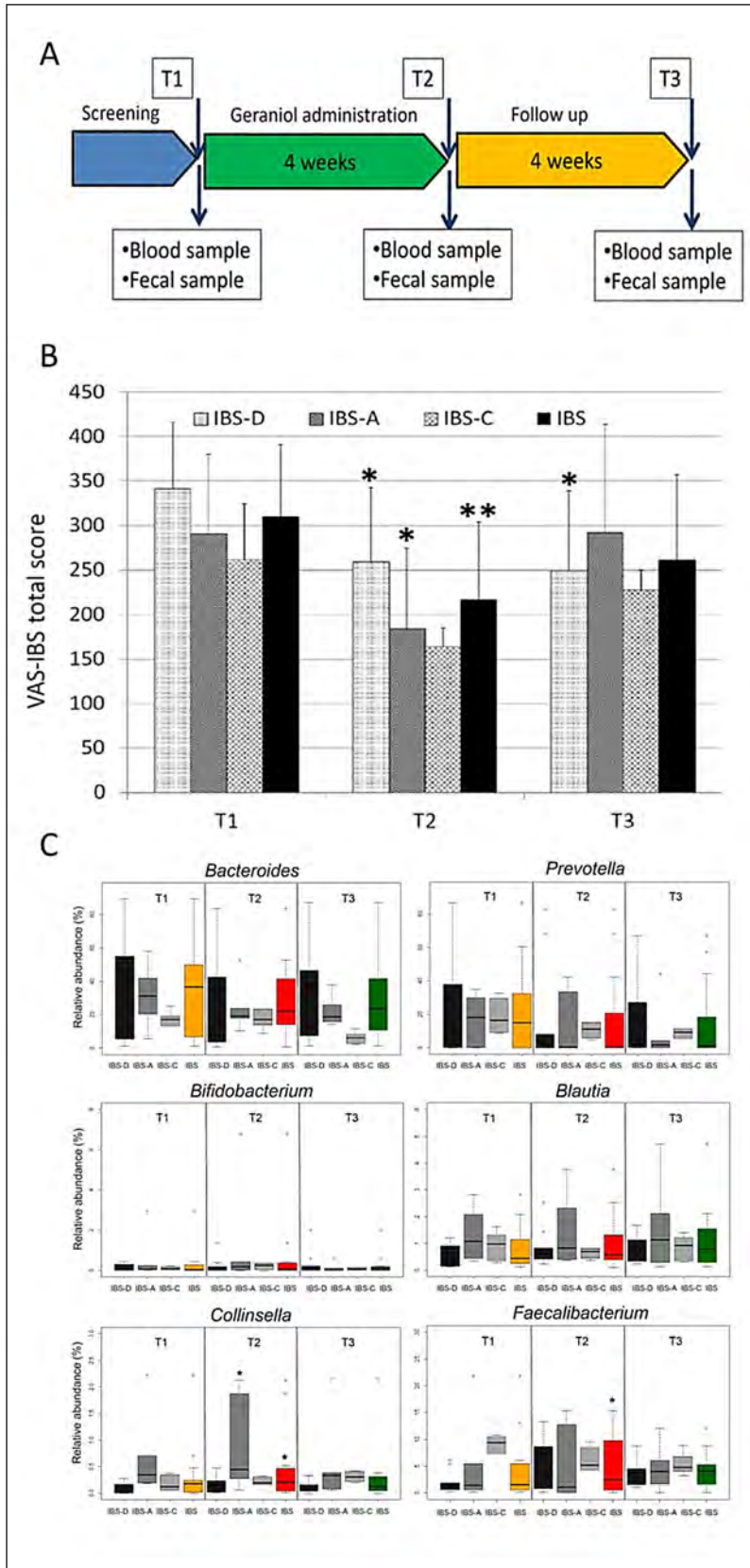


Fig. 3: effetti del geraniolo sull'indice di attività di malattia (A), sulla mucosa intestinale (B) e sul microbiota fecale (C) in topi con colite indotta da DSS. GER 30 or = geraniolo 30 mg/Kg die per via orale, GER 120 or = geraniolo 120 mg/Kg die per via orale, GER 120 en = geraniolo 120 mg/Kg die per via rettale, Hydro en = idrocortisone (riadattata da De fazio *et al.*, 2016).



questo olio essenziale è ancora oggetto di dibattito. Il secondo componente testato clinicamente è il geraniolo, come OE di *Cymbopogon martinii* ad alto titolo in Geraniolo. Gli studi pre-clinici sul geraniolo hanno mostrato una grande efficacia sul modello di colite ulcerosa indotta da DSS. Lo studio è stato effettuato utilizzando due dosaggi per via orale (30 mg/Kg die e 120 mg/Kg die) e un dosaggio di 120 mg/Kg die per via rettale, utilizzando come farmaco di controllo idrocortisone 2.5 mg/kg somministrato per via rettale. I risultati hanno mostrato una riduzione del DAI e delle lesioni alla mucosa, delle citochine infiammatorie circolanti e dell'espressione di COX-2. Inoltre l'analisi del microbiota intestinale ha mostrato un effetto protettivo contro la disbiosi indotta da DSS, un aumento della diversità microbica dei topi trattati e un aumento di *lactobacillaceae* [11]. L'effetto maggiore è stato osservato con la somministrazione per via rettale (Fig. 3). Il geraniolo è stato poi utilizzato, microincapsulato in lecitina di soia (per evitare effetti negativi sulla mucosa gastrica), in uno studio pilota non controllato su 19 pazienti con IBS, a un dosaggio di 8 mg/Kg die (dosaggio ottenuto convertendo in scala allometrica il dosaggio di 120 mg/Kg die utilizzato nei topi). I risultati (Fig. 4) mostrano una significativa diminuzione dello score attribuito ai sintomi ottenute tramite IBS-VAS e un effetto modulatore positivo sul microbiota intestinale [12]. Al fine di aumentare il rilascio di geraniolo nel colon e aumentarne l'effetto, è stata brevettata una formulazione che prevede l'assorbimento dell'OE ad alto titolo in geraniolo su fibra vegetale, impedendo così all'olio di essere assorbito nell'intestino tenue. È

stata quindi valutata la farmacocinetica del geraniolo libero, microincapsulato in lecitina di soia, e della formulazione assorbita su fibra. I dati hanno mostrato che il geraniolo libero viene assorbito in maniera molto rapida e con trasporto attivo nell'intestino tenue, con un'emivita nel sangue di 30 minuti, mentre la formulazione assorbita su fibra viene assorbita in quantità molto minori, dell'ordine del 15% [13]. Allo scopo di valutare l'efficacia di questa nuova formulazione, è stato prodotto un integratore a base di *Cymbopogon martinii* ad alto titolo in geraniolo (> 90%) che è stato testato su 50 pazienti con IBS in un trial clinico randomizzato controllato con placebo. I risultati hanno mostrato una risposta positiva significativa (riduzione di almeno 50 punti del questionario IBS-SSS score) nel 52% dei pazienti contro al 16% riscontrato nel braccio placebo, con un guadagno terapeutico di oltre il 30% [14]. Inoltre l'integratore è stato in grado di modificare la traiettoria del microbiota intestinale portando a un aumento del genere *Faecalibacterium* (*Ruminococcaceae*), a una diminuzione delle famiglie *Erysipelotrichaceae* e *Clostridiaceae* e del genere *Oscillospira* (Fig. 5). Sebbene studi con numeri più ampi di pazienti debbano essere effettuati, il geraniolo ha mostrato di avere un buon potenziale per il controllo dei sintomi dell'IBS e della disbiosi a essa correlata. In generale, possiamo dire che i dati in letteratura suggeriscono un possibile ruolo degli OE nella modulazione dell'infiammazione del tratto gastro-intestinale e nel ripristino delle funzioni di barriera. Questi effetti dovrebbero essere sfruttati soprattutto nella prevenzione, ma anche terapie a base di OE o di singole molecole degli OE possono essere

praticabili, facendo molta attenzione alla loro aggressività sulle mucose, a formule farmaceutiche che ne massimizzino il rilascio intestinale e scegliendo OE o loro componenti che abbiano una ridotta tossicità sistemica. Nonostante questo, è necessario fornire una quantità maggiore di dati clinici che ne supportino l'utilizzo sull'uomo sia in termini di efficacia che in termini di sicurezza.

*** UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**
Dipartimento di Scienze Biologiche,
Geologiche ed Ambientali, Targeting
Gut Disease Srl, Spinoff

Bibliografia

- [1] Vangoitsenhoven R., and Cresci, G. A. M. (2020). Role of Microbiome and Antibiotics in Autoimmune Diseases. *Nutr. Clin. Pract.* 35 (3), 406-416. doi:10.1002/ncp.10489
- [2] Yang BG, Hur KY, Lee MS Alterations in Gut Microbiota and Immunity by Dietary Fat *Yonsei Med J.* 2017 1494 Nov;58(6):1083-1091. doi: 10.3349/ymj.2017.58.6.1083.
- [3] Enzo Spisni, Silvia Turrone, Sheri Shahaj, Renato Spigarelli, Dario Ayala and Maria Chiara Valerii. Natural Compounds in the Modulation of the Intestinal Microbiota: Implications in Human Physiology and Pathology Submitted: June 30th, 2020 Reviewed: September 15th, 2020 Published: October 16th, 2020 DOI: 10.5772/intechopen.94043
- [4]. Leso V., Ricciardi W., Iavicoli I. Oc-



Essencia

NATURAL FRAGRANCE, SWISS DESIGN



100%
FRAGRANZE
NATURALI



OLI
ESSENZIALI
DI ALTA GAMMA



PROFUMI
CREATI
SU MISURA

Creazione di miscele e di fragranze innovative

Essencia - distribuito in Italia da Carlo Sessa SpA,
 Via Venezia 39, 20099 Sesto San Giovanni (Mi)
 +39 02 240 20 51 - info@carlo sessa.it - www.carlo sessa.it



CARLO SESSA
 PHARMA - FOOD & COSMECEUTICAL INGREDIENTS

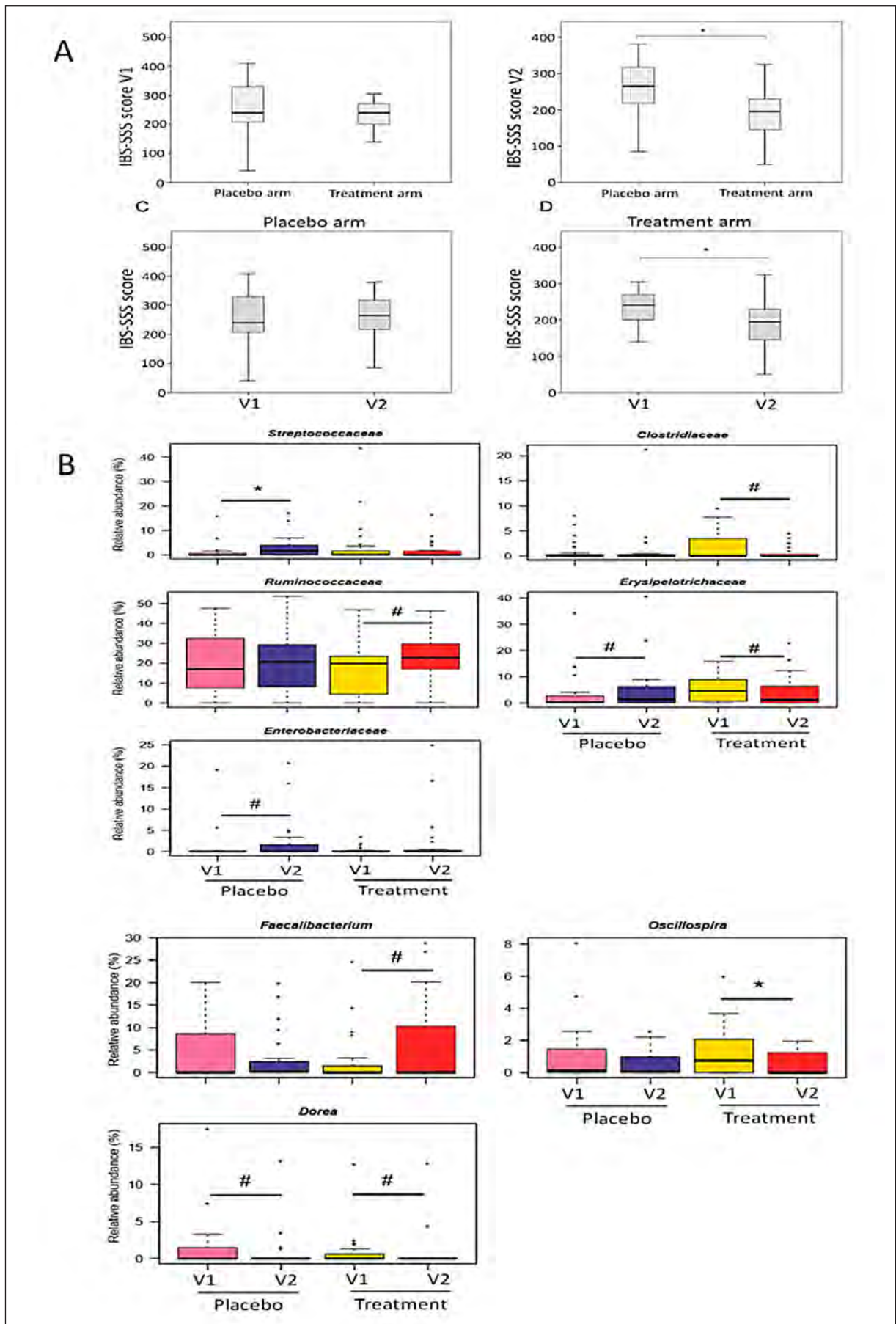


Fig. 5
 Effetto di
Cymbopogon martinii
 assorbito su
 zenzero sul
 punteggio
 IBS-SSS
 (A) e sul
 microbiota
 fecale (B)
 dei pazienti
 con IBS
 (riadattata
 da Ricci *et al.*, 2022)

cupational risk factors in inflammatory bowel disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19:2838-2851.

[5] Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:497-505.

[6] Spisni E, Petrocelli G, Imbesi V, Spigarelli R, Azzinnari D, Donati Sarti M, Campieri M, Valerii MC. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Microbial-Modulating Activities of Essential Oils: Implications in Colonic Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 10;21(11):4152. doi: 10.3390/ijms21114152.

[7] Thapa D, Losa R, Zweifel B, Wallace RJ. Sensitivity of pathogenic and commensal bacteria from the human colon to essential oils. *Microbiology (Reading).* 2012 Nov;158(Pt 11):2870-2877. doi: 10.1099/mic.0.061127-0.

[8] N. Alamar, L. Wang, B. Saberi, J. Nanavati, G. Holtmann, R. T. Shinohara and G. E. Mullin Alamar *et al.* The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data BMC Complementary and Alternative Medicine (2019) 19:21 <https://doi.org/10.1186/>

s12906-018-2409-0

[9] Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witeman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRB, Frijlink HW, Muris JWM, De Wit NJ, Essers BAB, Tack J, Snijkers JTW, Bours AMH, de Ruyter-van der Ploeg AS, Jonkers DMAE, Keszthelyi D. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(1):123-136. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.026.

[10] Nee J, Ballou S, Kelley JM, Kaptchuk TJ, Hirsch W, Katon J, Cheng V, Rangan V, Lembo A, Iturrino J. Peppermint Oil Treatment for Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2021 Nov 1;116(11):2279-2285. doi: 10.14309/ajg.0000000000001395. PMID: 34319275.

[11] De Fazio L, Spisni E, Cavazza E, Strillacci A, Candela M, Centanni M, Ricci C, Rizzello F, Campieri M, Valerii MC. Dietary Geraniol by Oral or Enema Administration Strongly Reduces Dysbiosis and Systemic Inflammation in

Dextran Sulfate Sodium-Treated Mice. *Front Pharmacol.* 2016 Mar 3;7:38. doi: 10.3389/fphar.2016.00038.

[12] Rizzello F, Ricci C, Scandella M, Cavazza E, Giovanardi E, Valerii MC, Campieri M, Comparone A, De Fazio L, Candela M, Turroni S, Spisni E. Dietary geraniol ameliorates intestinal dysbiosis and relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients: a pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2018 Dec 19;18(1):338. doi: 10.1186/s12906-018-2403-6.

[13] Pharmacokinetics, Bioavailability and Its Multiple Effects on the Liver Antioxidant and Xenobiotic-Metabolizing Enzymes. *Front Pharmacol.* 2018 Jan 25;9:18. doi: 10.3389/fphar.2018.00018.

[14] Ricci, C.; Rizzello, F.; Valerii, M.C.; Spisni, E.; Gionchetti, P.; Turroni, S.; Candela, M.; D'Amico, F.; Spigarelli, R.; Bellocchio, I.; Marasco, G.; Barbara, G. Geraniol Treatment for Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Nutrients* **2022**, *14*, 4208 <https://doi.org/10.3390/nu14194208>.

Sitarama®

Via Michelucci, 9 - 50028 Barberino Tavarnelle (FI)
Tel.: 055 8071794 www.sitarama.com



NATURAL PREMIUM

Colorazione permanente per capelli

20 nuance

Colore Brillante

Infiniti Riflessi

Tocco Naturale

100% Copertura dei Capelli Bianchi

arricchita con **Argan** e **Olio di Jojoba**
da **agricoltura biologica**

SENZA

ammoniaca
p-fenilendiammina
resorcina
parabeni
profumo

Nickel **TESTED**



NUOVA FORMULA
dermatologicamente testata

NATURAL PREMIUM