Nerve Support SAP

Formulation scientifique pour la santé nerveuse

Les nerfs périphériques constituent un réseau complexe qui relie le cerveau et la moelle épinière aux muscles, à la peau et aux organes internes. Des lésions diffuses des fibres nerveuses périphériques entraînent une neuropathie périphérique et le diabète est la cause la plus fréquente de neuropathie périphérique douloureuse. Les symptômes de la neuropathie périphérique sont débilitants et affectent considérablement la qualité de vie et altèrent le fonctionnement physique et psychologique. De plus, les mitochondries sont sujettes à d'importants dommages oxydatifs, résultant de carences en nutriments et de toxines environnementales. Le dysfonctionnement mitochondrial a été impliqué dans le diabète et les troubles neurologiques.

Nerve Support SAP est une formulation synergique visant à soutenir une fonction nerveuse saine. **Nerve Support SAP** contient une combinaison d'ingrédients actifs de haute qualité, à savoir la benfotiamine, la N-acétyl-l-carnitine, l'acide R-alpha-lipoïque, la méthylcobalamine et la vitamine B6 (pyridoxal 5-phosphate) pour un soutien nerveux optimal. **Nerve Support SAP** contribue à améliorer la fonction nerveuse périphérique globale. **Nerve Support SAP** aide à améliorer les symptômes associés à la neuropathie diabétique périphérique et aide à améliorer les anomalies mitochondriales.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale contient :

Chlorhydrate d'acétyl-L-carnitine	500 mg
Benfotiamine (fournissant 85,5 mg de vitamine B_1)	150 mg
Acide *R-alpha*-lipoïque	100 mg
Vitamine B_{12} (méthylcobalamine)	333 mcg
Vitamine B_6 (pyridoxal-5'-phosphate)	16,67 mg

Autres ingrédients : Stéarate de magnésium végétal et dioxyde de silicium dans une capsule composée de gomme de glucide végétale et d'eau purifiée.

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

Ce produit est sans OGM et végétalien.

Nerve Support SAP contient 90 gélules par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : Prendre 1 capsule trois fois par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. Consulter un praticien de soins de santé pour tout usage au-delà de six mois.

INDICATIONS

- **Nerve Support SAP** contribue à améliorer la fonction nerveuse périphérique globale.
- **Nerve Support SAP** peut aider à améliorer les symptômes associés à la neuropathie diabétique périphérique.
- **Nerve Support SAP** peut aider à améliorer les anomalies mitochondriales.
- **Nerve Support SAP** peut aider à améliorer le dysfonctionnement mitochondrial dû au stress oxydatif.

PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consulter un praticien de soins de santé avant d'utiliser si vous êtes enceinte ou allaitez ; si vous souffrez d'une maladie du foie, d'une maladie rénale, ou d'un trouble épileptique ; ou si vous faites du diabète. Consulter un praticien de soins de santé si les symptômes persistent ou s'aggravent.

PURETÉ, PROPRETÉ ET STABILITÉ

Tous les ingrédients listés pour chaque numéro de lot **NERVE SUPPORT SAP** ont été testés par un accrédité ISO 17025 laboratoire tiers pour l'identité, la puissance et la pureté

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

NFH®

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

À l'usage exclusif des professionnels de la santé.

Monographie de recherche

NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Le cerveau et la moelle épinière sont connectés aux muscles, à la peau et aux organes internes par un réseau complexe composé de nerfs périphériques. Les lésions diffuses des fibres nerveuses périphériques sont une caractéristique typique de la neuropathie périphérique. Le diabète reste la cause la plus fréquente de neuropathie périphérique, et 30 à 90% des patients diabétiques souffrent de neuropathie périphérique diabétique douloureuse (DPN), avec la prévalence la plus élevée chez les femmes diabétiques. [1, 2] Les symptômes sont souvent débilitants, notamment des sensations de brûlure, de picotements, de choc électrique qui affectent négativement la qualité de vie et altèrent le fonctionnement physique et psychologique, entraînant de l'anxiété et des troubles du sommeil. Le facteur de déclenchement précis de la DPN reste insaisissable, mais une instabilité glycémique accrue telle que la «névrite à insuline», entraînant un shunt épineurial, une réduction de la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques, une augmentation du flux sanguin thalamique et un dysfonctionnement autonome ont été associées à la DPN. [3]

STRESS OXYDATIF ET LÉSIONS MITOCHONDRIALES DANS LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

Les carences en nutriments, les toxines environnementales et les dommages oxydatifs affectent le fonctionnement normal des mitochondries, souvent appelées la «centrale électrique de la cellule», qui sont des organites cellulaires complexes cruciales pour la survie et la mort des cellules. La chaîne respiratoire mitochondriale est également une source puissante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), principalement le radical superoxyde et le peroxyde d'hydrogène. En particulier, l'ADN mitochondrial (ADNmt) est extrêmement sensible aux dommages ROS en raison de sa proximité avec la région de production de ROS [4, 5] Les mitochondries deviennent donc à la fois les sources et les cibles importantes des dommages oxydatifs. [4, 5]

DYSFONCTION MITOCHONDRIE EN NEURODÉGÉNÉRATION

Le dysfonctionnement mitochondrial a été impliqué dans le diabète et les troubles neurologiques. [6] La forte relation entre le dysfonctionnement mitochondrial et la neurodégénérescence s'explique par le fait que le cerveau utilise 70% d'ATP. [7] Dans les cellules neuronales, les mitochondries s'accumulent principalement sur des sites exigeants en énergie tels que les terminaux présynaptiques, les nœuds de Ranvier et les cônes et branches de croissance active. [6]

NUTRACEUTIQUES POUR LE SOUTIEN NERVEUX :

BÉNFOTIAMINE

La benfotiamine est un précurseur liposoluble de la thiamine avec une meilleure biodisponibilité que la thiamine et est connue pour atténuer la gravité des complications diabétiques telles que la neuropathie, la néphropathie et la rétinopathie. [3, 8] Dans le cas du diabète, la benfotiamine bloque trois des principales voies moléculaires menant à des dommages hyperglycémiques en augmentant l'activité de la transcétolase, une enzyme clé dans le métabolisme du glucose. [8] Il a été démontré que la benfotiamine prévient les augmentations de l'UDP-N acétylglucosamine (UDP-GlcNAc) et améliore l'activité de la voie de l'hexosamine, inhibant ainsi la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE). [8] La benfotiamine est absorbée par diffusion passive à travers la muqueuse intestinale et est rapidement convertie en thiamine biologiquement active. Dans des modèles animaux expérimentaux, il a été démontré que la benfotiamine améliore la dysfonction contractile des cardiomyocytes, réduit la douleur neuropathique et améliore la guérison post-ischémique. De plus, il a été démontré que la benfotiamine réduit le stress oxydatif dans un mécanisme sans rapport avec sa propriété anti-AGE. [3, 8]

Dans une étude pilote à double insu, randomisée et contrôlée par placebo, 40 sujets atteints de polyneuropathie diabétique ont reçu deux comprimés de 50 mg de benfotiamine quatre fois par jour (dose quotidienne totale de 400 mg) ou un placebo pendant 3 semaines. La supplémentation en benfotiamine a considérablement amélioré le score de neuropathie avec une diminution de la douleur par rapport au placebo. [9] Dans une autre étude portant sur l'effet de la benfotiamine en association avec d'autres vitamines B (400 mg de benfotiamine et 2000 µg de cyanocobalamine pendant trois semaines) chez 45 patients atteints de polyneuropathie périphérique douloureuse, un soulagement profond de la douleur neuropathique et une amélioration des seuils de perception des vibrations ont été observés par rapport à le traitement conventionnel à la vitamine B. [10] Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études cliniques examinant les effets de la benfotiamine dans le traitement de la DPN. [11, 12]

N-ACÉTYL-*L*-CARNITINE :

L'acétylcarnitine (ALC) est un dérivé de la *L*-carnitine qui est un acide aminé conditionnellement essentiel crucial pour le transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale interne pour le processus de bêta-oxydation. L'ALC est mieux absorbé et transporté plus efficacement que la *L*-carnitine. [13]

Il a été suggéré que l'ALC favorise la guérison des neurones endommagés. En particulier, dans une étude sur un modèle animal, la supplémentation en ALC a induit la repousse des cellules nerveuses chez les animaux qui ont subi une division nerveuse suivie d'une réparation nerveuse. [14] La supplémentation en carnitine a été suggérée pour améliorer le transport endommagé et rétrograde dans les cellules nerveuses habituellement observé dans le cas de la DPN. [15] Il a également été constaté que l'ALC régulait à la hausse le récepteur métabotropique du glutamate mGlu2 qui induit une analgésie dans certaines parties du cerveau. [16]

La supplémentation en ALC inverse de manière significative le déclin lié à l'âge du potentiel de membrane mitochondriale. [13] La supplémentation en ALC peut améliorer la désintégration mitochondriale oxydative, un contributeur majeur au vieillissement. Il a été rapporté que l'administration concomitante d'ALC et d'ALA améliore les anomalies mitochondriales. [17]

Dans une étude clinique multicentrique à long terme, une supplémentation en ALC de 2000 mg / jour pendant 12 mois a considérablement amélioré les paramètres neurophysiologiques dans la réduction de la douleur associée à la neuropathie diabétique par rapport au placebo et a été bien tolérée [18] Une méta-analyse d'études cliniques comparant l'efficacité et l'innocuité de l'ALC pour le traitement des patients souffrant de douleur neuropathique périphérique a montré que l'ALC a un effet modéré sur la réduction de la douleur chez les patients PNP avec une tolérance acceptable. [19]

ACIDE *R-ALPHA*-LIPOIQUE :

L'acide alpha-lipoïque (ALA) est un disulfure endogène synthétisé de novo dans les mitochondries. Outre son rôle bien établi dans le métabolisme énergétique mitochondrial et ses effets antioxydants, diverses études ont montré que l'ALA exerce également d'autres effets bénéfiques, notamment l'atténuation de la désintégration mitochondriale au cours du vieillissement et l'effet anti-tumoral ciblé sur les mitochondries. [20] L'absorption maximale et les niveaux de concentration plasmatique sont environ 50% plus élevés pour l'isomère R (naturellement synthétisé et utilisé dans les systèmes biologiques) par rapport à l'isomère S de l'ALA. [21] L'ALA est également largement recommandée pour le traitement de la neuropathie diabétique. [22] Le traitement ALA pendant 24 h a amélioré la sensibilité à l'insuline, restauré les niveaux d'expression des complexes mitochondriaux OXPHOS et augmenté la production d'ATP intracellulaire dans un modèle de cellules de stress du réticulum endoplasmique. [22] En outre, l'ALA a amélioré la capacité de β-oxydation des mitochondries et réduit le dysfonctionnement mitochondrial induit par l'oligomycine. [23]

Dans une méta-analyse de quatre essais contrôlés par placebo, il a été constaté que l'administration de 600 mg / jour d'ALA pendant 3 semaines entraînait une amélioration cliniquement significative des symptômes de la DPN. [21, 24]

VITAMINE B12 (MÉTHYLCOBALAMINE)

La méthylcobalamine agit comme un cofacteur dans la synthèse de la myéline; synthèse de neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline et la méthylation du sous-produit toxique homocystéine, connu pour affecter négativement les neurones. [25] La méthylcobalamine est donc très cruciale pour le maintien d'un système nerveux sain et toute carence affecte généralement le cerveau, la moelle épinière, le système nerveux périphérique et optique. [26, 27] Un apport adéquat est nécessaire pour favoriser les réflexes normaux, le sens des vibrations, la fonction des motoneurones et améliorer la sensibilité à la douleur. [26, 27] La supplémentation en méthylcobalamine confère un effet équilibrant sur les systèmes nerveux sympathique et parasympathique et régule la variabilité de la fréquence cardiaque. [28] L'hyperméthylation dans le système nerveux central peut contribuer à la neuropathie liée à une carence en vitamine B12, en particulier à la neuropathie diabétique. [29] Il a été suggéré que la méthylcobalamine favorise la régénération nerveuse et axonale lésée et annule la neurotoxicité induite par le glutamate. [29] Dans une étude clinique observationnelle ouverte à bras unique, les patients qui ont reçu une dose fixe d'association de 75 ou 150 mg de prégabaline à libération prolongée associée à 1500 µg de méthylcobalamine à libération immédiate ont présenté des réductions significatives de la douleur neuropathique ainsi qu'une amélioration substantielle des symptômes associés à la neuropathie. [30]

VITAMINE B6

La vitamine B6 est une vitamine hautement soluble dans l'eau qui est nécessaire au bon fonctionnement de plus de 140 enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés, des acides gras et de l'homocystéine, ainsi que dans la dégradation du glycogène, la synthèse de l'ADN / ARN, l'expression des gènes et la formation de l'hémoglobine. [31, 32] Il est nécessaire dans la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs, y compris les conversions de DOPA en dopamine, de tryptophane en sérotonine et d'acide glutamique en acide γ-aminobutyrique (GABA). [32, 33]

Une carence peut également produire une neuropathie périphérique, qui est, ironiquement, l'un des principaux symptômes associés à la toxicité B6. [34] De plus, quatre erreurs innées du métabolisme de la B6 ont été identifiées, provoquant des crises convulsives à début précoce, réfractaires aux médicaments [35], probablement dues à une diminution de la synthèse du GABA. [33] Trois de ces conditions répondent à une supplémentation en B6 sous quelque forme que ce soit, mais les patients souffrant d'un déficit en enzyme pyridox (am) ine phosphate oxydase ont spécifiquement besoin de P5P. [35]

Le syndrome du canal carpien (CTS) est une affection courante qui serait causée par la compression du nerf médian lors de son passage dans le canal carpien. [36] La vitamine B6 est un cofacteur essentiel dans la synthèse des protéines neuronales et est impliquée dans de nombreuses autres voies qui affectent la fonction nerveuse périphérique, y compris la synthèse des neurotransmetteurs, le métabolisme des acides aminés et la biosynthèse et la dégradation des sphingolipides. [36] Il a également la capacité d'agir comme analgésique, éventuellement en régulant à la hausse la synthèse du GABA et de la sérotonine. [36] La littérature montre un soulagement des symptômes chez certaines personnes à des doses allant jusqu'à 200 mg / j. [36] Une diminution progressive de la dose après 3 mois pour les patients qui présentent une amélioration de leurs symptômes est recommandée. [34]

RÉFÉRENCES :

1. Callaghan, B., Cheng, H., Stables, C., Smith, A. et Feldman, E. (2012a) Diabetic neuropathy : clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol 11 : 521–534.
2. Javed, S., et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis. 2015 Jan; 6(1) : 15–28. Endocr Rev. 2004 Aug;25(4) :612-28.
3. Javed S., et al. Burning through the pain : treatments for diabetic neuropathy. Diabetes Obes Metab. 2015 Dec;17(12) :1115-25.
4. Vincent, A.M., et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy.
5. Fernyhough, P., et al. Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010 Jan 1; 5(1) : 39–49.
6. Sebastián D., R. Acín-Pérez, et K. Morino. "Mitochondrial Health in Aging and Age-Related Metabolic Disease". Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Editorial. (2016) :1-2.
7. Bolisetty S., et E.A. Jaimes. "Mitochondria and reactive oxygen species : physiology and pathophysiology". International Journal of Molecular Sciences. Vol. 14, no.3 (2013) : 6306-44.
8. Balakumar, P., et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. Pharmacol Res. 2010 Jun;61(6) :482-8.
9. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). Int J Clin Pharmacol Ther 2005;43 :71-77.
10. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. Folia Med (Plovdiv) 1997;39 :5-10.
11. Winkler G, Pal B, Nagybeganyi E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. Arzneimittelforschung 1999;49 :220- 224.
12. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104 :311-316.
13. Ames, B.N., et J.Liu. "Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine". Annals of the New York Academy of Sciences. Vol.1033(2004) :108-16.
14. Evans, J.D., et al. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Ann Pharmacother. 2008 Nov;42(11) :1686-91. doi : 10.1345/aph.1L201. Epub 2008 Oct 21.
15. Di Giulio, A.M., Lesma, E., Gorio, A., Diabetic neuropathy in the rat : I. Alcar augments the reduced levelsandaxoplasmic transport of substance P. J Neurosci Res 1995;40 :414-9.
16. Chiechio, S., Caricasole, A., Barletta, E., et al. L-Acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. MolPharmacol2002;61 :989-96.
17. Kathirvel, E., et al. Acetyl-L-carnitine and lipoic acid improve mitochondrial abnormalities and serum levels of liver enzymes in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. Nutrition Research. Vol.33, No.11(2013) :932-941.
18. De Grandis D., et C. Minard. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D. 2002;3(4) :223-31.
19. Li, S., et al. Acetyl-l-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015 Mar 9;10(3) : e0119479.
20. Dörsam, B., et J. Fahrer. "The disulfide compound α-lipoic acid and its derivatives : A novel class of anticancer agents targeting mitochondria". Cancer Letters. Vol.371, No. 1(2016) :12-19.
21. Wollin S.D. et P.J.H. Jones. "α-Lipoic acid and cardiovascular disease". The Journal of Nutrition 133, No. 1 (2003) : 3327–3330.
22. Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P. et Low, P. (2004) Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid : a meta-analysis. Diabet Med 21 : 114–121.
23. Lei, L., et al. "Alpha-lipoic acid attenuates endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance by improving mitochondrial function in HepG2 cells". Cell Signal. Vol. 28, No. 10 (2016) :1441-1450.
24. Papanas, N., et D. Ziegler. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother. 2014 Dec;15(18) :2721-31.
25. Hemendinger, R.A., E.J. Armstrong et B.R. Brooks. "Methyl Vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuronlike cell line from homocysteine-mediated cell death". Toxicology and Applied Pharmacology. Vol.251, No.3(2011) :217-225.
26. Valizadeh, M., et N. Valizadeh. "Obsessive compulsive disorder as early manifestation of B12 deficiency". Indian Journal of Psychological Medicine. Vol.33, No.2(2011) :203-204.
27. Yoshioka, K., et K. Tanaka. "Effect of methylcobalamin on diabetic autonomic neuropathy as assessed by power spectral analysis of heart rate variations". Hormone and Metabolic Research. Vol.27(1995) :43-44.
28. Zhang, Y.F., et G. Ning. "Mecobalamin". Expert Opinion on Investigational Drugs. Vo.17, No.6(2008) :953-964.
29. Zhang, M., et al. "Methylcobalamin : a potential vitamin of pain killer". Neural Plasticity. (2013) :1-6.
30. Dongre, Y.U., and O. C. Swami. "Sustained-release pregabalin with methylcobalamin in neuropathic pain : an Indian real-life experience," International Journal of General Medicine. Vol. 6 (2013) :413–417.
31. Mooney, S., et al. "Vitamin B6 : a long-known compound of surprising complexity." Molecules Vol. 14, No. 1 (2009) : 329–51.
32. Spinneker, A., et al. "Vitamin B6 status, deficiency and its consequences — an overview." Nutrición Hospitalaria Vol. 22, No. 1 (2007) : 7–24.
33. Lheureux, P., A. Penaloza, et M. Gris. "Pyridoxine in clinical toxicology : a review." European Journal of Emergency Medicine Vol. 12, No. 2 (2005) : 78–85.
34. Aufiero, E., et al. "Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome : a review." Nutrition Reviews Vol. 62, No. 3 (2004) : 96–104.
35. Wang, H. et M. Kuo. "Vitamin-B6–related epilepsy during childhood." Chang Gung Medical Journal Vol. 30, No. 5 (2007) :396–401.
36. Ryan-Harshman, M. et W. Aldoori. "Carpal tunnel syndrome and vitamin B6." Canadian Family Physician Vol. 53, No. 7 (2007) : 1161–1162.

À l'usage exclusif des professionnels de la santé.

Nerve Support SAP

Science-based formulation for nerve health

Peripheral nerves make up an intricate network that connect the brain and spinal cord to the muscles, skin, and internal organs. Diffuse damage to the peripheral nerve fibres results in peripheral neuropathy and diabetes is the commonest cause of painful peripheral neuropathy. The symptoms of peripheral neuropathy are debilitating and significantly affect the quality of life and impair physical and psychological functioning. In addition, mitochondria are subject to extensive oxidative damage, arising from nutrient deficiencies and environmental toxins. Mitochondrial dysfunction has been implicated in diabetes and neurological disorders.

Nerve Support SAP is a synergistic formulation targeted towards supporting healthy nerve function. **Nerve Support SAP** contains a combination of high quality active ingredients namely benfotiamine, N-acetyl-L-Carnitine, *R-alpha*-lipoic acid, methylcobalamin, and vitamin B_6 (pyridoxal 5-phosphate) for optimal nerve support. **Nerve Support SAP** helps improve overall peripheral nerve function. **Nerve Support SAP** helps improve symptoms associated with diabetic peripheral neuropathy and helps ameliorate mitochondrial abnormalities.

ACTIVE INGREDIENTS

Each vegetable capsule contains:

Acetyl-L-Carnitine hydrochloride	500 mg
Benfotiamine (providing 85.5 mg of Vitamin B_1)	150 mg
R-alpha-lipoic acid	100 mg
Vitamin B_{12} (Methylcobalamin)	333 mcg
Vitamin B_6 (pyridoxal 5-phosphate)	16.67 mg

Other ingredients: Vegetable magnesium stearate and silicon dioxide in a vegetable capsule composed of vegetable carbohydrate gum and purified water.

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

This product is non-GMO and vegan friendly.

Nerve Support SAP contains 90 capsules per bottle.

DIRECTIONS FOR USE

Adults: Take 1 capsule three times daily or as directed by your healthcare practitioner. Consult a healthcare practitioner for use beyond 6 months.

INDICATIONS

- **Nerve Support SAP** helps improve overall peripheral nerve function.
- **Nerve Support SAP** may help improve symptoms associated with diabetic peripheral neuropathy.
- **Nerve Support SAP** can help ameliorate mitochondrial abnormalities.
- **Nerve Support SAP** can help ameliorate mitochondrial dysfunction due to oxidative stress.

CAUTIONS AND WARNINGS

Consult a healthcare practitioner prior to use if you are pregnant or breast-feeding; if you have liver disease, kidney disease, and/or seizure disorder; or if you have diabetes. Consult a healthcare practitioner if symptoms persist or worsen.

PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for each **Nerve Support SAP** lot number have been tested by an ISO 17025 accredited third-party laboratory for identity, potency, and purity.

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

NFH®

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

For healthcare professional use only.

PERIPHERAL NEUROPATHY

The brain and spinal cord are connected to the muscles, skin, and internal organs through an intricate network made up of peripheral nerves. Diffuse damage to the peripheral nerve fibres is a typical characteristic of peripheral neuropathy. Diabetes remains the commonest cause of peripheral neuropathy, and 30–90% of patients with diabetes have painful diabetic peripheral neuropathy (DPN), with the highest prevalence in diabetic women.[1, 2] The symptoms are often debilitating including burning, tingling, electric shock-like sensations which negatively affect the quality of life and impair physical and psychological functioning, leading to anxiety and sleep disturbances.[2] The precise triggering factor of DPN remains elusive, however increased glycemic instability such as 'insulin neuritis', resulting in epineurial shunting, reducedintra-epidermal nerve fibre density, increased thalamic blood flow and autonomic dysfunction have been linked with DPN.[3]

OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DAMAGE IN DIABETIC NEUROPATHY

Nutrient deficiencies, environmental toxins, and oxidative damage affect the normal functioning of mitochondria, often referred to as the "powerhouse of the cell" which are complex cell organelles crucial for cell survival and death. The mitochondrial respiratory chain is also a powerful source of reactive oxygen species (ROS), primarily the superoxide radical and hydrogen peroxide. Particularly, mitochondrial DNA (mtDNA) is extremely sensitive to ROS damage due its close proximity to the region of ROS production.[4, 5] Mitochondria therefore become both the important sources and targets of oxidative damage.[4, 5]

MITOCHONDRIA DYSFUNCTION IN NEURODEGENERATION

Mitochondrial dysfunction has been implicated in diabetes and neurological disorders.[6] The strong relation between mitochondrial dysfunction and neurodegeneration is explained by the fact that the brain uses 70% of ATP.[7] In neuronal cells, mitochondria accumulate predominantly at high energy demanding sites such as presynaptic terminals, nodes of Ranvier and active growth cones and branches.[6]

NUTRACEUTICALS FOR NERVE SUPPORT:

BENFOTIAMINE

Benfotiamine is a lipid-soluble precursor of thiamine with better bioavailability than thiamine and has been known to alleviate the severity of diabetic complications such as neuropathy, nephropathy and retinopathy.[3, 8] In the case of diabetes, benfotiamine blocks three of the major molecular pathways leading to hyperglycemic damage by increasing transketolase activity, a key enzyme in glucose metabolism.[8] Benfotiamine has been shown to prevent increases in UDP-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) and enhances hexosamine pathway activity, thereby inhibiting the formation of advanced glycation end products (AGEs).[8] Benfotiamine is absorbed via passive diffusion through the intestinal mucosa and is rapidly converted to biologically active thiamine. In experimental animal models, benfotiamine has been shown to improve cardiomyocyte contractile dysfunction, reduce neuropathic pain and improve post-ischemic healing. Moreover, benfotiamine has been shown to reduce oxidative stress in a mechanism unrelated to its anti-AGE property.[3, 8]

In a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study, 40 subjects with diabetic polyneuropathy received two 50 mg tablets benfotiamine four times daily (400 mg total daily dose) or placebo for 3 weeks. Benfotiamine supplementation significantly improved neuropathy score with decrease in pain compared to placebo.[9] In another study that investigated the effect of benfotiamine in combination with other B vitamins (400 mg benfotiamine and 2,000 µg cyanocobalamin for three weeks) in 45 patients with painful peripheral polyneuropathy, profound relief in neuropathic pain and improvement in vibration perception thresholds were observed compared to the conventional B-vitamin treatment.[10] Similar results were observed in other clinical studies investigating the effects of benfotiamine in the treatment of DPN.[11, 12]

N-ACETYL-L-CARNITINE:

Acetylcarnitine (ALC) is a derivative of L-Carnitine which is a conditionally essential amino acid crucial for transporting long-chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane for the process of beta-oxidation. ALC is better absorbed and more efficiently transported than L-Carnitine.[13]

ALC has been suggested to support healing of damaged neurons. Especially, in an animal model study, ALC supplementation induced regrowth of the nerve cells in animals that underwent a nerve division followed by nerve repair.[14] Carnitine supplementation has been suggested to improve the damaged and retrograde transport within nerve cells usually observed in the case of DPN.[15] ALC has also been found to upregulate the mGlu2 metabotropic glutamate receptor that induces analgesia in certain parts of the brain.[16]

ALC supplementation significantly reverses the age-associated decline of mitochondrial membrane potential.[13] ALC supplementation can ameliorate oxidative mitochondrial decay, a major contributor to aging. Coadministration of ALC with ALA has been reported to improve mitochondrial abnormalities.[17]

In a multicenter, long term clinical study, ALC supplementation of 2000 mg/day for 12 months significantly improved neurophysiological parameters in reducing pain associated with diabetic neuropathy compared to the placebo and was well tolerated.[18] A meta-analysis of clinical studies comparing the efficacy and safety of ALC for the treatment of patients with peripheral neuropathic pain showed that ALC has a moderate effect in reducing pain in PNP patients with acceptable safety.[19]

R-ALPHA-LIPOIC ACID:

Alpha-lipoic acid (ALA) is an endogenous disulfide compound synthesized *de novo* in mitochondria. Apart from its well-established role in mitochondrial energy metabolism and antioxidant effects, various studies have shown that ALA also exerts other beneficial effects including attenuation of mitochondrial decay during aging and mitochondrial targeted anti-tumor effect.[20] Maximal absorption and plasma concentration levels are ~50% higher for the R-isomer (naturally synthesized and used in biological systems) versus the S-isomer of ALA.[21] ALA is also extensively recommended for treatment of diabetic neuropathy.[22] ALA treatment for 24 h improved insulin sensitivity, restored expression levels of mitochondrial OXPHOS complexes and increased intracellular ATP production in an endoplasmic reticulum stress cell model.[22] In addition, ALA enhanced the β-oxidation capacity of the mitochondria and abated oligomycin-induced mitochondrial dysfunction.[23]

In a meta-analysis of four placebo-controlled trials it was found that administration of 600 mg/day of ALA over 3 weeks resulted in a clinically meaningful improvement in the symptoms of DPN.[21, 24]

VITAMIN B_{12} (METHYLCOBALAMIN)

Methylcobalamin acts as a cofactor in myelin synthesis; synthesis of neurotransmitters, such as serotonin, dopamine, and norepinephrine and the methylation of the toxic byproduct homocysteine, known to negatively affect neurons.[25] Methylcobalamin is therefore very crucial for the maintenance of a healthy nervous system and any deficiency usually affects the brain, spinal cord, the peripheral and the optical nervous system.[26, 27] Adequate intake is necessary for promoting normal reflexes, vibration sense, motor neuron function and improving sensitivity to pain.[26, 27] Methylcobalamin supplementation imparts a balancing effect on sympathetic and parasympathetic nervous systems and regulates heart rate variability.[28] Hypomethylation in the central nervous system can contribute to vitamin B_{12} deficiency-related neuropathy, specifically diabetic neuropathy.[29] Methylcobalamin has been suggested to promote injured nerve and axonal regeneration and negate glutamate-induced neurotoxicity.[29] In an open-labeled, single arm, observational clinical study, patients who received a fixed dose of combination of 75 or 150 mg sustained-release pregabalin combined with 1500 µg immediate release methylcobalamin experienced significant reductions in neuropathic pain along with substantial improvement of neuropathy associated symptoms.[30]

VITAMIN B_6

Vitamin B_6 is a highly water-soluble vitamin that is required for the proper functioning of over 140 enzymes involved in amino acid, fatty acid, and homocysteine metabolism, as well as in glycogen degradation, DNA/ RNA synthesis, gene expression, and hemoglobin formation.[31, 32] It is required in the synthesis of several neurotransmitters including the conversions of DOPA to dopamine, tryptophan to serotonin, and glutamic acid to γ-aminobutyric acid (GABA).[32, 33]

Deficiency may also produce peripheral neuropathy, which is, ironically, one of the main symptoms associated with B_6 toxicity.[34] In addition, four inborn errors of B6 metabolism have been identified that cause early-onset, drug-refractory, convulsive seizures,[35] possibly due to decreased GABA synthesis.[33] Three of these conditions respond to supplementation of B_6 in any form, but patients suffering from a deficiency in the enzyme pyridox(am)ine phosphate oxidase require P5P specifically.[35]

Carpal tunnel syndrome (CTS) is a common condition believed to be caused by compression of the median nerve as it passes through the carpal tunnel.[36] Vitamin B_6 is a critical cofactor in the synthesis of neuronal proteins, and is involved in numerous other pathways that affect peripheral nerve function, including neurotransmitter synthesis, amino acid metabolism, and sphingolipid biosynthesis and degradation.[36] It also has the ability to act as an analgesic, possibly by up-regulating GABA and serotonin synthesis.[36] The literature shows symptomatic relief for some people at doses of up to 200 mg/d.[36] A gradual tapering of the dose after 3 months for patients who experience an improvement in their symptoms is recommended.[34]

REFERENCES:

1. Callaghan, B., Cheng, H., Stables, C., Smith, A. and Feldman, E. (2012a) Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol 11: 521–534.
2. Javed, S., et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis. 2015 Jan; 6(1): 15–28. Endocr Rev. 2004 Aug;25(4):612-28.
3. Javed S., et al. Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy. Diabetes Obes Metab. 2015 Dec;17(12):1115-25.
4. Vincent, A.M., et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy.
5. Fernyhough, P., et al. Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010 Jan 1; 5(1): 39–49.
6. Sebastián D., R. Acín-Pérez, and K. Morino. "Mitochondrial Health in Aging and Age-Related Metabolic Disease". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Editorial. (2016):1-2.
7. Bolisetty S., and E.A. Jaimes. "Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology". *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 14, no.3 (2013): 6306-44.
8. Balakumar, P., et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. Pharmacol Res. 2010 Jun;61(6):482-8.
9. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). Int J Clin Pharmacol Ther 2005;43:71-77.
10. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. Folia Med (Plovdiv) 1997;39:5-10.
11. Winkler G, Pal B, Nagybeganyi E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. Arzneimittelforschung 1999;49:220- 224.
12. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:311-316.
13. Ames, B.N., and J.Liu. "Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine". *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol.1033(2004):108-16.
14. Evans, J.D., et al. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Ann Pharmacother. 2008 Nov;42(11):1686-91. doi: 10.1345/aph.1L201. Epub 2008 Oct 21.
15. Di Giulio, A.M., Lesma, E., Gorio, A., Diabetic neuropathy in the rat: I. Alcar augments the reduced levelsandaxoplasmic transport of substance P. J Neurosci Res 1995;40:414-9.
16. Chiechio, S., Caricasole, A., Barletta, E., et al. L-Acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. MolPharmacol2002;61:989-96.
17. Kathirvel, E., et al. Acetyl-L-carnitine and lipoic acid improve mitochondrial abnormalities and serum levels of liver enzymes in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. Nutrition Research. Vol.33, No.11(2013):932-941.
18. De Grandis D., and C. Minard. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D. 2002;3(4):223-31.
19. Li, S., et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015 Mar 9;10(3): e0119479.
20. Dörsam, B., and J. Fahrer. "The disulfide compound α-lipoic acid and its derivatives: A novel class of anticancer agents targeting mitochondria". *Cancer Letters*. Vol.371, No. 1(2016):12-19.
21. Wollin S.D. and P.J.H. Jones. "α-Lipoic acid and cardiovascular disease". The Journal of Nutrition 133, No. 1 (2003): 3327–3330.
22. Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P. and Low, P. (2004) Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 21: 114–121.
23. Lei, L., et al. "Alpha-lipoic acid attenuates endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance by improving mitochondrial function in HepG2 cells". *Cell Signal*. Vol. 28, No. 10 (2016):1441-1450.
24. Papanas, N., and D. Ziegler. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother. 2014 Dec;15(18):2721-31.
25. Hemendinger, R.A., E.J. Armstrong and B.R. Brooks. "Methyl Vitamin B_{12} but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death". *Toxicology and Applied Pharmacology*. Vol.251, No.3(2011):217-225.
26. Valizadeh, M., and N. Valizadeh. "Obsessive compulsive disorder as early manifestation of B12 deficiency". *Indian Journal of Psychological Medicine*. Vol.33, No.2(2011):203-204.
27. Yoshioka, K., and K. Tanaka. "Effect of methylcobalamin on diabetic autonomic neuropathy as assessed by power spectral analysis of heart rate variations". *Hormone and Metabolic Research*. Vol.27(1995):43-44.
28. Zhang, Y.F., and G. Ning. "Mecobalamin". *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Vo.17, No.6(2008):953-964.
29. Zhang, M., et al. "Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer". *Neural Plasticity*. (2013):1-6.
30. Dongre, Y.U., and O. C. Swami. "Sustained-release pregabalin with methylcobalamin in neuropathic pain: an Indian real-life experience," *International Journal of General Medicine*. Vol. 6 (2013):413–417.
31. Mooney, S., et al. "Vitamin B_6: a long-known compound of surprising complexity." Molecules Vol. 14, No. 1 (2009): 329–51.
32. Spinneker, A., et al. "Vitamin B_6 status, deficiency and its consequences — an overview." Nutrición Hospitalaria Vol. 22, No. 1 (2007): 7–24.
33. Lheureux, P., A. Penaloza, and M. Gris. "Pyridoxine in clinical toxicology: a review." European Journal of Emergency Medicine Vol. 12, No. 2 (2005): 78–85.
34. Aufiero, E., et al. "Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review." Nutrition Reviews Vol. 62, No. 3 (2004): 96–104.
35. Wang, H. and M. Kuo. "Vitamin-B6–related epilepsy during childhood." Chang Gung Medical Journal Vol. 30, No. 5 (2007):396–401.
36. Ryan-Harshman, M. and W. Aldoori. "Carpal tunnel syndrome and vitamin B_6." Canadian Family Physician Vol. 53, No. 7 (2007): 1161–1162.

For healthcare professional use only.