

Neem Leaf SAP

Soutien basé sur la science pour la digestion

Les préparations à base Neem (*margousier, Azadirachta indica*) ont été largement utilisées pendant des siècles comme la médecine traditionnelle pour ses propriétés antimicrobienne, antiulcéreuse, anti-inflammatoire, antihelminthique, antidiabétique, anticancéreuse et sédatrice. Des preuves précliniques substantielles soutiennent les applications antimicrobiennes des préparations de feuilles de margousier. Les préparations de neem ont été largement utilisées pour traiter les affections cutanées telles que le psoriasis, l'acné, la gale et les infections fongiques. L'extrait de feuilles de Neem est riche en substances phytochimiques connues pour exercer des effets pléiotropiques, y compris l'inhibition de l'angiogenèse, la croissance des cellules cancéreuses et l'induction de l'apoptose. Les préparations de feuilles de neem ont également été largement étudiées pour leurs applications dans la gestion des ulcères gastriques et du diabète. **Neem Leaf SAP** fournit une poudre de feuilles de neem de haute qualité qui peut être utilisée pour favoriser l'immunité et une digestion optimale, améliorer les symptômes diabétiques et le profil lipidique sanguin et comme un soutien complémentaire dans le traitement du cancer.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale contient :

Feuille de neem (*margousier, Azadirachta indica*) 650 mg

AUTRES INGRÉDIENTS : Stéarate de magnésium végétal, et dioxyde de silicium dans une capsule végétale composée de gomme de glucides végétale et d'eau purifiée.

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

Ce produit est sans OGM.

Neem Leaf SAP contient 90 capsules par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : Prendre 2-4 capsules par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé.

INDICATIONS

Neem Leaf SAP peut aider à améliorer la santé digestive et soulager les ulcères gastriques.

Neem Leaf SAP peut être utilisé comme support d'appoint en thérapie anticancéreuse.

Neem Leaf SAP peut aider à gérer les symptômes du diabète et améliorer le profil lipidique sanguin.

Neem Leaf SAP peut aider à soulager l'anxiété.

PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consulter un praticien de soins de santé avant d'utiliser si vous êtes enceinte ou allaitez; ou si vous faites du diabète. Ne pas utiliser si le sceau est brisé. Garder hors de la portée des enfants.

PURETÉ, PROPRIÉTÉ, ET STABILITÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot de **Neem Leaf SAP** a été validé par un laboratoire externe certifié ISO 17025 pour leur identité, leur puissance, et leur 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

INTRODUCTION

Neem (*Azadirachta indica*), est un arbre à feuilles persistantes qui est originaire de l'Inde, du Pakistan et du Bangladesh [1]. Les préparations à base de neem sont largement utilisées en médecine traditionnelle depuis des siècles pour leurs effets antifongiques, anti-inflammatoires, antipaludéens, antihelminthiques, antibactériens, antiviraux, antidiabétiques, anticancéreux et sédatifs [2, 3]. En particulier, les preuves précliniques appuient l'efficacité des extraits de feuilles de margousier dans les applications antimicrobiennes et la thérapie anticancéreuse [2]. Plusieurs constituants chimiques, tels que l'azadirachtine, la gédunine, la nimbidine, le nimbidol, le nimbine, la salannine et la quercétine, présents dans le neem ont été associés à ces effets bénéfiques sur la santé susmentionnés [1, 3]. Il a été démontré que les composés phytochimiques du neem suppriment la prolifération et la croissance des cellules cancéreuses, inhibent l'angiogénèse, induisent l'apoptose et diminuent l'invasion et la migration des cellules tumorales [1, 2].

PROPRIETES ANTIMICROBIENNES

Les extraits de neem présentent de forts effets antimicrobiens contre les bactéries (formes planctoniques), le biofilm bactérien; *Candida albicans*; des virus et des parasites tels que *Plasmodium sp.* cela cause le paludisme (malaria). Une étude *in vitro* récente a démontré le potentiel antimicrobien de l'extrait de feuilles de neem contre le biofilm résistant à la méthicilline *Staphylococcus aureus* (MRSA) et l'agrégation planctonique et les vers de *Schistosoma mansoni*. [4] Dans une autre étude, l'extrait de feuilles de margousier a montré une activité antibactérienne dose-dépendante profonde contre la bactérie parodontopathique *Porphyromonas gingivalis*, ainsi qu'une forte activité antioxydante. [5]. Un certain nombre d'études ont montré l'efficacité antimicrobienne potentielle de l'extrait de feuilles de margousier contre *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, *Plasmodium berghei*, infections à *Pseudomonas aeruginosa* et *Leishmania donovani*. [6-9] Les préparations topiques de feuilles et d'écorce de margousier ont été largement utilisées pour traiter des affections cutanées telles que le psoriasis, l'acné, la gale et les infections fongiques. La supplémentation orale avec des extraits de feuilles de margousier pourrait potentiellement conférer des avantages similaires pour la santé de la peau.

CANCER

Les propriétés anticancéreuses du neem ont été largement étudiées dans des études précliniques contre une grande variété de lignées cellulaires cancéreuses humaines et de modèles animaux pour des cancers humains tels que cancers gastro-intestinaux, hématologiques, carcinomes d'Ehrlich, poumons, foie, peau, ovaire, prostatiques et gynécologiques. [10-15] Les composants de neem sont connus pour moduler le microenvironnement tumoral à travers divers mécanismes incluant l'atténuation de l'angiogénèse et l'induction d'une cytotoxicité sélective vis-à-vis des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales pendant la thérapie anticancéreuse [11, 12]. En plus d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses, les composants de neem exercent un effet anticancéreux en induisant l'apoptose ainsi que d'autres formes de mort cellulaire, y compris l'autophagie. [13]

Une étude clinique a évalué le potentiel de l'extrait de feuilles de neem pour induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses cervicales et l'activité de caspase estimée et les niveaux de TNF- α et IFN- γ dans les monocytes de patients atteints de cancer du col de l'utérus. On a trouvé que les monocytes traités au neem présentaient une activité élevée des activités de caspase-3, de caspase-8 et de caspase-9 ainsi qu'une augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses cervicales exposées au neem. [15] Dans une autre étude, l'huile de neem a supprimé la toxicité cutanée aiguë chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou soumis à la radio ou à la chimio-radiothérapie. [16]

Un autre aspect unique des préparations de feuilles de margousier est qu'il a été observé pour potentialiser les activités antitumorales de certains médicaments chimiothérapeutiques en plus de protéger contre les effets secondaires délétères de ces médicaments. [2] Le prétraitement d'un modèle animal expérimental avec de l'extrait de feuilles de margousier a réduit la leucopénie et la neutropénie et a potentialisé les activités antitumorales du cyclophosphamide. [17] Il a été observé que les extraits de feuilles de Neem modulent positivement les enzymes métabolisant les xénobiotiques de phase I et II, l'oxydation des lipides, des protéines et les enzymes de défense antioxydantes conduisant à l'atténuation du carcinome induit par le diméthylbenz [a] anthracène dans le modèle animal. [17] Il a été démontré que l'administration d'extrait de feuille de margousier protège contre les effets indésirables des médicaments anticancéreux Cisplatine et 5-fluorouracile sur le sang circulant dans des modèles animaux expérimentaux. [18] Les extraits de feuilles de margousier atténuent le stress oxydatif en diminuant les niveaux de peroxydation lipidique et augmentent les teneurs réduites en glutathion et les activités des diverses enzymes antioxydantes. [2] Toutes ces preuves suggèrent que l'extrait de feuilles de margousier peut être utilisé comme une puissante thérapie préventive et adjuvante contre le cancer. [2]

ANTIULCERE

Il a été démontré que l'extrait de feuilles de Neem inhibe les lésions gastriques et les ulcères induits par le stress lié à la contrainte à la dose de 100 mg / kg dans les modèles animaux [19]. L'administration orale de 500 mg / kg pendant 6 jours entraîne une protection du stress et des dommages induits par l'aspirine respectivement de 65% et 76% dans un modèle animal expérimental [20]. L'extrait de feuille de margousier a réduit de façon dose-dépendante les lésions gastriques de 85%, 75% et 88% à des doses (i.p.) de 20, 24 et 32 mg / kg respectivement et s'est avéré plus puissant que la ranitidine. [19] Ces études précliniques fournissent des résultats encourageants qui doivent être validés à l'aide d'études cliniques bien contrôlées. Néanmoins, l'extrait de feuille de margousier a évidemment un potentiel en tant qu'option thérapeutique sûre pour la prise en charge des ulcères gastriques. [19]

EFFETS ABAISSANTS ANTIDIABETIQUES ET LIPIDES

Des effets hypoglycémiques des extraits de feuilles de margousier ont été signalés dans divers modèles d'animaux diabétiques en plus de leurs activités antilipidiques peroxydantes, anti-hypercholestérolémiques et hypolipidémiques. [21] La supplémentation orale en poudre de feuilles de neem (1 g par jour) chez les animaux diabétiques a réduit les symptômes de polydipsie et de polyphagie. [22] L'administration orale de nimbidine a démontré un effet hypoglycémique significatif chez les modèles animaux à jeun. [23] Les composés phytochimiques présents dans les feuilles de margousier possèdent des activités inhibitrices de l' α -amylase et de l' α -glucosidase entraînant des effets anti-hyperglycémiques et anti-lipidémiques. [21, 24] Un nouveau tétranortriterpénoïde, la méliacine isolée à partir de feuilles de margousier, réduit efficacement l'insulinorésistance, améliore la fonction rénale, les anomalies lipidiques et le stress oxydatif, suggérant les multiples bénéfices thérapeutiques de la méliacine dans la pathogénèse du diabète. [21] Globalement, l'extrait de feuilles de margousier peut être utilisé comme une stratégie thérapeutique efficace pour améliorer l'hyperglycémie post-prandiale pour la gestion du diabète.

ANTI-STRESS

Les interventions pharmacologiques utilisant des benzodiazépines pour gérer l'anxiété sont efficaces à court terme, mais peuvent entraîner une altération de la fonction motrice. Dans une étude sur des animaux, l'extrait de feuilles de margousier dosé à la dose de 7 mg / kg induit une anxiolyse sans déficience motrice. [25]

SÉCURITÉ

La consommation normale de préparations de margousier est reconnue comme sûre puisqu'elles ont été consommées pendant plusieurs millénaires. [11] Des extraits aqueux de feuilles de margousier ont été signalés comme n'étant pas toxiques pour les souris et la DL50 était > 2,5 g / kg de poids corporel. Il a été démontré que l'azadirachtine pure a une faible toxicité chez les humains à une dose quotidienne de 15 mg / kg de poids corporel. [11]

RÉFÉRENCES

- Hao F, et al. Neem components as potential agents for cancer prevention and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(1):247-57.
- Paul R, et al. Anticancer biology of *Azadirachta indica* L (neem): a mini review. *Free Radic. Res*. 2011; 12:467-476.
- Puri, HS. *Neem: The Divine Tree Azadirachta indica*. 1st edition. CRC Press; 1999.
- Quelemes, PV, et al. Effect of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) leaf extract on resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation and *Schistosoma mansoni* worms. *J Ethnopharmacol*. 2015;175:287-94.
- Heyman L, et al. Combined antioxidant effects of Neem extract, bacteria, red blood cells and Lysozyme: possible relation to periodontal disease. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):399.
- Barua, D.R, et al. Efficacy of Neem Extract and Three Antimicrobial Agents Incorporated into Tissue Conditioner in Inhibiting the Growth of *C. Albicans* and *S. Mutans*. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):ZC97-ZC101.
- Somsak V, et al. Protective Effect of Aqueous Crude Extract of Neem (*Azadirachta indica*) Leaves on *Plasmodium berghei*-Induced Renal Damage in Mice. *J Trop Med*. 2015;961205.
- Harjai K, et al. Leaf extract of *Azadirachta indica* (neem): a potential antibiofilm agent for *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathog Dis*. 2013;69(1):62-65.
- Dayakar A, et al. In vitro and in vivo evaluation of anti-leishmanial and immunomodulatory activity of Neem leaf extract in *Leishmania donovani* infection. *Exp Parasitol*. 2015;153:45-54.
- Paul R, et al. Anticancer biology of *Azadirachta indica* L (neem): a mini review. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(6):467-76.
- Patel SM, et al. Potential of neem (*Azadirachta indica* L.) for prevention and treatment of oncologic diseases. *Semin Cancer Biol*. 2016;40-41:100-115.
- Hao F, et al. Neem components as potential agents for cancer prevention and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(1):247-57.
- Wu Q, et al. Preclinical evaluation of the supercritical extract of *azadirachta indica* (neem) leaves in vitro and in vivo on inhibition of prostate cancer tumor growth. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(5):1067-77.
- Arumugam, A, et al. Neem leaf extract inhibits mammary carcinogenesis by altering cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(1):26-34.
- Vasenwala SM, A study on antioxidant and apoptotic effect of *Azadirachta Indica* (neem) in cases of cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(5):1255-9.
- Franco, I et al. Hypericum perforatum and neem oil for the management of acute skin toxicity in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemo-radiation: a single-arm prospective observational study. *Radiat. Oncol*. 2014; 9:297.
- Manikandana P, et al. Evaluation of *Azadirachta indica* leaf fractions for in vitro antioxidant potential and in vivo modulation of biomarkers of chemoprevention in the hamster buccal pouch carcinogenesis model. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:2332-43.
- Sithisarn P, et al. Antioxidant activity of Siamese neem tree (VP 1209). *J Ethnopharmacol* 2005; 99:109-12.
- Maity P, et al. The use of neem for controlling gastric hyperacidity and ulcer. *Phytother Res*. 2009;23(6):747-55.
- Dorababu M, et al 2006. Effect of aqueous extract of neem (*Azadirachta indica*) leaves on offensive and defensive gastric mucosal factors in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006;50: 241-249.
- Perez-Gutierrez, R.M., and M. Damian-Guzman. Meliacinolin: a potent α -glucosidase and α -amylase inhibitor isolated from *Azadirachta indica* leaves and in vivo antidiabetic property in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes in mice. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(9):1516-24.
- Kochhar, A, et al. Effect of supplementation of tulsī (*Ocimum sanctum*) and neem (*Azadirachta indica*) leaf powder on diabetic symptoms, anthropometric parameters and blood pressure of non-insulin dependent male diabetics. *Ethno-Med*. 2009; 3: 5-9.
- Pillai N.R., and G. Santhakumari. Hypoglycemic activity of *Melia azadirachta*. *Indian J. Med. Res*. 1981; 74, 931-933.
- Kumar, D.B., et al. *Azadirachtolide*: Anti-diabetic and hypolipidemic effects from *Azadirachta indica* leaves. *Pharmacol. Comm*. 2011; 78-84.
- Thaxter, K.A., et al. An extract of neem leaves reduces anxiety without causing motor side effects in an experimental model. *West Indian Med J*. 2010 Jun;59(3):245-8.

Neem Leaf SAP

Science-based digestive support

Neem (*Azadirachta indica*) based preparations have been widely used for centuries as traditional medicine for its antimicrobial, antiulcer, anti-inflammatory, antihelminthic, antidiabetic, anticancer and sedative properties. Substantial pre-clinical evidence supports the antimicrobial applications of neem leaf preparations. Neem preparations have been widely used to treat skin conditions such as psoriasis, acne, scabies and fungal infections. Neem leaf extract is rich in phytochemicals that are known to exert pleiotropic effects including inhibition of angiogenesis, cancer cell growth and induction of apoptosis. Neem leaf preparations have been also extensively studied for their applications in the management of gastric ulcers and diabetes. **Neem Leaf SAP** provides high quality neem leaf powder that can be used to foster immunity and optimal digestion, improve diabetic symptoms and blood lipid profile and as an adjunctive support in cancer therapy.

ACTIVE INGREDIENTS

Each vegetable capsule contains:

Neem (*Azadirachta indica*) leaf 650 mg

OTHER INGREDIENTS: Vegetable magnesium stearate and Silicon dioxide in a vegetable capsule composed of 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.

Neem Leaf SAP contains 90 capsules per bottle.

DIRECTIONS FOR USE

Adults: Take 2-4 capsules daily or as directed by your health care practitioner.

INDICATIONS

Neem Leaf SAP can help improve digestive health and alleviate gastric ulcers

Neem Leaf SAP can be used as an adjunctive support in cancer therapy

Neem Leaf SAP can help manage diabetic symptoms and improve blood lipid profile

Neem Leaf SAP can help alleviate anxiety

CAUTIONS & WARNINGS

Consult a health-care practitioner prior to use if you are pregnant or breastfeeding or if you have diabetes. Do not use if seal is broken. Keep out of reach of children.

PURITY, CLEANLINESS & STABILITY

All ingredients listed for each product lot number of **Neem Leaf SAP** have been validated by an ISO 17025 accredited 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

INTRODUCTION

Neem (*Azadirachta indica*), is an evergreen tree that is native to India, Pakistan, and Bangladesh [1]. Neem based preparations have been widely used as traditional medicine for centuries known for their antifungal, anti-inflammatory, anti-malarial, antihelminthic, antibacterial, antiviral, antidiabetic, anticancer and sedative effects [2, 3]. Especially, pre-clinical evidence supports the efficacy of neem leaf extracts in antimicrobial applications and cancer therapy [2]. Multiple chemical constituents, such as azadirachtin, gedunin, nimbidin, nimbidol, nimbin, salannin and quercetin, present in neem have been associated with these aforementioned health benefits. [1, 3] Neem phytochemicals have been shown to suppress proliferation and growth of cancer cells, inhibit angiogenesis, induce apoptosis and decrease tumor cell invasion and migration.[1, 2]

ANTIMICROBIAL PROPERTIES

Neem extracts exhibit strong antimicrobial effects against bacteria (planktonic forms), bacterial biofilm; *Candida albicans*; viruses and parasites such as *Plasmodium sp.* that cause malaria. A recent *in vitro* study demonstrated the antimicrobial potential of neem leaf extract against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) biofilm and planktonic aggregation and *Schistosoma mansoni* worms.[4] In another study, neem leaf extract exhibited profound dose-dependent antibacterial activity against periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis*, along with strong antioxidant activity.[5]. A number of studies have shown the potential antimicrobial efficacy of neem leaf extract against *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, *Plasmodium berghei*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Leishmania donovani* infections.[6-9] Topical neem leaf and bark preparations have been widely used to treat skin conditions such as psoriasis, acne, scabies and fungal infections. Oral supplementation with neem leaf extracts could potentially confer similar skin health benefits.

CANCER

The anticancer properties of neem have been extensively investigated in preclinical studies against a wide variety of human cancer cell lines and animal models for human cancers including gastrointestinal, hematological, Ehrlich's carcinoma, lung, liver, skin, oral, prostate and gynecological cancers.[10-15] Neem components are known to modulate tumor microenvironment through various mechanisms including attenuation of angiogenesis and induction of selective cytotoxicity towards cancer cells compared to normal cells during cancer therapy [11, 12]. Besides inhibiting cancer cell proliferation, neem components exert anticancer effect by induction of apoptosis as well as other forms of cell death including autophagy.[11]

A clinical study evaluated the potential of neem leaf extract to induce apoptosis in cervical cancer cells and estimated caspase activity and TNF- α and IFN- γ levels in monocytes from cervical cancer patients. It was found that neem treated monocytes displayed elevated activity caspase-3, caspase-8 and caspase-9 activities along with increased apoptosis exhibited by neem-exposed cervical cancer cells. [15] In another study neem oil suppressed acute skin toxicity in patients with head and neck cancer undergoing radio or chemo-radiotherapy. [16]

Another unique aspect of neem leaf preparations is that it has been observed to potentiate the antitumor activities of certain chemotherapeutic drugs in addition to protecting against deleterious side effects of these drugs.[2] Pre-treatment of an experimental animal model with neem leaf extract reduced leucopenia and neutropenia and potentiated the antitumor activities of cyclophosphamide.[17] Neem leaf extracts have been observed to positively modulate phase-I and phase-II xenobiotic-metabolizing enzymes, lipid and protein oxidation and antioxidant defense enzymes leading to attenuation of the dimethylbenz[a]anthracene induced carcinoma in the animal model.[17] Administration of neem leaf extract has been shown to protect against the adverse effects of cancer drugs Cisplatin and 5-fluorouracil on circulating blood in experimental animal models. [18] Neem leaf extracts attenuate oxidative stress by decreasing lipid peroxidation levels and enhance reduced glutathione contents and activities of various antioxidant enzymes.[2] All these evidence suggest that neem leaf extract may be used as a potent preventive and adjuvant therapy against cancer.[2]

ANTIULCER

Neem leaf extract have been shown to inhibit restraint-stress induced gastric lesions and ulcers at a dose of 100 mg/kg in animal models [19]. Oral administration of 500 mg/kg for 6 days resulted in 65% and 76% protection of stress and aspirin-induced damage respectively in an experimental animal model [20]. Neem leaf extract dose-dependently reduced gastric lesions by 85%, 75% and 88% at doses (i.p.) of 20, 24 and 32 mg/kg, respectively and proved to be more potent than ranitidine.[19] These preclinical studies provide encouraging results which need to be validated using well controlled clinical studies. Nevertheless, neem leaf extract evidently holds potential as a safe therapeutic option for the management of gastric ulcers.[19]

ANTIDIABETIC AND LIPID LOWERING EFFECTS

Hypoglycemic effects of neem leaf extracts have been reported in various models of

diabetic animals in addition to their anti-lipid peroxidative, anti-hypercholesterolemic and triglyceride lowering activities [21] Oral supplementation with neem leaf powder (1 g daily) in diabetic animals reduced symptoms of polydipsia and polyphagia.[22] Oral administration of nimbidin demonstrated significant hypoglycaemic effect in fasting animal models. [23] Phytochemicals in neem leaves possess α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities resulting in anti-hyperglycemic and anti-lipidemic effects.[21, 24]

A new tetranortriterpenoid meliacinolin isolated from neem leaves was found to effectively reduce insulin resistance, improve renal function, lipid abnormalities, and oxidative stress, suggesting the multiple therapeutic benefits of meliacinolin in diabetes pathogenesis.[21] Overall, neem leaf extract can be used as an effective therapeutic strategy to improve post prandial hyperglycemia for diabetes management.

ANTI-ANXIETY

Pharmaceutical interventions using benzodiazepines for managing anxiety are effective in the short term, but may lead to impaired motor function. In an animal study, neem leaf extract dosed at 7 mg/kg dosage was found to induce anxiolysis without motor deficiency.[25]

SAFETY

Normal consumption of neem preparations are known to be safe as they have been consumed for several millennia.[11] Aqueous extracts of neem leaves have been reported to be non-toxic to mice and LD50 was >2.5 g/kg body weight. Pure azadirachtin has been shown to have low toxicity in humans at a daily dose of 15 mg/kg body weight.[11]

REFERENCES

- Hao F, et al. Neem components as potential agents for cancer prevention and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(1):247-57.
- Paul, R., et al. Anticancer biology of *Azadirachta indica* (neem): a mini review. *Free Radic. Res*. 2011; 12:467-476.
- Puri, HS. *Neem: The Divine Tree Azadirachta indica*. 1st edition. CRC Press; 1999.
- Quelemes, PV, et al. Effect of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) leaf extract on resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation and *Schistosoma mansoni* worms. *J Ethnopharmacol*. 2015;175:287-94.
- Heyman L, et al. Combined antioxidant effects of Neem extract, bacteria, red blood cells and Lysozyme: possible relation to periodontal disease. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):399.
- Barua, D.R., et al. Efficacy of Neem Extract and Three Antimicrobial Agents Incorporated into Tissue Conditioner in Inhibiting the Growth of *C. Albicans* and *S. Mutans*. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):ZC97-ZC101.
- Somsak V., et al. Protective Effect of Aqueous Crude Extract of Neem (*Azadirachta indica*) Leaves on Plasmodium berghel-Induced Renal Damage in Mice. *J Trop Med*. 2015;961205.
- Harjai K., et al. Leaf extract of *Azadirachta indica* (neem): a potential antibiofilm agent for *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathog Dis*. 2013;69(1):62-65.
- Dayakar A., et al. In vitro and in vivo evaluation of anti-leishmanial and immunomodulatory activity of Neem leaf extract in *Leishmania donovani* infection. *Exp Parasitol*. 2015;153:45-54.
- Paul R., et al. Anticancer biology of *Azadirachta indica* L (neem): a mini review. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(6):467-76.
- Patel SM., et al. Potential of neem (*Azadirachta indica* L.) for prevention and treatment of oncologic diseases. *Semin Cancer Biol*. 2016;40-41:100-115.
- Hao F, et al. Neem components as potential agents for cancer prevention and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(1):247-57.
- Wu Q, et al. Preclinical evaluation of the supercritical extract of *azadirachta indica* (neem) leaves in vitro and in vivo on inhibition of prostate cancer tumor growth. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(5):1067-77.
- Arumugam, A., et al. Neem leaf extract inhibits mammary carcinogenesis by altering cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(1):26-34.
- Vasenwala SM., A study on antioxidant and apoptotic effect of *Azadirachta Indica* (neem) in cases of cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(5):1255-9.
- Franco, I et al. Hypericum perforatum and neem oil for the management of acute skin toxicity in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemo-radiation: a single-arm prospective observational study. *Radiat. Oncol*.2014; 9:297.
- Manikandana P, et al. Evaluation of *Azadirachta indica* leaf fractions for in vitro antioxidant potential and in vivo modulation of biomarkers of chemoprevention in the hamster buccal pouch carcinogenesis model. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:2332-43.
- Sithisarn P, et al. Antioxidant activity of Siamese neem tree (VP 1209). *J Ethnopharmacol* 2005; 99:109-12.
- Maity P, et al. The use of neem for controlling gastric hyperacidity and ulcer. *Phytother Res*. 2009;23(6):747-55.
- Dorababu M, et al 2006. Effect of aqueous extract of neem (*Azadirachta indica*) leaves on offensive and defensive gastric mucosal factors in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006;50: 241-249.
- Perez-Gutierrez, R.M., and M. Damian-Guzman. Meliacinolin: a potent α -glucosidase and α -amylase inhibitor isolated from *Azadirachta indica* leaves and in vivo antidiabetic property in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes in mice. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(9):1516-24.
- Kochhar, A., et al. Effect of supplementation of tulsi (*Cocum sanctum*) and neem (*Azadirachta indica*) leaf powder on diabetic symptoms, anthropometric parameters and blood pressure of non-insulin dependent male diabetics. *Ethno-Med*. 2009; 3: 5-9.
- Pillai N.R., and G. Santhakumari. Hypoglycemic activity of *Melia azadirachta*. *Indian J. Med. Res*. 1981; 74, 931-933.
- Kumar, D.B., et al. *Azadirachtolide*: Anti-diabetic and hypolipidemic effects from *Azadirachta indica* leaves. *Pharmacog. Comm*. 2011; 78-84.
- Thaxter, K.A., et al. An extract of neem leaves reduces anxiety without causing motor side effects in an experimental model. *West Indian Med J*. 2010 Jun;59(3):245-8.