

NEXUS
LABORATORI

M. Calcara

calcara@nexuslabs.eu

www.nexuslabs.eu

Citrull-UP®

Sinergia tra L-citrullina e licopene nell'anguria: rilevanza per la funzione endoteliale e la biodisponibilità dell'ossido nitrico

Negli ultimi anni la nutrizione funzionale ha posto crescente attenzione al ruolo delle sinergie tra composti bioattivi naturalmente presenti negli alimenti, superando la visione riduzionistica del singolo nutriente. In questo contesto, l'anguria (*Citrullus lanatus*) rappresenta un alimento di particolare interesse, grazie alla presenza concomitante di L-citrullina e licopene, due molecole con azione complementare sulla funzione vascolare e sul metabolismo dell'ossido nitrico (NO). L'anguria si distingue per un profilo fitochimico specifico che la rende rilevante dal punto di vista nutrizionale e preventivo, soprattutto nell'ambito della salute cardiovascolare e del supporto endoteliale. La L-citrullina è un amminoacido non proteico presente in concentrazioni significative nell'anguria, soprattutto nella porzione bianca prossima alla buccia (mesocarpo). Dal punto di vista metabolico, la citrullina svolge un ruolo chiave come precursore indiretto dell'arginina, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio che limita l'efficacia dell'arginina assunta direttamente con la dieta. Dopo l'assorbimento intestinale, la citrullina viene convertita in arginina a livello renale, aumentando in modo più stabile le concentrazioni plasmatiche di questo amminoacido. L'arginina rappresenta il substrato dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), responsabile della produzione di ossido nitrico, una molecola fondamentale per la regolazione del tono vascolare, della perfusione tissutale e della funzione endoteliale. Dal punto di vista nutrizionale, la citrullina contribuisce quindi a sostenere la fisiologica produzione di NO, con potenziali benefici sul microcircolo e sulla funzione vascolare, soprattutto in condizioni di aumentato stress metabolico o ridotta biodisponibilità di NO.

Il licopene è il principale carotenoide dell'anguria ed è responsabile della colorazione rossa della polpa. È noto per la sua elevata attività antiossidante, in particolare per la capacità di neutralizzare l'ossigeno singoletto e di ridurre lo stress ossidativo a livello cellulare. Nel contesto della funzione vascolare, il ruolo del licopene è soprattutto protettivo. L'ossido nitrico, pur essendo essenziale per la salute endoteliale, è una molecola altamente instabile e può essere rapidamente inattivata dalle specie reattive dell'ossigeno, con formazione di perossinitrito, composto potenzialmente dannoso per l'endotelio. Riducendo il carico ossidativo, il licopene contribuisce a preservare la biodisponibilità del NO, prolungandone l'azione biologica. La peculiarità dell'anguria risiede nella co-presenza di citrullina e licopene all'interno della stessa matrice alimentare,

dando luogo a una sinergia funzionale. La citrullina agisce prevalentemente a monte, favorendo la produzione di NO attraverso l'aumento della disponibilità di arginina. Il licopene agisce a valle, proteggendo il NO dalla degradazione ossidativa. Questa doppia azione consente un miglioramento complessivo della biodisponibilità dell'ossido nitrico, intesa non solo come quantità prodotta, ma come reale capacità del NO di esercitare i suoi effetti fisiologici. Dal punto di vista nutrizionale, tale sinergia risulta più efficace rispetto all'assunzione isolata dei singoli composti, soprattutto se inserita in un consumo regolare e continuativo.

Composizione e Specifiche tecniche

Citrull-UP® è un estratto secco ottenuto a partire da frutti interi di angurie coltivate in Sicilia, standardizzato al 20% in citrullina e supportato su una matrice vegetale a base di amaranto.

Essenzialmente basato su *Citrullus lanatus*, che costituisce il 50-60% della miscela, e supportato su amaranto (nome botanico *Amaranthus caudatus* L.) questo fitocomplesso, privo di zuccheri aggiunti, rappresenta un mix innovativo caratterizzato da una composizione unica.

La produzione di Citrull-UP® è un processo articolato che comprende una serie di fasi consecutive, ciascuna delle quali è determinante per garantire qualità, sicurezza, standardizzazione e riproducibilità del prodotto finale. Il processo ha inizio con la selezione delle angurie, che vengono poi attentamente lavate per eliminare eventuali impurità superficiali e quindi sottoposte a frantumazione, un processo meccanico che scompone il materiale vegetale per aumentarne la superficie e rendere i composti desiderati più accessibili per l'estrazione. Successivamente le angurie frantumate vengono miscelate con l'amaranto, scelto come supporto per le sue proprietà benefiche e la compatibilità con applicazioni alimentari e nutraceutiche. La fase di estrazione viene effettuata utilizzando esclusivamente acqua come solvente. La miscela liquida così ottenuta viene sottoposta a un trattamento a ultrasuoni che, sfruttando il fenomeno della cavitazione, migliora le performance estrattive sia in



Figura 1 • Angurie siciliane: dai frutti alla polvere un concentrato di salute.

termini di tempo che di risorse impiegate. Inoltre, la tecnologia a ultrasuoni permette di minimizzare i processi degradativi ed ossidativi dei composti bioattivi presenti nella matrice alimentare. Segue una serie di operazioni di filtrazione e centrifugazione in ambiente acquoso e privo di solventi chimici, che assicura la rimozione dei solidi indesiderati e la produzione di un estratto limpido e privo di contaminanti, mantenendo al contempo la purezza e la qualità ottimali di Citrull-UP®. L'estratto liquido ottenuto viene quindi concentrato e infine essiccato utilizzando la tecnica dello spray drying, trasformandolo in una forma polverosa che preserva completamente l'integrità dei principi attivi estratti (**Figura 1**). Le caratteristiche tecniche di Citrull-UP® sono illustrate nella **Tabella 1**.

Meccanismo d'azione

Quando citrullina e licopene sono presenti insieme, come avviene nell'anguria, la citrullina aumenta la sintesi di NO, fornendo arginina ai processi enzimatici endoteliali, e il licopene ne preserva la stabilità, impedendo che i radicali liberi degradino il NO. Questa combinazione consente di ottenere un miglioramento integrato della funzione endoteliale, con un aumento sia della quantità che della biodisponibilità di NO. Ne risultano effetti fisiologici favorevoli, come maggiore vasodilatazione, migliore perfusione tissutale e protezione dell'endotelio dallo stress ossidativo.

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di Citrull-UP®

Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere fine
Odore	Caratteristico
Sapore	Caratteristico
Colore*	Rosa pallido
Caratteristiche chimico-fisiche	
Dimensione delle particelle	NLT dal 90% fino a 300 micron
Perdita all'essiccamento (%)	< 5
Densità apparente (g/ml)	0,5
Solubilità	Idrodispersibile
Contaminanti	
Metalli pesanti** (ppm)	≤ 10
Piombo (Pb)	<3
Cadmio (Cd)	<1
Mercurio (Hg)	<0,1
Conservanti antimicrobici	Assenti
Caratteristiche microbiologiche	
Conta microbica aerobica totale (UFC/g)	≤ 5x10.000
Muffe-Lieviti (UFC/g)	≤ 5x100
Enterobacteriaceae (UFC/g)	≤ 100
<i>E. Coli</i> (1 g) **	Assente
<i>Salmonella</i> (25g) **	Assente
Aflatossine (ppb)	
B1**	< 5
Somma di B1, B2, G1, G2**	< 10
Stabilità e Conservazione	
Conservare nella confezione originale chiusa a temperatura ambiente (5-25°C), lontano da fonti di calore, luce diretta e umidità. <i>Shelf-life</i> : 3 anni	
*Si osservano lievi variazioni di colore dovute a variazioni geografiche e stagionali della materia prima	
**Analisi effettuata sulla base di uno specifico piano di autocontrollo	

Efficacia

Studi in vitro

La L-citrullina viene assorbita dall'intestino e trasportata ai tessuti, dove viene convertita in L-arginina, substrato dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS). Questo enzima produce NO, mediatore centrale della funzione endoteliale, che induce vasodilatazione, riduce l'aggregazione piastrinica e regola la proliferazione delle cellule muscolari lisce (1). Studi in vitro su cellule endoteliali umane e bovine hanno confermato che l'integrazione con L-citrullina aumenta la sintesi di NO e migliora l'accoppiamento eNOS, soprattutto in condizioni di stress ossidativo o ipossia (2). Parallelamente, il licopene

agisce come potente antiossidante lipofilo, neutralizzando radicali reattivi dell'ossigeno che degraderebbero il NO in specie tossiche come il perossinitrito. Studi in vitro su cellule endoteliali umane (HUVEC) hanno dimostrato che il licopene aumenta la biodisponibilità di NO, protegge l'endotelio dallo stress ossidativo e modula vie antiossidanti intracellulari come SIRT1/Nrf2/HO-1 (3). La sinergia tra questi due composti si realizza su due livelli complementari: la citrullina aumenta la produzione di NO fornendo substrato per eNOS, mentre il licopene ne preserva la stabilità, proteggendolo dall'inattivazione ossidativa. Questa combinazione ottimizza la disponibilità e l'efficacia biologica del NO, migliorando la funzione endoteliale, riducendo lo stress ossidativo e sostenendo la salute cardiovascolare (1,3).

Studi in vivo

Gli studi in vivo sull'uomo hanno valutato gli effetti dell'ingestione di anguria o della supplementazione con L-citrullina su parametri di funzione vascolare correlati alla produzione e alla biodisponibilità di NO. Una meta-analisi basata su trial clinici randomizzati controllati ha mostrato che la supplementazione prolungata con L-citrullina (2,7-6 g/d per 1-4 settimane) può migliorare significativamente la funzione endoteliale, misurata come dilatazione mediata dal flusso (FMD), evidenziando un aumento medio di circa 0,9% rispetto al controllo ($p < 0,001$) (4). Questi effetti sono probabilmente mediati dall'aumento di L-arginina plasmatica derivante dalla conversione di citrullina, che fornisce un substrato più efficace per l'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) e quindi per la produzione di NO (4,5).

Nella medesima metanalisi, l'assunzione cronica di prodotti di anguria (contenenti L-citrullina) ha mostrato un miglioramento significativo della velocità dell'onda di impulso (pulse wave velocity, PWV), un indicatore di rigidità arteriosa, riducendo PWV di circa 0,9 m/s ($p < 0,001$) rispetto al controllo, suggerendo un beneficio integrato sulla funzione arteriosa in adulti sani o con fattori di rischio cardiovascolare (5). Questi effetti emodinamici in vivo si allineano con l'aumento sistemico di precursori di NO osservato dopo consumo di anguria o di estratti ad alto contenuto di citrullina. Una serie di studi clinici in

vivo ha anche indagato gli effetti acuti dell'ingestione di succo o estratti di anguria sulla funzione endoteliale. In soggetti sani, il consumo di anguria ha portato ad aumenti plasmatici di L-citrullina e L-arginina, associati a miglioramenti transitori del FMD circa 60 minuti dopo l'assunzione, suggerendo un legame diretto tra biomarcatori amineoacidici e risposta endoteliale in vivo (6).

Sebbene la maggior parte degli studi sull'anguria si concentri sull'effetto di L-citrullina, esiste anche evidenza epidemiologica e da studi preclinici che i composti antiossidanti dell'anguria, in particolare carotenoidi come il licopene, contribuiscono alla preservazione di NO in vivo tramite riduzione dello stress ossidativo, supportando indirettamente la funzione vascolare (7). Studi su modelli animali integrati con dieta arricchita di licopene indicano che il carotenoide può ridurre lo stress ossidativo sistemico e migliorare parametri di vasodilatazione dipendente da NO, con implicazioni per la salute endoteliale. In sintesi, la letteratura in vivo suggerisce che la citrullina dell'anguria può incrementare la produzione di NO attraverso l'aumento di arginina plasmatica, migliorando la funzione endoteliale e riducendo la rigidità arteriosa in soggetti adulti, mentre i composti antiossidanti come il licopene possono contribuire ulteriormente alla stabilità e alla biodisponibilità del NO riducendo il carico ossidativo.

Sicurezza

In riferimento all'Allegato 1-Botanicals del DM del 10 agosto 2018, il Ministero della Salute in Italia ha riconosciuto gli effetti benefici del frutto di *Citrullus lanatus*, comunemente noto come anguria, per il drenaggio dei liquidi corporei. Inoltre, Citrull-UP® è esente da componenti geneticamente modificati (OGM) e non contiene sostanze allergeniche o pericolose. Il processo produttivo segue rigorosamente le linee guida delle buone pratiche di fabbricazione (GMP) al fine di garantire l'integrità e la purezza del prodotto.

Applicazioni e Modalità d'uso

Questo prodotto di alto valore bioattivo si dimostra di crescente interesse nel campo della nutraceutica per i

suoi benefici sulla salute umana. Citrull-UP® può essere impiegato sia per la salute cardiovascolare sia per la performance fisica. In ambito cardiovascolare, l'assunzione regolare dell'estratto può contribuire a migliorare la dilatazione mediata dal flusso e a ridurre la rigidità arteriosa, supportando così la salute vascolare in soggetti adulti o in persone con fattori di rischio. In ambito sportivo, l'aumento della disponibilità di NO favorisce un maggiore afflusso di ossigeno e nutrienti ai muscoli durante l'attività fisica, mentre l'azione antiossidante del licopene aiuta a ridurre lo stress ossidativo e a facilitare il recupero muscolare. Citrull-UP® è versatile e può essere incorporato in una vasta gamma di prodotti, tra cui alimenti e bevande funzionali e integratori, offrendo un contributo significativo al miglioramento del benessere e all'innovazione dei prodotti.

Bibliografia

1. Flam BR, Eichler DC, Solomonson LP. Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle. *Nitric Oxide*. 2007;17(3-4):115-21.
2. Douglass MS, Kaplowitz MR, Zhang Y, Fike CD. Impact of L-citrulline on nitric oxide signaling and arginase activity in hypoxic human pulmonary artery endothelial cells. *Pulm Circ*. 2023;13(2):e12221.
3. Treggiari D, Dalbeni A, Meneguzzi A, et al. Lycopene inhibits endothelial cells migration induced by vascular endothelial growth factor A increasing nitric oxide bioavailability. *J Funct Foods*. 2018;42:312-8.
4. Smeets ETHC, Mensink RP, Joris PJ. Effects of L-citrulline supplementation and watermelon consumption on longer-term and postprandial vascular function and cardiometabolic risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials in adults. *Br J Nutr*. 2021;128(9):1758-1777.
5. Volino-Souza M, Oliveira GV, Conte-Junior CA, et al. Current evidence of watermelon (*Citrullus lanatus*) ingestion on vascular health: a food science and technology perspective. *Nutrients*. 2022;14(14):2913.
6. Ellis AC, Mehta T, Nagabooshanam VA et al. Daily 100% watermelon juice consumption and vascular function among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(10):2959-2968.
7. Naz A, Butt MS, Sultan MT, Qayyum MM, Niaz RS. Watermelon lycopene and allied health claims. *EXCLI J*. 2014;13:650-660.