

# Liver SAP

Nutraceutiques et extraits botaniques basés sur la science pour la désintoxication du foie

Le foie est le principal organe glandulaire du corps, avec de nombreuses fonctions vitales dont le métabolisme du glucose, des lipides et des protéines; la régulation glycémique; le stockage des vitamines; et la digestion. C'est aussi l'un des principaux organes de désintoxication, jouant un rôle essentiel dans la neutralisation des substances externes comme les médicaments et l'alcool, la transformation des déchets métaboliques, et la décomposition de l'insuline et d'autres hormones. Le foie a aussi la propriété unique d'être le seul organe interne capable de se régénérer. **Liver SAP** contient un mélange d'extraits botaniques et de nutraceutiques de haute qualité qui soutiennent la fonction hépatique, protègent contre l'hépatotoxicité, et favorisent la croissance des hépatocytes endommagés.

## INGRÉDIENTS ACTIFS

### Chaque capsule végétale contient :

Chardon-Marie ( <i>Silybum marianum</i> ), 80 % de silymarine .....	250 mg
Curcuminoïdes, (à partir de 125 mg d'extrait de racine de curcuma ( <i>Curcuma longa</i> ), 95% de curcuminoïdes, fournissant de la curcumine I, de la déméthoxycurcumine, et bisdéméthoxycurcumine) .....	118,75 mg
Acide <i>alpha</i> -lipoïque .....	100 mg
D-Glucarate de calcium .....	50 mg
Schizandra ( <i>Schizandra chinensis</i> ), 9 % de schizandrine .....	50 mg
Artichaut ( <i>Cynara scolymus</i> ), 5 % de cynarine .....	50 mg
Pissenlit ( <i>Taraxacum officinale</i> ), 3 % de flavonoïdes .....	50 mg
L-Méthionine .....	50 mg
N-Acétylcystéine .....	25 mg

### Ce produit est sans OGM.

**Ne contient pas :** Gluten, soja, blé, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, amidon, ou sucre.

**Liver SAP** contient 90 ou 180 capsules par bouteille.

## DIRECTIVES D'UTILISATION

**Adultes :** Prendre 1 capsule deux fois par jour avec de la nourriture ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. Fonction hépatoprotectrice/agent protecteur du foie : Utiliser pendant au moins 3 semaines pour observer les effets bénéfiques. Consulter un praticien de soins de santé pour toute utilisation au-delà de 6 semaines.

## INDICATIONS

- **Liver SAP** est efficace dans la gestion de différentes pathologies du foie dont les hépatites B et C, l'inflammation, la cirrhose, l'accumulation de gras, et le carcinome hépatocellulaire, et protège le foie contre les effets toxiques de l'alcool et de certains agents pharmaceutiques;
- **Liver SAP** est efficace pour stimuler la fonction hépatique et la régénération des protocoles de désintoxication;
- La restauration d'une fonction hépatique optimale suite à l'emploi de **Liver SAP** peut améliorer la digestion, l'aspect de la peau, la régulation des niveaux sanguins de glucose et de lipides, et l'équilibre hormonal.

## EXTRACTION POUR ACCROITRE LA TENEUR

- Les extraits botaniques présents dans **Liver SAP** sont extraits à l'éthanol pour un isolement normalisé des composés actifs;
- **Liver SAP** est fourni dans une capsule végétale pour une digestion facile.

## PURETÉ, PROPRETÉ, ET STABILITÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot de **Liver SAP** ont été validés par un laboratoire externe pour l'identité, la puissance, et la pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) :  
recherche nutraceutique ajoutée  
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5  
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • nfh.ca

## Chardon-Marie (*Silybum marianum*)

Le chardon-Marie est l'une des plantes médicinales les plus étudiées pour le traitement des maladies du foie et est approuvé par la Commission E des monographies allemande pour la gestion des conditions inflammatoires du foie comme l'hépatite, la cirrhose et l'infiltration graisseuse<sup>[1]</sup>. Cette plante et ses extraits empêchent la destruction du foie et stimulent la croissance de nouveaux hépatocytes<sup>[1]</sup>, et sont reconnus comme étant sûrs et bien tolérés, même dans des essais à long terme<sup>[2]</sup>. Le principal extrait des graines de cette plante est la silymarine, dont 60 % est de la silybine (ou silybinine), un flavonoïde hydrosoluble aux propriétés antioxydantes et antiprolifératives<sup>[1]</sup>, et tant la silymarine que la silybine inhibent la peroxydation lipidique dans les hépatocytes et les membranes des microsomes<sup>[4]</sup>.

## Curcuma (*Curcuma longa*)

Cette épice jaune vif est utilisée depuis longtemps en médecine asiatique pour les problèmes digestifs, inflammatoires, et hépatobiliaires<sup>[5]</sup>. Un vaste corpus de recherches a établi ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anticancer, dont une grande partie est due à l'activité des curcuminoïdes, ses principaux composés actifs<sup>[6]</sup>. Il a également été démontré que cette plante prévient et enrayer la cirrhose du foie causée par l'obstruction des voies biliaires<sup>[6]</sup>.

## Acide alpha-lipoïque (AAL)

L'AAL est une substance naturelle qui agit comme cofacteur du métabolisme mitochondrial, et qui est surtout reconnue pour sa puissante activité antioxydante<sup>[7]</sup>. Son efficacité thérapeutique a été démontrée pour diverses maladies du foie dont les dégâts causés par l'alcool, l'intoxication aux champignons ou aux métaux, et la cirrhose biliaire<sup>[8]</sup>.

## Artichaut (*Cynara scolymus*)

L'artichaut est utilisé en médecine populaire pour les affections hépatiques et plus d'attention s'est récemment tournée vers son côté antioxydant en raison de sa haute teneur en polyphénols<sup>[9]</sup>.

## Pissenlit (*Taraxacum officinale*)

L'emploi thérapeutique du pissenlit a été enregistré aux 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> siècles par les médecins arabes dans le traitement des affections du foie et de la rate<sup>[10]</sup>, et il est aujourd'hui apprécié pour ses propriétés choléretiques, diurétiques, antihumatoriales, et anti-inflammatoires<sup>[10]</sup>.

## Schizandra (*Schisandra chinensis*)

La schizandra (ou *bei wu wei zi*) est une importante plante médicinale traditionnelle chinoise qui a été utilisée en Asie depuis des millénaires dans le traitement des affections respiratoires, urinaires et reproductives, et plus récemment de l'hépatite<sup>[11]</sup>.

## N-Acétylestérol (NAC)

Il a été démontré qu'une supplémentation en N-acétylestérol (NAC) augmente les niveaux de glutathion, un antioxydant endogène qui joue un rôle omniprésent dans beaucoup de défenses de l'organisme, et est efficace dans le traitement de plusieurs affections caractérisées par le stress oxydatif<sup>[12]</sup>.

## APPLICATIONS CLINIQUES SUR LA SANTÉ DU FOIE

### Hépatotoxicité

L'alcool est très toxique pour le foie, et l'abus de cette substance peut entraîner une accumulation de gras, l'hépatite et la cirrhose. Dans une étude aléatoire à double insu, des patients atteints de cirrhose du foie ayant reçu une supplémentation en silymarine extraite de chardon-Marie ont eu un taux de survie accru<sup>[13]</sup>. En outre, la silybine protège contre les dommages hépatiques graves suite à une intoxication au champignon *Amanita phalloïdes* (amanite phalloïde) lorsque administrée dans les 48 h<sup>[14]</sup>. Le stress oxydatif est une autre cause majeure de dommages au foie; il a été démontré qu'un pré-traitement des rats avec un extrait de *Cynara scolymus* protégeait contre les dommages au foie causés par le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>)<sup>[15]</sup>.

### Hépatotoxicité induite pharmaceutiquement

L'évaluation des risques par rapport aux bienfaits des agents pharmaceutiques comprend souvent l'examen de leurs effets toxiques sur le foie. Les dommages au foie ont un effet secondaire connu de la cyclophosphamide (CP), un médicament utilisé en chimiothérapie et comme immunosuppresseur dans le traitement des maladies auto-immunes<sup>[16]</sup>. Les rats soumis à une thérapie à la CP pendant 10 semaines avaient une activité réduite des enzymes antioxydantes ainsi qu'un statut appauvri en antioxydants; ces changements n'ont pas été observés chez les animaux pré-traités par voie intrapéritonéale avec de l'acide alpha-lipoïque (AAL)<sup>[17]</sup>. Il a aussi été démontré que ce nutriment, de même que la N-acétylestérol (NAC), protègent contre une dose orale aiguë d'acétaminophène dans des modèles animaux<sup>[18,19]</sup>.

La tuberculose est une maladie infectieuse mortelle qui justifie l'emploi d'un traitement intensif. Les médicaments antituberculeux de première ligne actuels rifampicine, isoniazide et pyrazinamide sont associés à des effets toxiques sur le foie et à l'hépatite<sup>[20]</sup>. Une supplémentation en silymarine dans un modèle murin<sup>[21]</sup>, et de curcumine dans un essai sur les humains<sup>[22]</sup>, ont sensiblement diminué les lésions hépatiques induites par la tuberculose.

### Dommages hépatiques par ischémie/reperfusion

Le dommage hépatique par ischémie/reperfusion (DHIR) survient principalement dans des procédures de résection chirurgicale d'envieure dans lesquelles de grandes quantités de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) sont générés après une ischémie, menant ultérieurement à une inflammation, à des lésions tissulaires, et à la mort cellulaire suite à une reperfusion<sup>[23]</sup>. Des rats auxquels on a injecté de l'acide alpha-lipoïque (AAL) avant l'induction d'une ischémie ont moins souffert de nécrose du foie et de mort cellulaire reliée à l'apoptose, et avaient des niveaux plus élevés d'ATP dans les tissus hépatiques et une régénération hépatique renforcée<sup>[24]</sup>. Une étude similaire utilisant de la N-acétylestérol (NAC) a connu des résultats comparables, la supplémentation étant associée à des activités plus faibles d'ASAT et d'ALAT plasmatiques et à de légères hausses du glutathion hépatique<sup>[25]</sup>.

Une application importante de cette recherche est dans la transplantation d'organes, où les DHIR peuvent mener à une perte même des plus sains organes donnés. Dans une étude prospective aléatoire et à double insu menée sur 50 transplantés hépatiques, 100 mg/kg de NAC a été administrée au groupe d'intervention 5 min avant la reperfusion, 10, 20 et 60 min après la reperfusion, et 1 h après l'achèvement de la transplantation du foie. Les niveaux intraopératoires d'interleukine-4 et 10, deux cytokines qui affaiblissent la réaction inflammatoire, ont été mesurés. Des augmentations importantes des niveaux plasmatiques d'IL4 des bénéficiaires, avant et après la reperfusion, et des niveaux plasmatiques d'IL10 avant la reperfusion ont été observés, qui ont tous deux été mis en corrélation avec une protection contre les DHIR<sup>[26]</sup>.

### Stéatose hépatique non-alcoolique et stéatohépatite nonalcoolique

La stéatose hépatique non-alcoolique (SHNA) englobe une gamme de maladies du foie, caractérisées par une stéatose macrovésiculaire en l'absence d'ingestion importante d'alcool<sup>[27]</sup>. Cette condition est fortement reliée à l'obésité, à l'insulinorésistance, et au syndrome métabolique<sup>[28,29]</sup>, touchant environ 20 % des adultes dans les pays industrialisés<sup>[28]</sup>, et représentant la majorité des pathologies du foie dans ces régions<sup>[30]</sup>.

Dans une étude menée sur 85 patients atteints de SHNA, la silybine, une composante de *Silybum marianum*, a été conjuguée avec de la vitamine E et à des phospholipides pour renforcer son activité antioxydante. La formule a été bien tolérée, et une supplémentation sur 12 mois a entraîné une réduction significative des scores de stéatose hépatique ainsi que des changements favorables dans les enzymes du foie, les niveaux sériques d'insuline, et la fibrose du foie<sup>[31]</sup>.

Le facteur de transcription *Sterol regulatory binding protein-1c* (SREBP-1c) est l'un des principaux régulateurs de l'expression des gènes mis en cause dans la synthèse des triglycérides hépatiques, et son activité est dictée par l'état nutritif : à jeun, l'activation de la protéine kinase activée par adénosine monophosphate (AMPK) réduit la lipogénèse dans le foie en supprimant l'activité de SREBP-1c. Inversement, l'activation du récepteur hépatique d'oxystéroïdes (LXR) et des protéines de spécificité 1 (Spt1) augmente l'expression de SREBP-1c sous des conditions stimulées par l'insuline, et conduit à une lipogénèse hépatique<sup>[32]</sup>. L'acide alpha-lipoïque (AAL) supprime l'activité de SREBP-1c par l'activation de l'AMPK, l'inhibition de LXR et Spt1, et provoque une réduction globale de la lipogénèse hépatique chez les rats résistants à l'insuline nourris avec un régime riche en lipides<sup>[33]</sup>. En outre, il a été démontré que la schizandrine B (Sch B), un constituant de *Schisandra chinensis*, diminue les niveaux hépatiques de cholestérol total et de triglycérides et augmente le poids du foie chez les souris hypercholestérolémiques<sup>[34]</sup>.

Les formes légères de SHNA peuvent être réversibles, mais chez 10 à 20 % des patients, une stéatose initiale est suivie d'inflammation, de nécrose, d'apoptose, et de fibrose<sup>[35]</sup>, une affection appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH), qui peut entraîner une insuffisance hépatique, la cirrhose, et un carcinome hépatocellulaire<sup>[36,37]</sup>. On suppose que le stress oxydatif soit un facteur déclenchant la progression de la SHNA en NASH, et les thérapies antioxydantes ont été étudiées dans le traitement de cette maladie. La N-acétylestérol (NAC), un précurseur de l'antioxydant glutathion, a été examinée dans une étude menée sur 20 patients recevant aussi un traitement à la metformine. À une dose de 1,2 g/j de NAC, des baisses notables de la stéatose hépatique et de la fibrose ont été observées sur une période de 12 mois<sup>[38]</sup>.

## HÉPATITE

### Hépatite B

Environ 300 millions de personnes dans le monde sont atteintes du virus de l'hépatite B (VHB), la plus forte incidence se produisant dans les pays d'Afrique et d'Asie<sup>[39]</sup>. Le virus réside dans les hépatocytes, infligeant des lésions et de l'inflammation au foie, et est une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire<sup>[40]</sup>. L'administration orale de KY88, un mélange à base de plantes contenant *Schisandra chinensis*, à des rats infectés aux VHB a mené à des réductions de la sécrétion et de l'expression génétique de l'HBsAg et de l'HBcAg<sup>[41]</sup>.

### Hépatite C

On estime que l'hépatite C (VHC) infecte 170 millions de personnes dans le monde, entraînant environ 500 000 décès par an suite à des complications de maladies hépatiques terminales, dont le carcinome hépatocellulaire<sup>[42]</sup>, et est l'indication la plus fréquente pour les greffes de foie dans le monde<sup>[43]</sup>. Les traitements actuels sont fondés sur des anti-viraux et des anti-inflammatoires qui ont un taux élevé de non-répondants, de rechute après cessation du traitement, et de graves et fréquents effets indésirables<sup>[44]</sup>. Une supplémentation orale quotidienne auprès de 50 patients chroniques du VHC sur une période de 20 semaines en combinaison avec sept antioxydants, dont la silymarine, le schizandra, et l'acide alpha-lipoïque, a été associée à des améliorations des enzymes du foie, des niveaux d'ARN du VHC, de l'histologie, de la charge virale, et de la qualité de vie<sup>[45]</sup>.

L'inflammation au VHC est médiée par le facteur nucléaire kappa B (NF-κB), qui induit la libération de cytokines et chimiokines inflammatoires<sup>[46]</sup>. Un extrait standardisé de silymarine administré à des patients atteints du VHC a entraîné l'inhibition des cytokines inflammatoires des lymphocytes T, du signallement des hépatocytes NF-κB, et de l'infection au VHC in vivo<sup>[47]</sup>.

Plusieurs études ont noté une relation positive entre les marqueurs sériques de fer — dont la ferritine sérique — et la mortalité due au VHC, et cette corrélation est considérée comme un reflet de la libération du fer et de la ferritine par les hépatocytes endommagés<sup>[48]</sup>. En outre, l'excès de fer est dangereux pour le foie à cause de la formation de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), menant à la fibrogenèse et à l'inflammation des tissus hépatiques<sup>[49]</sup>. Les études dans lesquelles une réduction du fer a été induite par phlébotomie chez des patients atteints du VHC ont eu pour résultat une amélioration des paramètres du statut de la maladie, dont l'histologie hépatique et les niveaux d'ASAT<sup>[50]</sup>. Trente-sept sujets avec VHC chronique ont reçu des doses orales de 314, 628 et 942 mg l.i.d. de chardon-Marie (standardisé à 38,2 % de silybine) au hasard pendant 12 semaines. Des réductions significatives de la ferritine sérique ont été observées, les baisses les plus importantes se produisant chez les patients atteints de fibrose hépatique plus avancée et aux plus hautes valeurs de référence. Les chercheurs ont aussi documenté la formation de complexes stables silybine-fer, suggérant la chélation du fer in vivo en tant que mécanisme possible d'action<sup>[51]</sup>.

### Carcinome hépatocellulaire (hépatome)

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est très malin<sup>[52]</sup> et est une cause majeure de décès liés au cancer<sup>[53]</sup>. L'acide alpha-lipoïque (AAL) améliore les résultats pour les patients atteints de cancer en augmentant l'activité de la glutathion peroxydase et en réduisant le stress oxydatif, qui a été identifiée comme principal agent de développement et de progression du cancer<sup>[54]</sup>. Il a aussi été démontré que l'AAL a des effets différentiels sur les cellules tumorales par rapport aux cellules non-transformées; il protège les cellules normales, comme les neurones et les hépatocytes, mais déclenche l'apoptose des lignées de cellules cancéreuses humaines<sup>[55]</sup>. L'exposition in vitro des cellules de CHC humaines à l'AAL conduit à une augmentation initiale de la génération des DRO et des dommages à l'ADN, à l'activation de la protéine oncosuppressive p53 et à l'arrêt du cycle cellulaire, et éventuellement, à la mort des cellules cancéreuses<sup>[56]</sup>. *Cynara scolymus* a une activité différentielle similaire : il est hépatoprotecteur par son activité antioxydante, mais il a aussi été démontré qu'il induit l'apoptose des lignées de CHC humaines HepG2<sup>[57]</sup>.

La néovascularisation, qui améliore l'approvisionnement en sang pour soutenir la croissance tumorale, est une caractéristique commune du CHC<sup>[58]</sup>. Beaucoup d'attention a été portée sur la curcumine pour son activité anticancer, qui serait partiellement due à ses effets anti-angiogéniques<sup>[59]</sup>. Cette hypothèse a été étudiée in vivo en utilisant un modèle de souris dans lesquelles des cellules de CHC humaines ont été implantées dans les chairs adipeuses de la peau du dos, et on a ensuite administré quotidiennement des doses orales de curcumine à 300 mg/kg aux animaux. Cette étude a confirmé les effets anti-angiogéniques et antiprolifératifs de la curcumine; les recherches antérieures ayant de plus démontré sa capacité à supprimer l'inflammation causée par le facteur nucléaire kappa B (NF-κB), cette recherche apporte une preuve de l'activité anticancer, directe et indirecte, de la curcumine<sup>[60]</sup>.

## RÉFÉRENCES

- Ross, S.M. « Milk thistle (*Silybum marianum*): an ancient botanical medicine for modern times. » *Holistic Nursing Practice*. Vol. 22, No 5 (2008): 299-300.
- Tamayo, C. et S. Diamond. « Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.). » *Integrative Cancer Therapies*. Vol. 6, No 2 (2007): 146-157.
- Polyak, S.J., et autres. « Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin. » *Gastroenterology*. Vol. 132, No 5 (2007): 1925-1936.
- Bares, J.M., et autres. « Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C. » *Journal of Clinical Gastroenterology*. Vol. 42, No 8 (2008): 937-944.
- Itokawa, H., et autres. « Recent advances in the investigation of curcuminoids. » *Chinese Medicine*. Vol. 3 (2008): 11.
- Reyes-Gordillo, K., et autres. « Curcumin prevents and reverses cirrhosis induced by bile duct obstruction or CCl4 in rats: role of TGF-beta modulation and oxidative stress. » *Fundamental & Clinical Pharmacology*. Vol. 22, No 4 (2008): 417-427.
- Simbula, G., et autres. « Increased ROS generation and p53 activation in alpha-lipoic acid-induced apoptosis of hepatoma cells. » *Apoptosis*. Vol. 12, No 1 (2007): 113-123.
- Miccadelli, S., et autres. « Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells. » *Nutrition and Cancer*. Vol. 60, No 2 (2008): 276-283.
- Schütz, K., R. Carle et A. Schieber. « Taraxacum — a review on its phytochemical and pharmacological profile. » *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 107, No 3 (2006): 313-323.
- Lu, Y. et D. Chen. « Analysis of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*. » *Journal of Chromatography A*. Vol. 1216, No 11 (2009): 1980-1990.
- Doddi, S., et autres. « N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. » *Expert Opinion on Biological Therapy*. Vol. 8, No 12 (2008): 1955-1962.
- Mehmetçik, G., et autres. « Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. » *Experimental and Toxicologic Pathology*. Vol. 60, No 6 (2008): 475-480.
- Selvakumar, E., et autres. « Mitigation of oxidative stress in cyclophosphamide-challenged hepatic tissue by DL-alpha-lipoic acid. » *Molecular and Cellular Biochemistry*. Vol. 272, No 1-2 (2005): 179-185.
- Abdel-Zaher, A., et autres. « The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. » *Toxicology*. Vol. 243, No 3 (2008): 261-270.
- Terneus, M., et autres. « Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAME) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose. » *Toxicology*. Vol. 244, No 1 (2008): 25-34.
- Eminzade, S., F. Uraz et F. Izzettin. « Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. » *Nutrition & Metabolism*. Vol. 5 (2008): 18.
- Adhvaryu, M., N. Reddy et B. Vakharia. « Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. » *World Journal of Gastroenterology*. Vol. 14, No 30 (2008): 4753-4762.
- Duenschede, F., et autres. « Protection from hepatic ischemia/reperfusion injury and improvement of liver regeneration by alpha-lipoic acid. » *Shock*. Vol. 27, No 6 (2007): 644-651.
- Sener, G., et autres. « Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. » *Life Sciences*. Vol. 72, No 24 (2003): 2707-2718.
- Santiago, F., et autres. « Effect of N-acetylcysteine administration on intraoperative plasma levels of interleukin-4 and interleukin-10 in liver transplant recipients. » *Transplantation Proceedings*. Vol. 40, No 9 (2008): 2978-2980.
- Pan, S.Y., et autres. « Schisandra B from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice. » *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 60, No 3 (2008): 399-403.
- Baumgardner, J.N., et autres. « N-acetylcysteine attenuates progression of liver pathology in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. » *The Journal of Nutrition*. Vol. 138, No 10 (2008): 1872-1879.
- de Oliveira, C., et autres. « Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. » *Hepatology Research*. Vol. 38, No 2 (2008): 159-165.
- Park, K.G., et autres. « alpha-Lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways. » *Hepatology*. Vol. 48, No 5 (2008): 1477-1486.
- Loguercio, C., et autres. « The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. » *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 52, No 9 (2007): 2387-2395.
- Loo, W. M., Cheung et L. Chiu. « Fructus schisandrae (Wuweizi)-containing compound inhibits secretion of HBsAg and HBcAg in hepatocellular carcinoma cell line. » *Biomarkers in Pharmacotherapy*. Vol. 61, No 9 (2007): 606-610.
- Melhem, A., et autres. « Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial. » *Journal of Clinical Gastroenterology*. Vol. 39, No 8 (2005): 737-742.
- Yoonsangnoen, P., et autres. « Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice. » *World Journal of Gastroenterology*. Vol. 14, No 13 (2008): 2003-2009.



# Liver SAP

Science-based nutraceuticals and botanical extracts for liver detoxification

The liver is the largest glandular organ in the body, with numerous vital functions including glucose, fat, and protein metabolism; regulation of blood sugar levels; storage of vitamins; and digestion. It is also one of the major organs of detoxification, playing a key role in the neutralization of external substances such as drugs and alcohol, processing metabolic waste, and breaking down insulin and other hormones. The liver also has the unique property of being the only internal organ capable of regeneration. **Liver SAP** contains a blend of high-quality botanical extracts and nutraceuticals that support liver function, protect against hepatotoxicity, and encourage regrowth of damaged hepatocytes.

## ACTIVE INGREDIENTS

Each vegetable capsule contains:

Milk thistle ( <i>Silybum marianum</i> ), 80% silymarin.....	250 mg
Curcuminoids, (from 125 mg of Turmeric ( <i>Curcuma longa</i> ) root extract, 95% curcuminoids, providing curcumin I, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin) .....	118.75 mg
α-Lipoic acid .....	100 mg
Calcium D-glucarate .....	50 mg
Schizandra ( <i>Schizandra chinensis</i> ), 9% schizandrin .....	50 mg
Artichoke ( <i>Cynara scolymus</i> ), 5% cynarin .....	50 mg
Dandelion ( <i>Taraxacum officinale</i> ), 3% flavonoids.....	50 mg
L-Methionine .....	50 mg
N-Acetylcysteine .....	25 mg

This product is non-GMO.

**Contains no:** Gluten, soy, wheat, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, starch, sugar.

**Liver SAP** contains 90 or 180 capsules per bottle.

## DIRECTION FOR USE

**Adults:** Take 1 capsule twice daily with food or as directed by your healthcare practitioner. Hepatoprotectant/liver protectant agent function: Use for a minimum of 3 weeks to see beneficial effects. Consult a healthcare practitioner for use beyond 6 weeks.

## INDICATIONS

- **Liver SAP** is effective in the management of various liver pathologies including hepatitis B and C, inflammation, cirrhosis, fatty accumulation, and hepatocellular carcinoma, and protects against the toxic effects of alcohol and certain pharmaceutical agents.
- **Liver SAP** is effective in stimulating liver function and regeneration in detoxification protocols.
- Restoration of optimal liver function through the use of **Liver SAP** may positively affect digestion, skin quality, regulation of blood glucose and lipid levels, and hormone balance.

## EXTRACTION TO ENHANCE CONTENT

- The botanicals in **Liver SAP** are ethanol-extracted for standardized isolation of active constituents.
- **Liver SAP** is supplied in a vegetable capsule for easy digestion.

## PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for all **Liver SAP** lot numbers have been validated by a third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):  
adding nutraceutical research  
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5  
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

**Milk Thistle (*Silybum marianum*)**

Milk thistle is one of the best-studied medicinal plants for the treatment of liver disease and is approved by German Commission E Monographs in the management of inflammatory liver conditions such as hepatitis, cirrhosis, and fatty infiltration.<sup>[1]</sup> This herb and its extracts prevent liver destruction and stimulate the growth of new hepatocytes,<sup>[2]</sup> and are known to be safe and well-tolerated, even in long-term trials.<sup>[2]</sup> The main seed extract from this herb is silymarin, of which 60% is silybin (aka silybinin), a water-soluble flavonoid with antioxidant and antiproliferative properties,<sup>[3]</sup> and both silymarin and silybin inhibit lipid peroxidation in hepatocytes and microsomal membranes.<sup>[4]</sup>

**Turmeric (*Curcuma longa*)**

This bright yellow spice has a long history of use in Asian medicine for digestive, inflammatory, and hepatobiliary conditions.<sup>[5]</sup> An extensive body of research has established its anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer properties, much of which is due to the activity of curcuminoids, its main active constituents.<sup>[5]</sup> This herb has also been shown to prevent and reverse hepatic cirrhosis caused by bile duct obstruction.<sup>[6]</sup>

 **$\alpha$ -Lipoic Acid (ALA)**

ALA is a naturally occurring substance that acts as a cofactor in mitochondrial metabolism, and is most recognized for its potent antioxidant activity.<sup>[7]</sup> It has demonstrated therapeutic efficacy in various liver diseases including alcohol-induced damage, mushroom poisoning, metal intoxication, and biliary cirrhosis.<sup>[7]</sup>

**Globe Artichoke (*Cynara scolymus*)**

Globe artichoke has been used in folk medicine for liver conditions and more recently has received attention as an antioxidant due to its high polyphenolic content.<sup>[8]</sup>

**Dandelion (*Taraxacum officinale*)**

Therapeutic use of dandelion was first recorded in the 10th and 11th centuries by Arabian physicians in the treatment of liver and spleen ailments,<sup>[9]</sup> and the plant is valued today for its cholorectic, diuretic, antirheumatic, and anti-inflammatory properties.<sup>[9]</sup>

**Schizandra (*Schisandra chinensis*)**

Schizandra (aka *bei wu wei zi*) is an important traditional Chinese medicinal herb that has been used in Asia for thousands of years in the treatment of respiratory, urinary, and reproductive conditions, and more recently for hepatitis.<sup>[10]</sup>

***N*-Acetylcysteine (NAC)**

Supplementation with *N*-acetylcysteine (NAC) has been shown to increase levels of glutathione, an endogenous antioxidant that has a ubiquitous role in many of the body's defenses, and is effective in the treatment of many conditions characterized by oxidative stress.<sup>[11]</sup>

**CLINICAL APPLICATIONS IN LIVER HEALTH****Hepatotoxicity**

Alcohol is highly toxic to the liver, and abuse of this substance can lead to fatty accumulation, hepatitis, and cirrhosis. In a randomized double-blind study, liver cirrhosis patients supplemented with a silymarin extract of milk thistle had increased survival rate.<sup>[12]</sup> In addition, silybin protects against severe liver damage following poisoning by the mushroom *Amanita phalloides* (death cap) when administered within 48 h.<sup>[13]</sup> Oxidative stress is another major cause of hepatic damage; pretreatment of rats with an extract of *Cynara scolymus* was shown to be protective against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-mediated liver damage.<sup>[14]</sup>

**Pharmaceutical-Induced Hepatotoxicity**

The risk-benefit assessment of pharmaceutical agents often includes consideration of toxic effects to the liver. Liver damage is a known side effect of cyclophosphamide (CP), a drug used in chemotherapy and as an immunosuppressant in the treatment of autoimmune diseases.<sup>[15]</sup> Rats undergoing CP therapy for 10 weeks exhibited depressed antioxidant enzyme activity as well as depleted antioxidant status; these changes were not seen in animals that were pretreated intraperitoneally with  $\alpha$ -lipoic acid (ALA).<sup>[16]</sup> This nutrient, as well as *N*-acetylcysteine (NAC), have also been shown to protect against an acute oral dose of acetaminophen in animal models.<sup>[16, 17]</sup>

Tuberculosis (TB) is a deadly infectious disease that warrants the use of intensive treatment. The current first-line antituberculosis drugs rifampin, isoniazid, and pyrazinamide are associated with liver toxicity and hepatitis.<sup>[18]</sup> Supplementation with silymarin in a rat model,<sup>[16]</sup> and curcumin in a human trial,<sup>[19]</sup> significantly decreased TB drug-induced liver damage.

**Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury**

Ischemia/reperfusion injury (IRI) of the liver occurs primarily in extended surgical resection procedures in which large amounts of reactive oxygen species (ROS) are generated following ischemia, leading to subsequent inflammation, tissue damage, and cell death upon reperfusion.<sup>[20]</sup> Rats injected with  $\alpha$ -lipoic acid (ALA) prior to the induction of ischemia suffered less liver necrosis, and apoptosis-related cell death, and had higher levels of ATP in liver tissue and enhanced hepatic regeneration.<sup>[20]</sup> A similar study using *N*-acetylcysteine (NAC) yielded comparable results, with supplementation being associated with lower plasma-AST and ALT activities and mild elevations in liver glutathione status.<sup>[19]</sup>

An important application of this research is in organ transplantation, where IRI can lead to loss of even the healthiest of donor organs. In a prospective, randomized, double-blind clinical trial of 50 liver transplant recipients, 100 mg/kg NAC was administered to the intervention group at 5 min before reperfusion, at 10, 20, and 60 min after reperfusion, and at 1 h after completion of liver transplantation. Intraoperative levels of interleukin-4 and 10, two cytokines that dampen the inflammatory response, were measured. Significant increases in recipient IL4 plasma levels before and after reperfusion, and IL10 plasma values before reperfusion were seen, both of which correlated with protection against IRI.<sup>[21]</sup>

**Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a spectrum of liver diseases characterized by macrovesicular steatosis in the absence of significant alcohol ingestion.<sup>[22]</sup> This condition is strongly linked to obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome,<sup>[22-24]</sup> affecting an estimated 20% of adults in industrialized countries,<sup>[25]</sup> and accounting for the majority of liver pathologies in these regions.<sup>[22]</sup>

In a study of 85 NAFLD patients, silybin, a component of *Silybum marianum*, was conjugated with vitamin E and phospholipids to enhance its antioxidant activity. The formula was well-tolerated, and supplementation over 12 months resulted in significant reductions in liver steatosis scores as well as favorable shifts in liver enzymes, serum insulin levels, and liver fibrosis.<sup>[26]</sup>

Sterol regulatory binding protein-1c (SREBP-1c) is one of the major regulators of the expression of genes involved in hepatic triglyceride synthesis, and its activity is dictated by nutritional status; under fasting conditions, activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) reduces lipogenesis in the liver by suppressing SREBP-1c activity. Conversely, activation of liver X receptor (LXR) and specificity protein 1 (Sp1) increases SREBP-1c expression under insulin-stimulated conditions, and leads to hepatic lipogenesis.<sup>[24]</sup>  $\alpha$ -Lipoic acid (ALA) suppresses SREBP-1c activity through the activation of AMPK, inhibition of LXR and Sp1, and elicits an overall reduction in hepatic lipogenesis in insulin-resistant rats fed a high-fat diet.<sup>[24]</sup> Additionally, schisandrin B (Sch B), a constituent of *Schisandra chinensis*, has been shown to decrease hepatic total cholesterol and triglyceride levels and increase liver weight in hypercholesterolemic mice.<sup>[27]</sup>

Mild forms of NAFLD can be reversible, but in 10–20% of patients, initial steatosis is followed by inflammation, necrosis, apoptosis, and fibrosis,<sup>[23]</sup> a condition called non-alcoholic steatohepatitis (NASH) that can lead to liver failure, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.<sup>[21, 28]</sup> Oxidative stress has been proposed as the triggering factor for the progression of NAFLD to NASH, and antioxidant therapies have been investigated in the treatment of this disease. *N*-Acetylcysteine (NAC), a precursor to the antioxidant glutathione, was examined in a study of 20 patients also receiving metformin therapy. At a dose of 1.2 g/d NAC, significant decreases in liver steatosis and fibrosis were observed over a 12-month period.<sup>[22]</sup>

**HEPATITIS****Hepatitis B**

Approximately 300 million people worldwide are afflicted with chronic hepatitis B virus (HBV), with the highest incidence in African and Asian countries.<sup>[10]</sup> The virus resides in hepatocytes, inflicting hepatic injury and inflammation, and is a major cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.<sup>[9]</sup> Oral administration of KY88, a herbal blend containing *Schisandra chinensis*, to HBV-infected rats led to reductions in the secretion and gene expression of HBsAg and HBeAg.<sup>[28]</sup>

**Hepatitis C**

Hepatitis C virus (HCV) infects an estimated 170 million people around the world, resulting in roughly 500,000 deaths per year due to complications of end-stage liver disease including hepatocellular carcinoma,<sup>[30]</sup> and is the most frequent indication for liver transplants worldwide.<sup>[27]</sup> Current treatments are based on antiviral and anti-inflammatory drugs that have high rates of nonresponders, relapse following termination of treatment, and severe and frequent adverse.<sup>[27]</sup> Daily oral supplementation of 50 chronic HCV patients over a period of 20 weeks with a combination of seven antioxidants, including silymarin, schisandra, and  $\alpha$ -lipoic acid, was associated with improvements in liver enzymes, HCV RNA levels, histology, viral load, and quality of life.<sup>[27]</sup>

Inflammation in HCV is mediated by nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), which induces the release of inflammatory cytokines and chemokines.<sup>[31]</sup> A standardized silymarin extract administered to HCV patients resulted in inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF- $\kappa$ B signalling, and HCV infection in vivo.<sup>[31]</sup>

A number of studies have reported a positive relationship between serum iron markers — including serum ferritin — and HCV mortality, and this correlation is thought to be a reflection of the release of iron and ferritin from damaged hepatocytes.<sup>[4]</sup> Furthermore, excess iron is detrimental to the liver through the formation of reactive oxygen species (ROS), leading to fibrogenesis and inflammation of the liver tissue.<sup>[4]</sup> Studies in which iron depletion has been induced in HCV patients via phlebotomy have resulted in improvements in parameters of disease status, including liver histology and AST levels.<sup>[4]</sup> 37 subjects with chronic HCV were randomized to oral doses of 314, 628, and 942 mg l.i.d. milk thistle (standardized to 38.2% silybin) for 12 weeks. Significant reductions in serum ferritin were observed, with the greatest decreases occurring in patients with more advanced liver fibrosis and higher baseline values. Researchers also documented the formation of stable silybin-iron complexes, suggesting the chelation of iron in vivo as a possible mechanism of action.<sup>[4]</sup>

**Hepatocellular Carcinoma (Hepatoma)**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is highly malignant<sup>[29]</sup> and a major cause of cancer-related deaths.<sup>[27]</sup>  $\alpha$ -Lipoic acid (ALA) improves outcomes for cancer patients by increasing the activity of glutathione peroxidase and relieving oxidant stress, which has been implicated as a key perpetrator in the development and progression of cancer.<sup>[27]</sup> ALA has also been shown to have differential effects on tumour v. nontransformed cells; it is protective towards normal cells, such as neurons and hepatocytes, yet it triggers apoptosis in human cancer-cell lines.<sup>[27]</sup> Exposure of human HCC cells to ALA in vitro leads to an initial increase in ROS generation and DNA damage, activation of the p53 tumour suppressor protein and cell cycle arrest, and eventually, cancer-cell death.<sup>[27]</sup> *Cynara scolymus* has similar differential activity; it is hepatoprotective via its antioxidant activity, but has also been shown to induce apoptosis in human HCC line HepG2.<sup>[8]</sup>

Neovascularization, which enhances blood supply to support tumour growth, is a common characteristic of HCC.<sup>[32]</sup> Curcumin has received much attention for its anticarcinogenic activity, which is suggested to be due in part to its antiangiogenic effects.<sup>[28]</sup> This hypothesis was studied in vivo using a mouse model in which human HCC cells were implanted into the dorsal skin-fold chambers, and the animals were then fed daily oral doses of curcumin at 300 mg/kg. This study confirmed the antiangiogenic and antiproliferative effects of curcumin; along with previous research documenting its ability to suppress nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B)-mediated inflammation, this research provides a basis for both the direct and indirect anticarcinogenic activity of curcumin.<sup>[28]</sup>

**REFERENCES**

- Ross, S.M. "Milk thistle (*Silybum marianum*): an ancient botanical medicine for modern times." *Holistic Nursing Practice* Vol. 22, No. 5 (2008): 299-300.
- Tamayo, C. and S. Diamond. "Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn)." *Integrative Cancer Therapies* Vol. 6, No. 2 (2007): 146-151.
- Polyak, S.J., et al. "Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF- $\kappa$ B signaling, and HCV infection by standardized Silymarin." *Gastroenterology* Vol. 132, No. 5 (2007): 1925-1936.
- Bares, J.M., et al. "Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C." *Journal of Clinical Gastroenterology* Vol. 43, No. 8 (2009): 937-944.
- Itokawa, H., et al. "Recent advances in the investigation of curcuminoids." *Chinese Medicine* Vol. 3 (2008): 11.
- Reyes-Gordillo, K., et al. "Curcumin prevents and reverses cirrhosis induced by bile duct obstruction or CCl<sub>4</sub> in rats: role of TGF- $\beta$  modulation and oxidative stress." *Fundamental & Clinical Pharmacology* Vol. 22, No. 4 (2008): 417-427.
- Simbula, G., et al. "Increased ROS generation and p53 activation in  $\alpha$ -lipoic acid-induced apoptosis of hepatoma cells." *Apoptosis* Vol. 12, No. 1 (2007): 113-123.
- Miccadeo, S., et al. "Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells." *Nutrition and Cancer* Vol. 60, No. 2 (2008): 276-283.
- Schütz, K., R. Carle, and A. Schieber. "Taraxacum — a review on its phytochemical and pharmacological profile." *Journal of Ethnopharmacology* Vol. 107, No. 3 (2006): 319-323.
- Li, Y. and D. Chen. "Analysis of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*." *Journal of Chromatography A* Vol. 1216, No. 11 (2009): 1980-1990.
- Dodd, S., et al. "N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility." *Expert Opinion on Biological Therapy* Vol. 8, No. 12 (2008): 1955-1962.
- Mehmetçik, G., et al. "Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress." *Experimental and Toxicologic Pathology* Vol. 60, No. 6 (2008): 475-480.
- Selvakumar, E., et al. "Mitigation of oxidative stress in cyclophosphamide-challenged hepatic tissue by DL- $\alpha$ -lipoic acid." *Molecular and Cellular Biochemistry* Vol. 272, No. 1-2 (2005): 159-165.
- Abdel-Zaher, A., et al. "The potential protective role of  $\alpha$ -lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage." *Toxicology* Vol. 243, No. 3 (2008): 261-270.
- Tereus, M., et al. "Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAMe) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose." *Toxicology* Vol. 244, No. 1 (2008): 25-34.
- Eminzade, S., F. Uraz, and F. Tzetzini. "Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals." *Nutrition & Metabolism* Vol. 5 (2008): 18.
- Adhwaya, M., N. Reddy, and B. Vakharia. "Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach." *World Journal of Gastroenterology* Vol. 14, No. 30 (2008): 4753-4762.
- Duetschschiede, F., et al. "Protection from hepatic ischemia/reperfusion injury and improvement of liver regeneration by  $\alpha$ -lipoic acid." *Shock* Vol. 27, No. 6 (2007): 644-651.
- Senes, G., et al. "Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion." *Life Sciences* Vol. 72, No. 24 (2003): 2707-2718.
- Santiago, F., et al. "Effect of N-acetylcysteine administration on intraoperative plasma levels of interleukin-4 and interleukin-10 in liver transplant recipients." *Transplantation Proceedings* Vol. 40, No. 9 (2008): 2978-2980.
- Pan, S.Y., et al. "Schisandrin B from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolemic mice." *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 60, No. 3 (2008): 399-403.
- Baumgardner, J.M., et al. "N-acetylcysteine attenuates progression of liver pathology in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis." *The Journal of Nutrition* Vol. 138, No. 10 (2008): 1872-1879.
- de Oliveira, C., et al. "Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis." *Hepatology Research* Vol. 38, No. 2 (2008): 159-165.
- Park, K.G., et al. "Lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways." *Hepatology* Vol. 48, No. 5 (2008): 1477-1486.
- Logaric, C., et al. "The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study." *Digestive Diseases and Sciences* Vol. 52, No. 9 (2007): 2387-2395.
- Loo, W., M. Cheung, and L. Chow. "Fructus *Schisandra* (Wuweizi)-containing compound inhibits secretion of HBsAg and HBeAg in hepatocellular carcinoma cell line." *BioMedicine & Pharmacotherapy* Vol. 61, No. 9 (2007): 606-610.
- Melhem, A., et al. "Treatment of chronic hepatitis C virus infection with antioxidants: results of a phase I clinical trial." *Journal of Clinical Gastroenterology* Vol. 39, No. 8 (2005): 737-742.
- Yusufoglu, P., et al. "Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice." *World Journal of Gastroenterology* Vol. 14, No. 13 (2008): 2003-2009.