

En résumé :

Lactobacillus fermentum (ME-3®)

- Régule les lipides sanguins (triglycérides et cholestérol) et les niveaux de sucre dans le sang
- Réduit l'inflammation du foie
- Stimule la production de glutathion
- Effet probiotique - réduit la perméabilité intestinale

Choline

- Transport des lipides hors du foie
- Stimule l'excrétion de la bile

Silymarine (Chardon Marie)

- Diminue la fibrose et la stéatose
- Favorise la régénération du foie
- Diminue l'insulinorésistance

Berbérine

- Effet hypolipidémiant
- Effet hypoglycémiant
- Inhibe l'inflammation et l'oxydation hépatique

Glucoraphanin (brocolis)

- Active la voie Nrf2 (effet antioxydant indirect)
- Préserve la fonction mitochondriale
- Augmente la β -oxydation hépatique

A conseiller dans les cas suivants :

- Maladie du NASH
- Détoxification/santé du foie
- Prévention et traitement des troubles métaboliques
- Problèmes cardio-vasculaires

Les + du Choliclean :

- Formule unique basée sur des études scientifiques
- Synergie de 5 ingrédients bio-actifs et hautement concentrés
- Ingrédients brevetés garantissant une qualité et une biodisponibilité optimale

Fiche Technique Choliclean

• INGREDIENTS ACTIFS

Berberine HCl, bitartrate de choline (VitaCholine™), extrait sec de Chardon Marie (Silybum Marianum), extrait sec de brocoli (Broccoraphanin®), Lactobacillus fermentum (ME-3®)

• INFORMATIONS NUTRITIONNELLES

3 gélules apportent :

- Extrait sec de chardon marie : 300 mg
Dont Silymarin : 240 mg
- Extrait de brocoli (Broccoraphanin®) : 150 mg
Dont Glucoraphanin : 15 mg
- Berberine Hcl : 500 mg
- Bitartrate de Choline (VitaCholine™) : 400 mg
Dont choline : 164.52 mg
- Lactobacillus Fermentum ME-3® : 85 mg
Souche breveté- Lactobacillus Fermentum ME-3

• **PRESENTATION :** Boîtes de 90 gélules (cure d'un mois)

• **CONSEILS D'UTILISATION :** 3 gélules par jour

• PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Pour les personnes en hypothyroïdie ou ayant un traitement de la thyroïde, consultez votre médecin.

Bibliographie :

1. Ping Chen, Yusheng Li, and Li Xiao. Berberine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by decreasing the liver lipid content via reversing the abnormal expression of MTP and LDLR. *Exp Ther Med.* 2021 Oct ; 22(4) : 1109. Published online 2021 Aug 3. doi: 10.3892/etm.2021.10543
2. Liang Xu, Naoto Nagata, and Tsuguhito Ota. Impact of Glucoraphanin-Mediated Activation of Nrf2 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Mitochondrial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec; 20(23): 5920. Published online 2019 Nov 25. doi: 10.3390/ijms20235920
3. Gabriel P. Bacil, Bruno Cogliati, Daniel R. Cardoso, Luis Fernando Barbisan and Guilherme R. Romualdo. Are isothiocyanates and polyphenols from Brassicaceae vegetables emerging as preventive/therapeutic strategies for NAFLD? The landscape of recent preclinical findings. *Food & Function, Issue 16.* 2022.
4. Huiyuan Yu et al. Lipid accumulation-induced hepatocyte senescence regulates the activation of hepatic stellate cells through the Nrf2-antioxidant response element pathway. *Experimental Cell Research* 405 (2021) 112689
5. Liang Xu, Naoto Nagata and Tsuguhito Ota. Impact of Glucoraphanin-Mediated Activation of Nrf2 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Mitochondrial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences* (2019)
6. Kaili Du, Yuxin Fan & Dan Li. Sulforaphane ameliorates lipid profile in rodents: an updated systematic review and meta analysis. *Scientific reports* (2021) 11 : 7804.
7. Guilbaud A et al. The Effect of Lactobacillus fermentum ME-3 Treatment on Glycation and Diabetes Complications. *Research article. Mol. Nutr. Food Res.* 2020, 1901018. DOI: 10.1002/mnfr.201901018
8. Koperska et al. Berberine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Review. *Nutrients* 2022, 14(17), 3459; <https://doi.org/10.3390/nu14173459>
9. Scott L. Friedman1, Brent A. Neuschwander-Tetri, Mary Rinella, and Arun J. Sanyal. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018 July ; 24(7): 908–922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9.
10. Jiaming Zhou, Qixian Zheng, and Zhi Chen. The Nrf2 Pathway in Liver Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 826204. Published online 2022 Feb 10. doi: 10.3389/fcell.2022.826204
11. Masahiro Kikuchi, Yusuke Ushida, Hirokazu Shiozawa, Rumiko Umeda, Kota Tsuruya, Yudai Aoki, Hiroyuki Suganuma, and Yasuhiro Nishizaki. Sulforaphane-rich broccoli sprout extract improves hepatic abnormalities in male subjects. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 21; 21(43): 12457–12467. Published online 2015 Nov 21. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12457
12. Fabbriini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51:679–689. doi: 10.1002/hep.23280.
13. Liu R, Wu K, Li Y, Sun R, Li X. Human antigen R: A potential therapeutic target for liver diseases. *Pharmacol Res.* 2020;155(104684) doi: 10.1016/j.phrs.2020.104684.



CODE NUT : NUT_PL_AS 4100/20
CNK : 4728-812



Choliclean

Complément alimentaire à base d'extraits de plantes de brocoli, de chardon marie, de berbérine, de choline, et des bactéries vivantes

Association synergique de 5 ingrédients bio-actifs pour lutter contre la maladie du foie gras

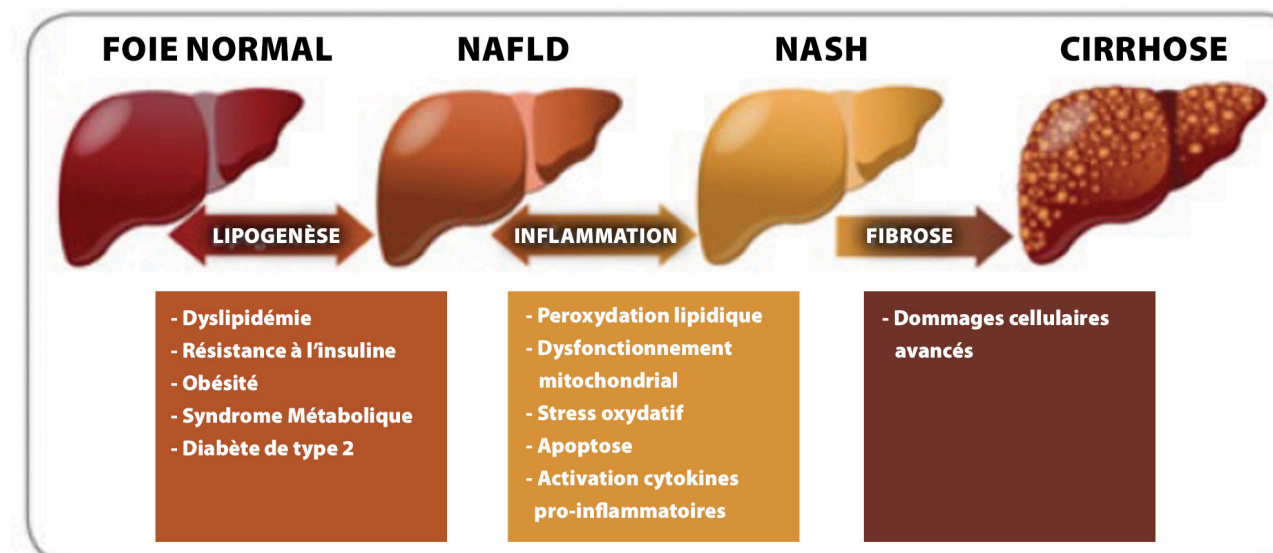
Origine et vertus reconnues :

La stéatose non alcoolique (NAFLD) se caractérise par une accumulation anormale des triglycérides dans au moins 5% des hépatocytes. Elle est fortement liée aux épidémies d'obésité, de diabète et au syndrome métabolique.

Elle ne présente pas de signes cliniques apparents. Pour poser son diagnostic, il faut exclure la consommation excessive d'alcool et se baser sur des marqueurs biologiques (obésité, triglycérides, HDL, tension artérielle, glycémie à jeun...). L'échographie hépatique est le dépistage le plus accessible.

La stéatose hépatique non alcoolique (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)) comprend un spectre de lésions hépatiques allant de la simple stéatose à la stéatohépatite non alcoolique (Non-Alcoholic Steato Hepatitis (NASH)), à la fibrose et rarement, à la progression vers la cirrhose.

L'accumulation de triglycérides dans le foie (NAFLD) peut s'aggraver, si elle n'est pas prise en charge, en stéatose hépatite non alcoolique (NASH) qui à son tour peut évoluer vers la fibrose, la cirrhose et le cancer du foie. La NAFLD évolue vers le NASH dans 12 à 40% des cas. Un dépistage et une prise en charge précoce est donc indispensable pour éviter cette évolution. La NAFLD concerne malheureusement plus 30% de la population mondiale.



Progression de la NAFLD. NAFLD peut évoluer en NASH et potentiellement en cirrhose. Chaque stade est défini par des facteurs de risque spécifiques et/ou des mécanismes pathologiques. La NAFLD et le NASH sont tous les deux considérés comme réversibles.



Le schéma ci-dessous explique les facteurs de risque et développement de la NAFLD. Une origine plurifactorielle conduit aux dysfonctionnements métaboliques de la NAFLD : surconsommation alimentaire, sédentarité, excès de fructose et de sucres ajoutés, obésité, diabète de type 2, insulino-résistance...

1. SURALIMENTATION - SÉDENTARITÉ

- Le taux sanguin des lipides et des sucres est élevé à cause d'un mode de vie énergétique déséquilibré et les tissus adipeux blancs augmentent
- Les acides gras sont transportés du sang vers les hépatocytes
- Les hépatocytes sont responsables de la transformation des sucres en excès vers les acides gras. S'installe une insulino-résistance

2. STEATOSE :

Les matières grasses commencent à s'accumuler dans les hépatocytes. Les hépatocytes sains ont deux options :

- Bêta-oxydation mitochondriale : dégradation des acides gras pour produire de l'énergie
- Re-estérification en lipides : transformation des acides gras en lipides
- En raison du niveau élevé d'acides gras libres dans les hépatocytes, le transport des VLDL et les voies de la bêta-oxydation mitochondriale sont dépassées.

3. NASH :

Les hépatocytes sont intoxiqués, meurent et sont transformés en tissus conjonctifs

- Lorsque l'élimination des acides gras par bêta-oxydation ou la formation de triglycérides est dépassée, les acides gras peuvent contribuer à la formation d'espèces lipotoxiques qui conduisent au stress oxydant.
- L'accumulation des triglycérides intra hépatocytaires engendre un dysfonctionnement mitochondrial entraînant une baisse de leur capacité à oxyder les lipides, une baisse de production d'ATP ainsi qu'une augmentation de la production d'espèces radicalaires et la production de cytokines pro-inflammatoires.

4. L'augmentation des niveaux d'inflammation du foie déclenche la cirrhose du foie et compromet les fonctions hépatiques.

La prise en charge de la NAFLD et de la NASH passe donc par des mesures diététiques et d'hygiène ainsi que par une complémentation nutritionnelle adaptée qui, ensemble, vont lutter contre le surplus d'acides gras libres et lutter contre leurs stockages dans le foie qui provoquent des dommages mitochondriaux et un stress oxydatif inflammatoire.

Prise en charge du NASH par la phyto-micronutrition

Sur base de nombreuses publications scientifiques, les Laboratoires Fenioux ont scrupuleusement sélectionné 5 ingrédients pertinents et adaptés pour une prise en charge de la maladie du NASH.

1. Lactobacillus fermentum (ME-3®)

Découvert il y a 20 ans par des scientifiques de l'université de Tartu en Estonie, la souche lactobacillus fermentum (ME-3®) présente d'excellentes différentes propriétés et est validée scientifiquement par de nombreuses études. La viabilité de la souche dans le tractus digestif a été testée et elle a une bonne capacité de survivre dans l'environnement gastro-intestinal. Les études ont également montré une très bonne tolérance de la bactérie par l'homme.

- Le ME-3® régule les profils lipidiques plasmatiques : elle réduit les taux sanguins du LDL et des triglycérides tout en augmentant le HDL.
- Le lactobacillus fermentum ME-3® a des propriétés antioxydantes (réduction de la peroxydation lipidique et du ratio GSSG/GSH : intervient dans le métabolisme du glutathion constituant essentiel de l'enzyme antioxydante GPx et favorise le recyclage du glutathion oxydé.)
- Il réduit l'inflammation et les dommages du foie : une diminution des cytokines pro-inflammatoires (TNFα) et de l'ALAT (marqueur que le foie est endommagé) a été observée.
- Le traitement au ME-3® réduit la glycation.
- Il a des effets sur la production et la sensibilité à l'insuline : ME-3® augmente la production de butyrate dans l'intestin et augmente aussi l'expression du récepteur butyrate Ffar2. Ce récepteur augmente la production de GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) ce qui entraîne une augmentation de la production d'insuline.
- ME-3® régule le métabolisme des sucres : le pic de glucose observé immédiatement après l'absorption du glucose est réduit.
- Enfin, il réduit la perméabilité de l'épithélium intestinal, a un effet probiotique et anti-microbien intestinal

L'ensemble des multiples effets bénéfiques (amélioration du métabolisme glucidique, réduction de la glycation, stimulation des défenses antioxydantes, réduction de l'inflammation du foie et des dommages au foie) donne une place essentielle à la souche lactobacillus fermentum (ME-3®) dans la prévention et la prise en charge de la NAFLD.

2. Choline

La choline est un nutriment essentiel qui peut être synthétisé par l'organisme mais cette synthèse est insuffisante, c'est pourquoi un apport alimentaire est indispensable pour couvrir nos besoins nutritionnels.

La choline a des fonctions importantes fortement liées au métabolisme lipidique et notamment pour la synthèse des phospholipides. Un rôle particulièrement important de la choline dans le foie est la phosphatidylcholine, qui est nécessaire pour le conditionnement et l'exportation des triglycérides dans les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et pour la solubilisation des sels biliaires pour la sécrétion. La sécrétion aberrante de triglycérides médiée par les VLDL est un mécanisme central de la stéatose hépatique.

La choline a une fonction de transport important dans le métabolisme des graisses : en tant que composant de la VLDL (Very Low Density Lipoproteins), elle a pour mission de solubiliser les sels biliaires et de transporter les graisses et le cholestérol du foie vers d'autres tissus du corps où ces substances sont nécessaires. En cas d'un manque de choline, les graisses s'accumulent donc dans le foie. En cas de carence avérée, on observe une synthèse anormale des triglycérides, une altération de la sécrétion des VLDL, un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydant.

Une carence en choline a donc des effets dévastateurs sur le foie et augmente le risque de souffrir d'une maladie du foie, en raison de l'accumulation des graisses dans cet organe.

Chez les patients souffrants d'une stéatose, la gravité de cette maladie est amplifiée par un manque de choline. Couvrir les besoins en choline pour un fonctionnement optimal du foie et une bonne exportation des VLDL apparaît donc comme essentiel dans le cas de stéatose.

3. Extrait sec de brocoli (Broccoraphanin®)

Cholicean contient également un extrait de brocoli breveté (Broccoraphanin®). Le brocoli contient des molécules dont la glucoraphanin qui est transformé par myrosinase (enzyme produite par le microbiote intestinal) en sulphoraphane. Broccoraphanin® est un actif issu de semences de brocolis cultivées qui contient des hautes concentrations en sulphoraphane, un composé aux nombreux effets bénéfiques sur la santé et qui fait l'objet de nombreuses publications scientifiques.

La grande particularité du sulphoraphane s'explique par son mode d'action en tant qu'antioxydant. En effet, il est le meilleur activateur du NRF2, c'est la tout son intérêt. NRF2 est un facteur de transcription qui régule le système anti-oxydant. Une fois qu'il est activé, toutes une série de cellules, d'enzymes (ex superoxide dismutase, catalase glutathion peroxydase...) sont activés pour capturer et neutraliser les oxydants de manière efficace.

Le sulforaphane est donc un antioxydant indirect, qui ne neutralise pas lui-même des radicaux libres, mais il active une gène particulière : le NRF2, qui à son tour active une batterie de composants cellulaires antioxydants.

Des études ont montré que l'activation de l'expression de Nrf2 et l'inactivation de Keap 1, protège contre l'obésité. On observe, en effet, une diminution du gain de poids corporel et une augmentation de la dépense énergétique impliquant une amélioration de la fonction mitochondriale.

De plus, le glucoraphanin réduit la lipogenèse hépatique et la peroxydation lipidique, mais a augmenté la β-oxydation hépatique, entraînant une atténuation de la NAFLD liée à l'obésité.

Par conséquent, en augmentant la dépense énergétique, en limitant l'inflammation chronique et en modulant le stress redox, la glucoraphanin peut atténuer l'obésité, la résistance à l'insuline et la NAFLD.

De plus, la fonction Nrf2 serait altérée dans les troubles liés aux mitochondries, alors que l'activation de Nrf2 a des effets bénéfiques. Des études rapportent que le sulforaphane améliore la fonction bioénergétique mitochondriale et protège des cellules β pancréatiques induit par le cholestérol, permettant le contrôle de l'hyperglycémie.

Par conséquent, l'induction de Nrf2 par le sulforaphane, ou son précurseur la glucoraphanin, préserve la fonction mitochondriale et contrôle le taux de stress oxydant, ce qui montre son effet positif pour prévenir la NAFLD et peut protéger contre le développement du NASH.

4. Silymarine (chardon marie)

Riche en flavonoïdes antioxydants, la silymarine, extrait du chardon marie, exerce une activité antioxydante. Elle réduit également l'inflammation en freinant la formation des leucotriènes LT4 dans les cellules de Kupffer.

La silymarine agit tant pour le NAFLD que pour le NASH. Elle est en effet capable d'inverser la pathologie de NAFLD. Dans le cas de NASH, elle permet de stimuler la capacité de régénération du foie et de diminuer la fibrogène, en augmentant la synthèse d'enzymes de réparation et en inhibant les gènes inducteurs de fibrose et de stéatose. De plus, l'action de la silymarine permettrait d'accélérer la régénération des tissus abimés du foie et favorise l'excrétion biliaire. Enfin, elle diminue l'insulino-résistance.

Pour la stéatose et le NASH, plusieurs études montrent que des apports de silymarine (188 mg/j) pendant plusieurs mois, associés à de la choline et à de la vitamine E, normalisent les transaminases, réduisent les γ-GT, améliorent la résistance à l'insuline et font reculer la stéatose.

Pour ces raisons, la silymarine est tout à fait indiqué dans le traitement de la NAFLD.

5. Berbérine

Les personnes atteintes de NAFLD présentent un profil lipidique athérogène avec des taux élevés de TG et de LDL et d'une faible concentration de HDL. L'effet positif de la BBR sur la NAFLD est une régulation directe du métabolisme des lipides dans le foie.

Son mécanisme hypocholestérolémiant est différent de celui des statines. La berbérine inhibe la transcription du PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9). Cet enzyme se fixe et dégrade les récepteurs du LDL-cholestérol diminuant indirectement ainsi le LDL dans le sang. La BBR favorise également la réduction des taux des triglycérides.

De plus, la berbérine aide à l'excrétion du cholestérol du foie vers la bile, et par conséquent, les lipides sanguins sont diminués. Aussi, elle abaisse le taux de cholestérol sanguin en minimisant l'absorption du cholestérol et sa sécrétion dans les entérocytes. Il régule le métabolisme des lipides dans le foie en réduisant la synthèse des lipides et en provoquant la β-oxydation des acides gras car il active l'enzyme centrale du métabolisme énergétique (l'AMPK).

La berbérine a également des effets hypoglycémiantes en augmentant la sécrétion d'insuline ainsi que l'expression des récepteurs à l'insuline. La berbérine augmente également la quantité de GLUT4 (protéine transporteur de glucose) ce qui accélère l'ingestion du glucose, et par conséquence, réduit la concentration de glucose dans le sang. De plus, la BBR inhibe l'absorption intestinal du glucose.

En résumé, selon plusieurs méta analyse, la berbérine améliore le contrôle de la glycémie, l'accumulation des lipides dans le foie, ce qui améliore donc la stéatose hépatique. La berbérine inhibe également l'inflammation du foie et le stress oxydatif.

L'extrait de berbérine dans la formule Cholicean est un extrait sec de berberis aristata qui contient 97% de chlorhydrate de berbérine.

