

Estratto di cetriolo CuberUp®

Un ingrediente innovativo contro il dolore articolare

CFM
Co. Farmaceutica
Milanese

F. Zerilli

francesco.zerilli@cofamispa.it

www.cofamispa.it

L'osteoartrite è una tra le forme più comuni di artrite, e il dolore articolare ne è uno dei sintomi principali; rappresenta anche una delle condizioni croniche maggiormente prevalenti nella popolazione, a compromissione dell'abilità funzionale, della qualità di vita in generale e con limitazioni di varia entità alle attività quotidiane, in particolare quando dolore e rigidità articolare cronizzano e acquisiscono persistenza. Si stima che la diffusione dell'osteoartrite coinvolga circa il 7% della popolazione globale e tra questi la prevalenza di sintomi al ginocchio, una delle articolazioni più soggette, è molto alta, quasi un caso su quattro per soggetti oltre i 40 anni di età.

Le strategie terapeutiche nei confronti dell'osteoartrite, raramente risolutive, sono usualmente finalizzate a un contenimento del dolore e al tentativo di supportare, o idealmente migliorare, la mobilità e la funzionalità dell'articolazione grazie a interventi paralleli di tipo farmacologico e non-farmacologico. Tra i farmaci, FANS (antinfiammatori non steroidei) e corticosteroidi sono le soluzioni più comuni, mentre trattamenti ad azione più a lungo termine prevedono l'assunzione di glucosamina e acido ialuronico oppure iniezioni di collagene in loco, agenti che intervengono in corrispondenza delle cartilagini articolari a livello strutturale. L'efficacia degli interventi dipende da fattori individuali ma spesso trattamenti anche potenzialmente molto impattanti in termini di effetti avversi possono condurre a risultati insoddisfacenti; anche per questo, come pure in molti altri ambiti salutistici, l'utilizzo di nutrienti nella dieta oppure di sostanze funzionali efficaci somministrate attraverso l'integrazione alimentare, è via via sempre più oggetto di interesse. Antiossidanti naturali e biomolecole in grado di impartire un effetto antiinfiammatorio possono essere efficaci nel caso dell'osteoartrite e svolgere un ruolo condroprotettivo; tra queste possono essere annoverate le antocianine e i polifenoli come quelli contenuti nel melograno, composti fenolici, attivi per esempio da *Boswellia* e peperoncino, zenzero, curcuma e altri.

Il cetriolo (*Cucumis sativus* L.) è un alimento a larghissima diffusione, probabilmente originario dell'Asia orientale o meridionale, nonché un botanical ampiamente utilizzato nella medicina tradizionale. Dal punto di vista del contenuto in biomolecole attive, si caratterizza per la presenza di derivati di aminoacidi quali L-citrullina, imminozuccheri, potenzialmente in grado di svolgere una funzione antinfiammatoria e condroprotettiva, oltre a flavonoidi e tannini

con un possibile ruolo antiossidante e di scavenging radicalico presenti nel fluido acquoso di cui il cetriolo è molto ricco. Altre parti del frutto con possibile funzione salutistica sono i semi (effetto analgesico e antinfiammatorio) e la buccia, con funzione epatoprotettiva e ipoglicemizzante.

EUROMED è un importante player nel settore dei botanici, è un produttore di estratti sia per l'ambito nutrizionale sia per l'industria farmaceutica, con stabilimenti in Spagna e sedi in tutto il mondo; EUROMED lavora in conformità con i più elevati standard di qualità e rivolge particolare attenzione all'innovazione e alla ricerca e sviluppo, oltre al supporto scientifico degli estratti che propone al mercato. CuberUp® è una delle più recenti innovazioni di EUROMED, si tratta di un nuovo estratto acquoso, in polvere, ottenuto dal frutto intero del cetriolo, sviluppato per il supporto della funzione articolare e per contrastare l'infiammazione e il dolore osteoartrite; il prodotto si aggiunge alla linea degli estratti a marchio della linea "mediterranea" di EUROMED, sviluppati per valorizzare alcuni frutti e piante caratteristici del bacino dell'Europa meridionale (melograno, olive, limone, spinaci), aumentandone, con l'estrazione – sempre acquosa – e la standardizzazione in molecole chiave, il valore nutrizionale e il potenziale salutistico per l'uomo.

Obiettivo di questa pubblicazione è illustrare i risultati di un recente studio clinico pubblicato (1) finalizzato alla valutazione degli effetti dell'estratto di cetriolo CuberUp® in termini di riduzione del dolore e miglioramento della funzionalità articolare, oltre all'impatto su alcuni biomarker caratteristici di stati infiammatori, in soggetti con osteoartrite al ginocchio.

CuberUp® e gli altri estratti a marchio di Euromed sono distribuiti in Italia da CFM Co. Farmaceutica Milanese.

Composizione e Caratteristiche tecniche

CuberUp® è ottenuto a partire da frutti interi del cetriolo, appartenenti alle varietà normalmente utilizzate per le coltivazioni estensive per uso alimentare, mediante estrazione acquosa; la tecnologia estrattiva, denominata Pure-Hydro® è proprietaria e si avvale di sola acqua

ultra-pura, estrazione in continuo e filtrazione a flusso tangenziale. L'estratto è standardizzato in ammino-derivati ($\geq 50\%$, immuno-zuccheri) e L-citrullina ($\geq 2\%$). Un più dettagliato elenco delle caratteristiche tecniche è illustrato in **Tabella 1**.

Meccanismo d'azione

Al netto del contenuto in vitamine e sali minerali naturalmente e generalmente presenti nel cetriolo e nei suoi estratti, in aggiunta a diverse molecole antiossidanti, si ipotizza che la potenziale attività antinfiammatoria e analgesica nei confronti del dolore articolare dipenda

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di CuberUp®

Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere igroscopica
Colore	Da biancastro a beige
Odore	Caratteristico
Caratteristiche chimico-fisiche	
Perdita all'essiccazione (%)	≤ 8
Granulometria (%)	≥ 95 attraverso mesh 355
Solubilità	Solubile in acqua
Caratteristiche analitiche	
Amino-derivati totali (%)	≥ 50
L-citrullina (%)	≥ 2
Caratteristiche produttive	
Solvente di estrazione	Acqua
Composizione (%)	≥ 80 estratto nativo 0-18 maltodestina 0-2 silice colloidale anidra
Caratteristiche microbiologiche	
Test microbiologico	Conforme a limiti di Farmacopea Europea
Contaminanti	
Pesticidi	Conforme a limiti di Eur. Ph. (pianta)
Metalli pesanti	Conforme a limiti di Eur. Ph. (pianta)
Aflatossine	Conforme a limiti di Eur. Ph. (pianta)
Stabilità e Conservazione	
Conservare a temperatura ambiente, al riparo da umidità e calore Shelf-life: 2 anni	

dagli ammino-derivati (immino-zuccheri) contenuti in CuberUp®, messaggeri secondari dei processi infiammatori. L'estratto proprietario di EUROMED contiene fino al 5% di L-citrullina, che è un potente precursore endogeno della biosintesi di arginina e risulta quindi un regolatore della biodisponibilità di arginina nell'organismo. L'arginina è un precursore della produzione di ossido nitrico (NO) da parte delle diverse isoforme di ossido nitrico sintasi (NOS): il NO prodotto dall'isoforma inducibile (iNOS) è un mediatore proinfiammatorio mentre quello che deriva dall'isoforma endoteliale agisce in direzione opposta regolando l'omeostasi a livello del sistema cardiovascolare. Un incremento in citrullina/arginina agirebbe smorzando eventi infiammatori la cui responsabilità è da ascrivere alla iNOS, aumentando l'attività della NOS endoteliale che provoca vasodilatazione e quindi probabilmente un migliore apporto di nutrienti alle cartilagini interessate da osteoartrosi, con un possibile miglioramento del quadro infiammatorio a livello articolare e quindi della condizione clinica connessa.

Efficacia

Lo studio clinico, controllato, randomizzato ed in doppio cieco, è stato condotto in Spagna nella prima metà del 2021, e ha previsto il trattamento di soggetti che presentavano osteoartrite al ginocchio, ma altrimenti sani, con l'estratto di cetriolo CuberUp® (due capsule da 10 mg di estratto ogni giorno, in corrispondenza della colazione) o di un placebo non distinguibile e assunto secondo le stesse modalità, per un periodo di 8 settimane.

Lo studio, finalizzato a valutare l'effetto dell'assunzione di CuberUp® su diverse variabili connesse con il dolore e la funzionalità articolari, nello specifico del ginocchio, ha arruolato al termine del processo di selezione, un totale di 58 volontari, dei quali 55 hanno terminato lo studio, 29 nel gruppo sperimentale e 26 nel placebo. Nel corso dello studio sono state valutate, oltre ai parametri fisiologici di base e la composizione corporea, diverse variabili: l'intensità del dolore su scala VAS (scala analogica visiva con valori compresi tra 0 e 10), ovvero l'endpoint primario e poi l'indice WOMAC (indice internazionale standardizzato Western Ontario McMaster Universities Arthritis

Index), utilizzato per valutare dolore, rigidità e funzione articolare (valori da 0 a 4, dove valori più alti indicano una situazione peggiore). Inoltre sono stati condotti dei test funzionali (in due visite al t0 e alla fine del trattamento dopo 60 giorni): il test TUG (Timed Up and Go) volto a valutare la mobilità e l'equilibrio del soggetto, consisteva nel completamento da parte di ogni volontario di un semplice percorso cronometrato a partire e terminando da/in posizione seduta, su una distanza di 3m e comprensivo di un giro attorno ad un ostacolo. Il tempo medio impiegato su due prove intervallate da un riposo di 30s rappresentava il punteggio: questo test standardizzato è predittivo di un maggior rischio di cadute se completato in un tempo superiore ai 13,5 secondi.

È stata inoltre effettuata un'ulteriore valutazione della funzionalità della gamba, anche dal punto di vista muscolare, il cui ginocchio presentava il dolore articolare, mediante dei test di dinamometria isocinetica e isometrica, con uno strumento apposito (dinamometro). I test effettuati da seduti con un angolo di flessione dell'anca di 90° prevedevano il movimento dell'articolazione del ginocchio tra 0° e 90°, sia in flessione sia in estensione per 5 ripetizioni ad una velocità di 60 e 180°/secondo; durante il test le variabili misurate sono state il valore isocinetico della coppia di picco relativa (espressa in Newton metro/kg di massa corporea), il lavoro totale (joule), la potenza totale (watt) e il massimo di lavoro totale per ripetizione (joule). In dinamometria isometrica (a 90°) è stata invece misurata la forza sviluppata dal soggetto mentre tentava di effettuare un'estensione totale; la forza doveva essere mantenuta per 5 secondi mentre la leva della macchina resisteva impedendo il movimento. In questo caso sono state effettuate 3 ripetizioni, con una pausa di 40s tra ciascuna e sono state misurate la coppia isometrica massima e la coppia isometrica massima media (nM, in entrambi i casi). In occasione delle due visite sono state anche effettuati prelievi sanguigni su cui sono stati condotti test di laboratorio standard per la misurazione di biomarcatori dell'infiammazione e della degradazione della matrice delle cartilagini: Interleukina-1 β (IL-1 β), metalloproteinasi della matrice (MMP-3), proteina oligomerica della matrice della cartilagine (COMP), in tutti e tre i casi mediante

INGREDIENTI E PRODOTTI

test ELISA standard che misuravano il livello di proteina nel plasma.

I 55 soggetti che hanno completato lo studio avevano un'età media di $50,6 \pm 8,6$ anni, 26 uomini e 29 donne; alla baseline non sono state rilevate differenze significative tra le diverse caratteristiche della popolazione (età, peso, altezza, BMI e punteggio VAS per l'intensità del dolore al ginocchio) tra i due gruppi in studio.

In relazione all'endpoint principale dello studio, ovvero l'intensità di dolore su scala VAS, la **Tabella 2** mostra come in entrambi i gruppi vi sia stata una riduzione statisticamente significativa nell'intensità del dolore tra inizio e fine del periodo di somministrazione ma anche come quella osservata nel gruppo integrato con CuberUp® sia risultata più sostenuta in modo significativo rispetto al placebo (p value tra i gruppi = 0,013); la differenza è apparsa essere significativa a partire dalla settimana 5 fino al termine dello studio (p Value tra i gruppi = 0,001). Per quanto concerne l'indice WOMAC su dolore, rigidità e funzionalità fisica articolare, anche in questo caso l'indice complessivo ha avuto un calo significativo sia nel gruppo integrato con CuberUp® (da $32,7 \pm 13,6$ al t0 a $19,3 \pm 11,7$ a fine studio, $p = 0,001$) sia nel placebo (da $31,4 \pm 12,1$ a $24,7 \pm 13,4$, $p = 0,004$); anche in questo caso la riduzione è risultata più pronunciata nel caso del gruppo trattato con l'estratto e la differenza di effetto rispetto al placebo è risultata significativa (p value tra i gruppi = 0,038).

Come accennato, sono stati condotte anche prove funzionali per valutare in modo obiettivo l'impatto del trattamento sulla funzionalità dell'articolazione e degli arti inferiori in genere; il parametro del test TUG (Timed Up and Go) è diminuito significativamente nel gruppo integrato con CuberUp®: i volontari hanno impiegato in media $6,10 \pm 1,4$ secondi per completare il percorso prima del periodo di assunzione dell'integratore e $5,58 \pm 1$ secondi dopo le 8 settimane di trattamento ($p = 0,001$); nel placebo non si è osservato un calo e la variazione non è risultata significativa dato che il tempo è stato $6,07 \pm 1,2$ secondi alla baseline e $6,13 \pm 1,3$ secondi alla fine del trattamento ($p = 0,702$). Come atteso, la differenza di effetto tra i due trattamenti sul parametro TUG è risultata statisticamente significativa ($p = 0,008$).

Tabella 2 • Variazioni nei punteggi VAS per l'intensità del dolore al ginocchio nei due gruppi in studio

Punteggio VAS	Estratto CuberUp® (n=29)	Placebo (n=26)	p Value between-group
Baseline	$5,5 \pm 1,5$	$5,2 \pm 1,7$	0,013
Fine studio	$1,7 \pm 1,2$	$2,9 \pm 2,6$	
Settimane			
Sett. 1	$3,7 \pm 2,1$	$4,2 \pm 2,5$	0,001
Sett. 2	$3,2 \pm 2,1$	$3,9 \pm 2,5$	
Sett. 3	$2,8 \pm 2,0$	$3,8 \pm 2,7$	
Sett. 4	$2,3 \pm 2,5$	$3,5 \pm 2,7$	
Sett. 5	$1,7 \pm 1,4^*$	$3,4 \pm 2,7^*$	
Sett. 6	$1,7 \pm 1,4^*$	$3,3 \pm 2,7^*$	
Sett. 7	$1,8 \pm 1,3^*$	$2,9 \pm 2,4^*$	
Sett. 8	$1,7 \pm 1,2^*$	$2,9 \pm 2,6^*$	

Dati espressi come media \pm deviazione standard.

* $p < 0,05$ indica differenze significative rispetto alla baseline.

Anche l'indagine condotta in dinamometria ha fornito indicazioni estremamente interessanti in merito al trattamento in studio; la dinamometria è la misura della forza rotazionale (coppia), del lavoro o della potenza che l'arto interessato è in grado di sviluppare, in modalità isocinetica (in movimento, in flessione o estensione) o statica (isometrica). Nel caso della dinamometria isocinetica in flessione (sia a $60^\circ/\text{secondo}$ sia a $180^\circ/\text{s}$), alla fine del periodo di somministrazione nel gruppo trattato con CuberUp® si è registrato un miglioramento significativo in tutte le variabili misurate nel ginocchio interessato da dolore articolare rispetto al dato iniziale; viceversa il gruppo del placebo non ha fatto rilevare variazioni apprezzabili e la differenza di effetto tra i gruppi è risultata significativa per tutte le variabili.

Nel caso delle prove in estensione del ginocchio, l'unica variabile che è apparsa aumentata in modo significativo nel gruppo trattato (ma non nel placebo) rispetto alla baseline è stata la potenza media a $180^\circ/\text{s}$, la cui differenza di effetto tra i due gruppi è quindi anche risultata statisticamente significativa. Anche nel caso della dinamometria isometrica, il trattamento con CuberUp® per 8 settimane ha permesso di osservare un miglioramento della forza (anche relativa) significativo rispetto alla baseline, dato non rilevato nel gruppo del placebo, con una variazione di effetto tra i due gruppi risultata

Tabella 3 • Variazioni nei parametri di funzione muscolare in dinamometria isocinetica in flessione e isometrica, dopo 8 settimane di somministrazione di estratto di cetriolo CuberUp® o placebo

Variabili	Gruppo CuberUp® (n=29)			Gruppo placebo (n=26)			p value tra i gruppi
	Baseline	Fine studio	p value intra gruppo	Baseline	Fine studio	p value intra gruppo	
Dinamometria isocinetica – flessione 60°/s							
Coppia di picco (nM)	60,0 ± 25,0	66,4 ± 26,3	0,007	57,9 ± 22,4	56,5 ± 22,7	0,542	0,021
Coppia di picco relativa (nM/kg)	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,004	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,633	0,018
Lavoro totale (J)	297 ± 137,4	340,8 ± 156,7	0,001	294,9 ± 137,1	291,7 ± 138,0	0,779	0,004
Lavoro totale per ripetizione massimale (J)	67,0 ± 29,7	76,5 ± 32,7	0,001	64,6 ± 28,5	64,7 ± 27,7	0,979	0,004
Potenza media (W)	39,9 ± 19,2	46,9 ± 22,6	0,001	37,1 ± 17,0	36,7 ± 18,4	0,825	0,008
Dinamometria isocinetica – flessione 180°/s							
Coppia di picco (nM)	45,2 ± 19,1	50,0 ± 22,2	0,006	40,7 ± 20,8	40,8 ± 20,0	0,930	0,061
Coppia di picco relativa (nM/kg)	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,4	0,002	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,750	0,055
Lavoro totale (J)	194,7 ± 143,8	224,2 ± 143,2	0,004	138,7 ± 110,0	145,0 ± 114,8	0,557	0,109
Lavoro totale per ripetizione massimale (J)	44,2 ± 50,7	50,7 ± 30,4	0,011	32,9 ± 23,3	33,1 ± 23,7	0,934	0,085
Potenza media (W)	61,5 ± 70,7	70,7 ± 41,9	0,002	38,7 ± 32,5	40,6 ± 33,6	0,539	0,087
Dinamometria isometrica – ginocchio a 90°							
Coppia di picco (nM)	144,7 ± 71,7	171,9 ± 81,8	0,001	145,4 ± 61,1	145,0 ± 61,4	0,946	0,002
Coppia di picco relativa (nM/kg)	2,0 ± 1,2	2,4 ± 1,4	0,001	1,9 ± 0,9	2,0 ± 0,8	0,942	0,002
Coppia di picco media (nM)	142,5 ± 56,2	162,0 ± 75,8	0,001	138,2 ± 58,3	139,2 ± 59,2	0,859	0,022

Dati espressi come valore medio ± deviazione standard.

statisticamente significativa. I dati principali sono riportati in **Tabella 3**.

I parametri della composizione corporea non sono variati nel tempo in modo apprezzabile nei due gruppi in studio mentre la misura dei biomarker dell'infiammazione e della degradazione della cartilagine ha fornito evidenze di rilievo: come si rileva in **Figura 1**, i livelli di interleukina IL-1β e MMP-3 si sono ridotti significativamente (rispettivamente p = 0,05 e p = 0,001) tra t0 e fine del periodo di somministrazione nel gruppo integrato con CuberUp® mentre le variazioni nel gruppo del placebo non sono risultate significative (rispettivamente p = 0,305 e p = 0,532). Il p value della significatività statistica misurato tra i gruppi è risultato 0,044 per IL-1β e 0,018 per MMP-3,

indicando differenze significative in favore del gruppo trattato tra stato pre- e post-trattamento. Per il biomarker COMP non si sono misurate variazioni apprezzabili. In conclusione, quindi, in questo studio l'estratto di cetriolo CuberUp® si è rivelato un rimedio efficace, con una somministrazione di 20 mg/die per 8 settimane, in condizioni di osteoartrite; l'efficacia si è concretizzata in diversi tipi di endpoint, sia mediante autovalutazione con questionari e indici standardizzati sia attraverso misurazione di parametri oggettivi. Coerentemente con il già descritto possibile meccanismo d'azione antinfiammatorio (oltre che antiossidante) delle biomolecole contenute nell'estratto, il livello di interleukina 1β una delle principali citochine proinfiammatorie connessa con

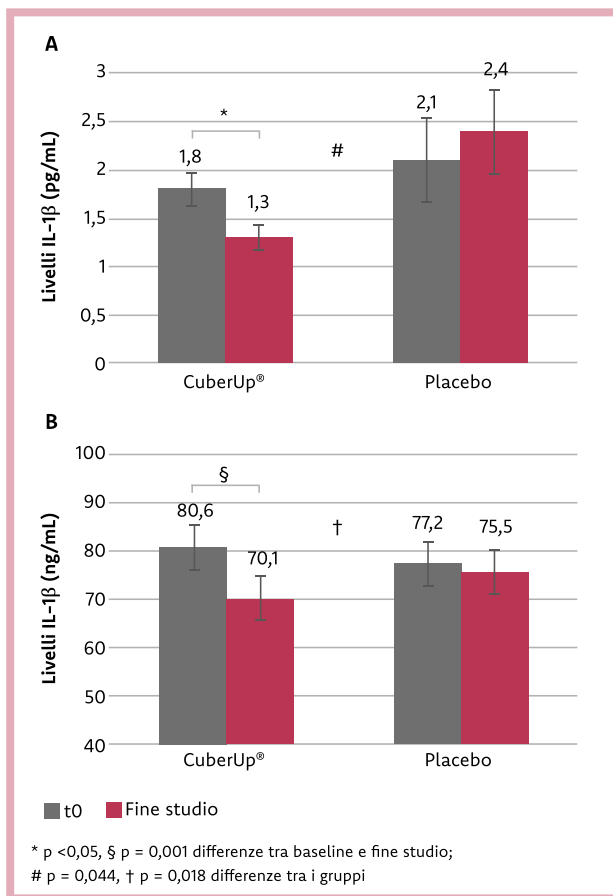


Figura 1 • Variazioni tra t0 e fine studio dei livelli plasmatici di interleuchina 1β (IL-1β) (A) e della metalloproteinasi della matrice 3 (MMP-3). (B) Nel gruppo integrato con CuberUp® e con placebo. Valori espressi come media dei livelli ± deviazione standard.

le cascate biochimiche legate a dolore e infiammazione, è calato significativamente nei soli soggetti trattati con l'estratto. Parallelamente anche i livelli di MMP-3, diminuiti nel solo gruppo trattato, sono indicativi degli effetti ottenuti: le metalloproteinasi della matrice sono enzimi deputati alla degradazione delle macromolecole della

matrice extracellulare e delle cartilagini e loro valori elevati o ridotti (in particolare per MMP-3) sono stati collegati in letteratura a stati rispettivamente di osteoartrosi o come conseguenza di trattamento con antinfiammatori. La riduzione dei livelli nei soggetti trattati con CuberUp® lascia pensare che l'estratto influisca positivamente sullo stato articolare e su una ridotta degradazione della cartilagine.

Applicazioni e Modalità d'uso

Il dosaggio giornaliero suggerito per CuberUp® è 20 mg. L'estratto secco è adatto per tutte le formulazioni solide (capsule, compresse, bustine), per integratori indirizzati al supporto della salute articolare e in ambito sportivo.

Sicurezza

Il cetriolo è un alimento a diffusione e consumo globali nell'ambito dell'alimentazione umana, con un consolidato profilo di sicurezza; la specie vegetale *Cucumis sativus* L. è inoltre ammessa per l'uso negli integratori alimentari in conformità con l'elenco ministeriale. Il processo produttivo che si avvale di acqua ultrapura assicura l'assenza di solventi organici e il controllo dell'estrazione di sostanze con potenziali criticità.

Bibliografia

1. Pérez-Piñero S, Muñoz-Carrillo JC, Victoria-Montesinos D et al. Effectiveness of a cucumber extract supplement on articular pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Applied Sciences*. 2023;13(1):485.

CuberUp®

Estratto di cetriolo
studiato per il benessere
articolare



Lievito probiotico per la
salute gastrointestinale

ovoderm®
NATURAL INNER BEAUTY

Collagene vegetariano
documentato per
beauty from within

LA QUALITÀ COME PRINCIPIO ATTIVO

L'attività e l'impegno di CFM sono da sempre orientati ad un servizio di qualità e sicurezza. La selezione e la qualifica in tutto il mondo di produttori che lavorano in osservanza delle norme HACCP e del sistema regolatorio europeo è per noi oggi ancora più importante: siamo certificati ISO 9001:2015 e conduciamo audit e analisi di risk assessment per garantire ai nostri clienti la tranquillità e la sicurezza di forniture conformi alle normative nazionali ed europee. La nostra offerta è ampia e comprende prodotti diversi per origine e applicazione salutistica, corredati da studi scientifici e supporto clinico.



C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese S.p.A
Tel.+39 02 3925326 - cfm@cofamispa.it - www.cofamispa.it