

# Benfotiamine SAP

Basée sur la science pour la santé des nerfs

La benfotiamine est une forme synthétique de thiamine, ou vitamine B1, qui est hautement biodisponible et dont les effets bénéfiques sur la santé ont été démontrés. Elle est couramment utilisée pour soutenir la fonction nerveuse et réduire les symptômes de la neuropathie diabétique en améliorant la capacité de l'organisme à produire de l'énergie et en réduisant le stress oxydatif. La benfotiamine a également démontré qu'elle pouvait améliorer le métabolisme du glucose, réduire l'inflammation et protéger contre les complications liées au diabète. De plus, certaines recherches suggèrent que la benfotiamine pourrait avoir des propriétés neuroprotectrices et jouer un rôle dans le maintien de la santé cardiovasculaire. Dans l'ensemble, **Benfotiamine SAP** est un complément prometteur qui peut contribuer à la santé des nerfs, à la régulation de la glycémie et au bien-être général.

## INGRÉDIENTS ACTIFS

### Chaque capsule végétale contient :

Benfotiamine..... 150 mg  
Fournissant : Thiamine (vitamine B1)..... 85,5 mg

**INGRÉDIENTS NON-MÉDICINAUX :** Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium végétal, et dioxyde de silicium dans une capsule végétale sans OGM composée de gomme de glucides végétale et d'eau purifiée.

**Ce produit est sans OGM et végétalien.**

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

Chaque bouteille de **Benfotiamine SAP** contient 60 capsules.

## DIRECTIVES D'UTILISATION

**Adultes:** Pour soutenir une fonction nerveuse saine chez les personnes atteintes de polyneuropathie : Prendre 1 capsule trois fois par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. Pour aider à la production d'énergie et à maintenir la capacité de l'organisme à métaboliser les nutriments : Prendre 1 capsule par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé.

**Durée d'utilisation :** Consulter un praticien de soins de santé pour tout usage au-delà de 6 mois.

## INDICATIONS

**Benfotiamine SAP** peut aider à :

- Améliorer la douleur et les symptômes de la neuropathie diabétique
- Atténuer les symptômes associés à la polyneuropathie
- Promouvoir la fonction cognitive, soulager la détresse mentale et réduire la dépendance à l'alcool
- Améliorer le dysfonctionnement vasculaire et endothélial

## PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consulter un praticien de soins de santé si les symptômes persistent ou s'aggravent.

Ne pas utiliser si le sceau est brisé. Tenir hors de portée des enfants.

## PURETÉ, PROPRIÉTÉ ET STABILITÉ

Tous les ingrédients ont été testés 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, Quebec, J7V 5V5  
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

Tout comme les autres vitamines B, la thiamine est une molécule cruciale pour tous les organismes vivants, car elle contribue à la transformation des aliments en énergie et au bon fonctionnement du système nerveux[1]. L'absorption de la thiamine dans l'intestin est limitée par des transporteurs spécifiques, de sorte qu'elle peut ne pas être absorbée efficacement[2]. La benfotiamine est un troisième dérivé de la thiamine qui présente une meilleure biodisponibilité que la thiamine elle-même[3]. Elle subit alors une phosphorylation sous l'action de l'enzyme ecto-alkaline phosphatase présente dans les bordures en brosse des cellules de la muqueuse intestinale pour former de la S-benzoyl thiamine[4]. Dans la circulation sanguine, une quantité importante de S-benzoyl thiamine est capturée par les globules rouges et transformée en thiamine active[5]. Sur le plan thérapeutique, il a été prouvé que la benfotiamine prévient la formation de produits AGE (Advanced Glycation End) dans les complications diabétiques telles que la neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie, par rapport à la thiamine soluble dans l'eau[6]. Une étude pharmacocinétique de la benfotiamine a révélé que, comparée au chlorhydrate de thiamine, elle présente une biodisponibilité plus élevée de la thiamine, en raison d'une augmentation significative du taux d'absorption et de l'étendue de la disponibilité systémique de la thiamine par la benfotiamine[7].

## SÉCURITÉ DE LA BENFOTIAMINE

Une étude clinique visant à évaluer la tolérance et la sécurité de la benfotiamine en utilisant des doses uniques et multiples ascendantes, par exemple 150, 300 et 600 mg, a révélé que le composé était bien toléré et sûr[8]. Une accumulation modérée de thiamine et de diphosphate de thiamine a été observée après une administration répétée[8].

## SANTÉ NEUROLOGIQUE

Une étude préclinique sur des rats diabétiques traités à la benfotiamine a montré qu'elle contribuait à prévenir les lésions rétiniques causées par les cellules NF-κB pendant une période prolongée après le traitement. L'étude a également démontré la prévention potentielle de la rétinopathie diabétique[9]. Une étude similaire sur des rats atteints de diabète induit par la streptozotocine (STZ) a montré qu'il réduisait de manière significative la formation d'AGE neuronaux de type imidazole et empêchait complètement la formation de produits de glycoxydation tels que le carboxyméthyl-lysine (CML) causée par le diabète[10]. Une étude clinique randomisée, contrôlée par placebo, a montré que la benfotiamine a contribué à améliorer de manière significative les scores de neuropathie, ce qui a ensuite entraîné une diminution des plaintes liées à la douleur chez les participants[11]. Une autre étude ouverte sur des patients diabétiques a testé l'efficacité de différents dosages de benfotiamine, 150, 160 ou 320 mg par jour, et a montré qu'un dosage plus élevé pouvait améliorer de manière significative l'état de la neuropathie des patients[12].

Une étude de phase III d'une durée de six semaines a montré que l'administration d'une dose de 300 ou 600 mg de benfotiamine par jour peut améliorer de manière significative le score des symptômes de la neuropathie, la douleur, l'engourdissement, la sensation de brûlure et la paresthésie[13]. De même, une étude pilote menée par Stirban et al. a montré une amélioration significative du questionnaire de Michigan Neuropathy Screening Instrument[14]. La benfotiamine a prouvé son efficacité dans l'arrêt du déclin cognitif dans deux études cliniques. 600 mg de ce composé par jour ont permis de montrer une amélioration substantielle de l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale et une augmentation de la tomographie par émission de positrons avec le composé B de Pittsburgh [15, 16].

La carence en thiamine est souvent liée à l'érosion des voies neuronales, et l'alcoolisme est l'un des liens étroits avec la santé neurologique, comme l'encéphalopathie de Wernicke et la carence en vitamines [5, 17]. L'efficacité de 600 mg de benfotiamine pour soulager la détresse psychiatrique chez les hommes et les femmes alcooliques a été analysée dans le cadre d'une intervention clinique. Elle s'est avérée bénéfique pour la population féminine et il a été suggéré de l'utiliser comme adjuvant dans la réhabilitation alcoolique [18]. Une diminution significative de la consommation d'alcool a également été constatée dans une autre étude similaire randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle[19].

## SANTÉ CARDIOVASCULAIRE ET MÉTABOLIQUE

Une étude préclinique sur des rats présentant un dysfonctionnement endothélial vasculaire (DEV) induit par la nicotine et l'acide urique a été complétée par 70 mg par kg de benfotiamine. Le composé présentait un potentiel antioxydant remarquable, qui a ensuite contribué à améliorer l'intégrité de l'endothélium vasculaire et à prévenir le dysfonctionnement endothélial vasculaire expérimental induit par la nicotine et l'acide urique[21]. [Une étude similaire a exploré l'effet de la benfotiamine sur la cardiomyopathie induite par le diabète. Les souris affectées, après traitement avec le dérivé de la thiamine, ont montré une amélioration potentielle de la perfusion cardiaque et une diminution de l'apoptose des cardiomyocytes et de la fibrose interstitielle[22]. Trois études cliniques différentes menées par Stirban et al. ont testé l'efficacité de la benfotiamine dans la lutte contre le dysfonctionnement endothélial [23, 24, 25]. Alors que dans une étude menée chez des patients atteints de diabète de type 2, 900 mg de benfotiamine n'ont pas contribué à améliorer les fonctions macrovasculaires et microvasculaires, 1050 mg par jour ont montré une prévention significative des dysfonctionnements microvasculaires et macrovasculaires (induits par un repas test riche en AGE) [23, 24]. De même, le dysfonctionnement vasculaire chez les fumeurs a été significativement atténué par la benfotiamine, qui a également contribué à prévenir les augmentations des molécules solubles d'adhésion des cellules vasculaires induites par la fumée[25]. Un autre essai clinique a montré que la benfotiamine

peut normaliser de manière significative l'augmentation de la formation d'AGE, contrôler l'augmentation des protéines monocyte modifiées par l'hexosamine et diminuer l'activité de la prostacycline synthase [26].

## EFFETS IMMUNOMODULATEURS

Une étude préclinique a montré que la benfotiamine peut réduire de manière significative les médiateurs pro-inflammatoires, y compris la forme inducible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et du NO, la cyclooxygénase-2 (COX-2), la protéine de choc thermique 70 (Hsp70), le facteur de nécrose tumorale-α (TNF-α) et l'interleukine-6 (IL-6). En revanche, il a stimulé la production d'interleukine-10 (IL-10) anti-inflammatoire dans les microglies BV-2 stimulées par le LPS[27]. [Une autre étude similaire a montré qu'il pouvait atténuer le stress oxydatif induit par le LPS et la formation d'adduits protéine-HNE. La benfotiamine a également permis de contrôler de manière significative la mort des macrophages et l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales induites par les LPS [28]. [Une intervention clinique menée par Schupp et al. s'est concentrée sur les mesures des résultats, notamment le test de fréquence des micronoyaux, la fluorescence associée aux AGE et l'activité de la transcétolase. Le traitement à la benfotiamine a entraîné une diminution significative des lésions génomiques des lymphocytes du sang périphérique (LSP) ; en outre, un effet antioxydant substantiel entraînant une amélioration des lésions de l'ADN a également été observé[29]. Une étude sur des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) a démontré une amélioration de l'activité de la transcétolase érythrocytaire[30].

## RÉFÉRENCES

- Bettendorff, Lucien, and Pierre Wins. "Biological functions of thiamine derivatives: Focus on non-coenzyme roles." *OA Biochemistry* 1.1 (2013).
- Bozic, Iva, and Irena Lavrnja. "Thiamine and benfotiamine: Focus on their therapeutic potential." *Heliyon* 9.11 (2023).
- Volvert, Marie-Laure, et al. "Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives." *BMC pharmacology* 8.1 (2008): 1-11.
- Balakumar, Pithchai, et al. "The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine." *Pharmacological research* 61.6 (2010): 482-488.
- Raj, V., et al. "Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets." (2018).
- Beltramo, Elena, et al. "Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications." *Acta diabetologica* 45 (2008): 131-141.
- Xie F, Cheng Z, Li S, Liu X, Guo X, Yu P, Gu Z. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;54(6):688-95. doi: 10.1002/jcph.261. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24399744.
- Sheng L, Cao W, Lin P, Chen W, Xu H, Zhong C, Yuan F, Chen H, Li H, Liu C, Yang M, Li X. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Benfotiamine in Healthy Subjects. *Drug Des Dev Ther*. 2021 Mar 9;15(11):1101-1110. doi: 10.2147/DDDT.S295197. PMID: 3372798. PMCID: PMC7955732.
- Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003 Mar;9(3):294-9. doi: 10.1038/nm834. Epub 2003 Feb 18. PMID: 12592403.
- Stracke H, Hammes HP, Werkmann D, Mavrikis K, Bitsch I, Netzel M, Geyer J, Köpcke W, Sauerland C, Bretzel RG, Federlin KF. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(6):330-6. doi: 10.1055/s-2001-17399. PMID: 11571671.
- Haupt, E., H. Ledermann, and W. Köpcke. "Benfotiamine in the treatment of diabetic." *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 43.2 (2005): 71-77.
- Winkler G, Pál B, Nagybéghányi E, Öry I, Porochnevav M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999 Mar;49(3):220-4. doi: 10.1055/s-0031-1300405. PMID: 10219465.
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENIDI): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov;116(10):600-5. doi: 10.1055/s-2008-1065351. Epub 2008 May 13. PMID: 18473286.
- Stirban OA, Zeller-Stefan H, Schumacher J, Gaus W, Ziegler D, Schuerholz T, Pop-Busui R. Treatment with benfotiamine in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group pilot study over 12 months. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107757. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107757. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33069584.
- Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, Chen H, Franchino-Elder J, Hirsch JA, Bettendorff L, Chen Z, Flowers SA, Gerber LM, Grandville T, Schuyf N, Xu H, Stern Y, Haback C, Jordan B, Fontzetti P. Benfotiamine and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(3):989-1010. doi: 10.3233/JAD-200896. PMID: 33074237. PMCID: PMC7880246.
- Pan X, Chen Z, Fei G, Pan S, Bao W, Ren S, Guan Y, Zhong C. Long-Term Cognitive Improvement After Benfotiamine Administration in Patients with Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull*. 2016 Dec;32(6):591-596. doi: 10.1007/s12264-016-0067-0. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27696179. PMCID: PMC5567484.
- Manzardo, Ann M. "Thiamine deficiency and alcoholism psychopathology." *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition* (2016): 85-94.
- Manzardo AM, Pendleton T, Poje A, Penick EC, Butler MG. Change in psychiatric symptomatology after benfotiamine treatment in males is related to lifetime alcoholism severity. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Jul;152:257-63. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.032. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25908323. PMCID: PMC4550087.
- Manzardo AM, He J, Poje A, Penick EC, Campbell J, Butler MG. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Dec 1;133(2):562-70. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.035. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23992649. PMCID: PMC3818307.
- Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1204-8. doi: 10.1111/dme.12240. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23701274.
- Balakumar P, Sharma R, Singh M, Benfotiamine attenuates nicotine and uric acid-induced vascular endothelial dysfunction in the rat. *Pharmacol Res*. 2008 Nov;Dec;58(5):625-633. doi: 10.1016/j.phrs.2008.09.012. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18951979.
- Katara, Rajesh G., et al. "Vitamin B1 analog benfotiamine prevents diabetes-induced diastolic dysfunction and heart failure through Akt/Pim-1-mediated survival pathway." *Circulation: Heart Failure* 3.2 (2010): 294-305.
- Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1204-8. doi: 10.1111/dme.12240. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23701274.
- Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann J, Göting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Urbarril J, Vlassara H, Tschoepe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):2064-71. doi: 10.2337/dc06-0531. PMID: 16930154.
- Stirban A, Andreian S, Kirana S, Göting C, Veresuş I, A., & Tschoepe D. (2012). Benfotiamine counteracts smoking-induced vascular dysfunction in healthy smokers. *International journal of vascular medicine*, 2012.
- Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalizes complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1930-2. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18663426.
- Bozic I, Savić D, Laketa D, Bjelobaba I, Milenković I, Peković S, Nedeljković N, Lavrnja I. Benfotiamine attenuates inflammatory response in LPS stimulated BV-2 microglia. *PLoS One*. 2015 Feb 19;10(2):e0118372. doi: 10.1371/journal.pone.0118372. PMID: 25695433. PMCID: PMC4335016.
- Shoeb M, Ramana KV. Anti-inflammatory effects of benfotiamine are mediated through the regulation of the arachidonic acid pathway in macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2012 Jan 1;52(1):182-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.444. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22067901. PMCID: PMC3249497.
- Schupp N, Detté EM, Schmid U, Bahner U, Winkler M, Heidland A, Stopper H. Benfotiamine reduces genomic damage in peripheral lymphocytes of hemodialysis patients. *Neurom Schiedelbergs Arch Pharmacol*. 2008 Sep;378(3):283-91. doi: 10.1007/s00210-008-0310-y. Epub 2008 May 29. PMID: 18509502.
- Frank T, Bitsch R, Mairwald J, Stein G. High thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes can be achieved in dialysis patients by oral administration of benfotiamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;56(3):251-7. doi: 10.1007/s002280000131. PMID: 10952481.

## RÉSUMÉ DE LA POSOLOGIE SPÉCIFIQUE À L'INDICATION BASÉ SUR LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ L'HOMME#

# Veuillez noter que ces suggestions sont des lignes directrices basées sur les études cliniques. Les preuves de l'efficacité et de la sécurité ont fait l'objet d'une évaluation qualitative (qualité de l'étude en termes de conception de l'étude, taille de l'échantillon, méthodes d'analyse appropriées, utilisation d'un placebo/contrôle approprié, biais, etc.) et ont été notées selon une classification à 5 étoiles ★.

Indication	Dosage suggéré	Preuves à l'appui et résultats des études	Plan de l'étude	Mesures des résultats/ critères de sélection des études	Sécurité	Évaluation de la qualité des preuves
<b>Santé Neurologique</b>						
Neuropathie diabétique <sup>1, 2, 3</sup>	3 capsules végétales par jour	Une amélioration significative du score de neuropathie, ainsi qu'une diminution substantielle des plaintes liées à la douleur.	Étude pilote randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle, étude pilote. n=40 ; 3 semaines 400 mg de benfotiamine/jour	Score de neuropathie, seuil de perception des vibrations, HbA1, triglycérides, créatinine, sédimentation érythrocytaire	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
	1 à 2 capsules végétales par jour	Une amélioration significative de l'état de la neuropathie, un changement substantiel a été noté dans le groupe recevant une dose élevée de benfotiamine.	Étude randomisée, ouverte. n=36 ; 6 semaines 150, 160 ou 320 mg de benfotiamine/jour	Sensation de douleur, sensation de vibration, seuil de perception du courant (CPT)	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★
	6 capsules végétales par jour	Une amélioration significative de l'état de la thiamine	Étude randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle. n=82 ; 12 semaines 900 mg de benfotiamine/jour	Concentration de thiamine dans le sang total et le plasma, modification de l'excrétion urinaire d'albumine (UAE)	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
Polyneuropathie <sup>4,5,6</sup>	2 capsules végétales par jour	Une amélioration significative des symptômes de la polyneuropathie alcoolique, ainsi qu'une amélioration substantielle de la fonction motrice et de la perception des vibrations	Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, à trois bras, multicentrique. n=84 ; 8 semaines 320 mg de benfotiamine/jour	Évaluation de la fonction nerveuse périphérique, intensité de la douleur, score de la fonction motrice, glutamate-oxaloacétate aminotransférase sérique (SGOT), glutamate-pyruvate aminotransférase sérique (SGPT), triglycérides, cholestérol, créatinine, alcoolémie, glycémie à jeun	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
	2 à 4 capsules végétales par jour	Une amélioration significative du score des symptômes de la neuropathie, ainsi qu'une amélioration substantielle de la douleur, de l'engourdissement, de la sensation de brûlure et de la paresthésie	Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, étude de phase III. n=165 ; 6 semaines 300 ou 600 mg de benfotiamine/jour	Score des symptômes de la neuropathie, score total des symptômes, score d'incapacité de la neuropathie	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
	4 capsules végétales par jour	Une amélioration substantielle des symptômes selon le questionnaire du Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).	Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, groupe parallèle, étude pilote. n=22 ; 3 mois 600 mg de benfotiamine/jour	Michigan Neuropathy Screening Instrument - questionnaire MNSI (MNSIq) et examen (MNSIe), qualité de vie (Neuro-QoLTM), douleur neuropathique (échelle d'évaluation numérique - NRS)	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★

Indication	Dosage suggéré	Preuves à l'appui et résultats des études	Plan de l'étude	Mesures des résultats/ critères de sélection des études	Sécurité	Évaluation de la qualité des preuves
<b>Santé Neurologique (suite)</b>						
Cognition <sup>7,8</sup>	4 capsules végétales par jour	Une amélioration substantielle de l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer - sous-échelle cognitive indiquant un déclin cognitif moins important, ainsi qu'une aggravation significativement plus faible de l'évaluation de la démence clinique.	Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, au début de la phase II. n=70 ; 12 mois 600 mg de benfotiamine/jour	AD Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog), Clinical dementia rating (CDR), The Buschke Selective Reminding Test (SRT), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
	4 capsules végétales par jour	Une augmentation moyenne de 3,2 points a été constatée après 18 mois de supplémentation en benfotiamine, une augmentation de 36,7 % de la tomographie par émission de positons avec le composé B de Pittsburgh, et une augmentation de 1,5 % de l'indice de masse corporelle (IMC) avec le composé B de Pittsburgh.	Étude ouverte, non contrôlée. n=5 ; 18 mois 600 mg de benfotiamine/jour	Mini-Mental Status Examination (MMSE), mesure des métabolites de la thiamine dans le sang, tomographie par émission de positons avec le composé B de Pittsburgh (PiB-PET)	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★
Détresse psychiatrique <sup>9</sup>	4 capsules végétales par jour	Une réduction substantielle de la détresse psychiatrique, la benfotiamine peut également être un adjuvant possible pour la réhabilitation de l'alcool.	Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle. n=85 ; 6 mois 600 mg de benfotiamine/jour	Score de gravité de l'alcoolisme au cours de la vie (AS), liste de contrôle des symptômes 90R (SCL-90R) et échelle d'impulsivité de Barratt (BIS)	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
Dépendance à l'alcool <sup>10</sup>	4 capsules végétales par jour	Une diminution significative de la consommation d'alcool a été observée chez les femmes traitées à la benfotiamine.	Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle. n=70 ; 24 semaines 600 mg de benfotiamine/jour	L'évolution de la consommation quotidienne moyenne d'alcool, exprimée en verres standard d'alcool par jour, l'échelle de sévérité de l'alcool (ASS), la liste de contrôle des symptômes 90-R (SCL-90-R).	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
<b>Santé Cardiovasculaire Et Métabolique</b>						
Dysfonctionnement endothélial <sup>11,12</sup>	6 capsules végétales par jour	Pas de différence significative dans les fonctions macrovasculaires et microvasculaires	Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et croisée. n=31 ; 6 semaines 900 mg de benfotiamine/jour	Fonction macrovasculaire et microvasculaire	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★
	7 capsules végétales par jour	Une prévention significative du dysfonctionnement microvasculaire et macrovasculaire induit par un repas test riche en AGE chez les patients atteints de diabète de type 2	Étude randomisée, en simple aveugle, croisée. n=13 ; 3 jours 1050 mg benfotiamine/jour (+ régime à base de produits de glycation élevés (AGE))	Dilatation macrovasculaire médiée par le flux (FMD) et hyperémie réactive microvasculaire, E-sélectine, molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1, molécule d'adhésion intracellulaire-1, stress oxydatif	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★
Dysfonctionnement vasculaire <sup>13</sup>	7 capsules végétales par jour	Une diminution significative de la dilatation à médiation de flux liée à la fumée après avoir reçu de la benfotiamine, ainsi qu'une prévention de l'augmentation de la molécule soluble d'adhésion aux cellules vasculaires induite par la fumée.	Étude randomisée, en simple aveugle, croisée. n=20 ; 3 jours 1050 mg de benfotiamine/jour	Dilatation à médiation de flux (FMD) Mesures de la fonction macrovasculaire, concentration sérique de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire soluble (sVCAM)-1	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★★

Indication	Dosage suggéré	Preuves à l'appui et résultats des études	Plan de l'étude	Mesures des résultats / critères de sélection des études	Sécurité	Évaluation de la qualité des preuves
------------	----------------	-------------------------------------------	-----------------	----------------------------------------------------------	----------	--------------------------------------

### Santé Cardiovasculaire Et Métabolique (suite)

Diabète <sup>14</sup>	4 capsules végétales par jour	Une augmentation significativement normalisée de la formation d'AGE, ainsi qu'une diminution substantielle de l'augmentation des protéines monocyte modifiées par l'hexosamine et une diminution de l'activité de la prostacycline synthase.	Étude pilote. n=9 ; 4 semaines 600 mg de benfotiamine/jour (+ acide $\alpha$ -lipoïque à libération lente 1200 mg)	HbA1c, fructosamine, glycémie à jeun, taux sériques de 6-céto-prostaglandine F	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★
-----------------------	-------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------	----

### Santé Immunitaire

Dommages génomiques <sup>15</sup>	4 capsules végétales par jour	Une diminution significative des dommages génomiques des lymphocytes du sang périphérique (LSP), ainsi qu'un effet antioxydant substantiel entraînant une amélioration des dommages à l'ADN.	Étude pilote, prospective. n=15 ; 6 semaines 600 mg de benfotiamine/jour	Test de fréquence des micronoyaux, fluorescence associée aux AGE, activité de la transcétolase, effet de la thiamine pyrophosphate (TPP), teneur en vitamine B1	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★
TDP Concentration d'érythrocytes <sup>16</sup>	1 capsule végétale par jour	Une diminution significative des concentrations de thiamine diphosphate dans les érythrocytes, ainsi qu'une amélioration substantielle de l'activité de la transcétolase érythrocytaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT).	Étude randomisée, en simple aveugle, en deux groupes. n=20 ; 24 heures 100 mg de benfotiamine/jour	Thiamine diphosphate (TDP) dans les érythrocytes, activité de la transcétolase érythrocytaire	Aucun effet indésirable grave n'a été signalé	★★

### RÉFÉRENCES:

- Haupt, E., H. Ledermann, and W. Köpcke. "Benfotiamine in the treatment of diabetic." International journal of clinical pharmacology and therapeutics 43.2 (2005): 71-77.
- Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, Ory I, Porochnavac M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999 Mar;49(3):220-4. doi: 10.1055/s-0031-1300405. PMID: 10219465.
- Alkhalaf, A., Klooster, A., Van Oeveren, W., Achenbach, U., Kleefstra, N., Slingerland, R. J., & Bakker, S. J. (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 33(7), 1598-1601.
- Woelk, H., et al. "Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study)." *Alcohol and Alcoholism* 33.6 (1998): 631-638.
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov;116(10):600-5. doi: 10.1055/s-2008-1065351. Epub 2008 May 13. PMID: 18473286.
- Stirban OA, Zeller-Stefan H, Schumacher J, Gaus W, Ziegler D, Schuerholz T, Pop-Busui R. Treatment with benfotiamine in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group pilot study over 12 months. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107757. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107757. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33069584.
- Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, Chen H, Franchino-Elder J, Hirsch JA, Bettendorff L, Chen Z, Flowers SA, Gerber LM, Grandville T, Schupf N, Xu H, Stern Y, Habeck C, Jordan B, Fonzetti P. Benfotiamine and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(3):989-1010. doi: 10.3233/JAD-200896. PMID: 33074237; PMCID: PMC7880246.
- Pan X, Chen Z, Fei G, Pan S, Bao W, Ren S, Guan Y, Zhong C. Long-Term Cognitive Improvement After Benfotiamine Administration in Patients with Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull*. 2016 Dec;32(6):591-596. doi: 10.1007/s12264-016-0067-0. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27696179; PMCID: PMC5567484.
- Manzardo AM, Pendleton T, Poje A, Penick EC, Butler MG. Change in psychiatric symptomatology after benfotiamine treatment in males is related to lifetime alcoholism severity. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Jul 1;152:257-63. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.032. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25908323; PMCID: PMC4550087.
- Manzardo AM, He J, Poje A, Penick EC, Campbell J, Butler MG. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Dec 1;133(2):562-70. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.035. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23992649; PMCID: PMC3818307.
- Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1204-8. doi: 10.1111/dme.12240. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23701274.
- Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Götting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):2064-71. doi: 10.2337/dc06-0531. PMID: 16936154.
- Stirban, A., Nandrea, S., Kirana, S., Götting, C., Veresiu, I. A., & Tschoepe, D. (2012). Benfotiamine counteracts smoking-induced vascular dysfunction in healthy smokers. *International journal of vascular medicine*, 2012.
- Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1930-2. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18663426.
- Schupp N, Dette EM, Schmid U, Bahner U, Winkler M, Heidland A, Stopper H. Benfotiamine reduces genomic damage in peripheral lymphocytes of hemodialysis patients. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2008 Sep;378(3):283-91. doi: 10.1007/s00210-008-0310-y. Epub 2008 May 29. PMID: 18509620.
- Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G. High thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes can be achieved in dialysis patients by oral administration of benfotiamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;56(3):251-7. doi: 10.1007/s00228000131. PMID: 10952481.

# Benfotiamine SAP

Science-based nerve health support

Benfotiamine is a synthetic form of thiamine, or vitamin B1, that is highly bioavailable and has been shown to have various health benefits. It is commonly used to support nerve function and reduce symptoms of diabetic neuropathy by enhancing the body's ability to produce energy and reducing oxidative stress. Benfotiamine has also demonstrated potential in improving glucose metabolism, reducing inflammation, and protecting against complications related to diabetes. Additionally, some research suggests that benfotiamine may have neuroprotective properties and play a role in maintaining cardiovascular health. Overall, **Benfotiamine SAP** is a promising supplement that may offer support for nerve health, blood sugar regulation, and overall well-being.

## ACTIVE INGREDIENTS

Each vegetable capsule contains:

Benfotiamine.....	150 mg
Providing: Thiamine (vitamin B1).....	85.5 mg

**NON-MEDICINAL INGREDIENTS:** Microcrystalline cellulose, vegetable magnesium stearate and silicon dioxide in a capsule composed of vegetable carbohydrate gum and purified water.

**This product is non-GMO and vegan friendly.**

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

**Benfotiamine SAP** contains 60 capsules per bottle.

## DIRECTIONS FOR USE

**Adults:** For support of healthy nerve function in individuals with polyneuropathy: Take 1 capsule three times daily or as directed by your healthcare practitioner. For help in energy production and to help maintain the body's ability to metabolize nutrients: Take 1 capsule daily or as directed by your healthcare practitioner.

**Duration of use:** Consult a healthcare practitioner for use beyond 6 months.

## INDICATIONS

**Benfotiamine SAP** can help:

- Improve pain and diabetic neuropathy symptoms
- Mitigate symptoms associated with polyneuropathy
- Promote cognitive function, alleviate mental distress, and reduce alcohol dependence
- Improve vascular and endothelial dysfunction

## SAFETY, CAUTIONS, AND WARNINGS

Consult a healthcare practitioner if symptoms persist or worsen.

Do not use if seal is broken. Keep out of reach of children.

## PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for all **Benfotiamine SAP** lot numbers have been tested 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

Just like other B vitamins, thiamine is a crucial molecule for all living organisms, as it assists in converting food into energy and maintaining the proper functioning of the nervous system. [1] The absorption of thiamine in the intestine is limited by specific transporters, thus, it may not be absorbed efficiently. [2] Benfotiamine is a third derivative of thiamine that has better bioavailability than thiamine itself. [3] Benfotiamine has a unique open thiazole-ringed structure which closes upon absorption; it then undergoes phosphorylation by the action of the enzyme ecto-alkaline phosphatase found in the brush borders of intestinal mucosal cells to form S-benzoyl thiamine. [4] When in the bloodstream, a significant amount of S-benzoyl thiamine is captured by red blood cells and then transformed into active thiamine. [5] Therapeutically, benfotiamine has been proven to prevent AGE (Advanced Glycation End) products formation in diabetic complications like neuropathy, retinopathy, and nephropathy, compared to water-soluble thiamine. [6] A pharmacokinetic study of benfotiamine revealed that compared to thiamine hydrochloride, it has higher bioavailability of thiamine because there is a significant increase in the absorption rate and extent of benfotiamine systemic availability of thiamine. [7]

### SAFETY OF BENFOTIAMINE

A clinical study to assess the safety and tolerability of benfotiamine using single and multiple ascending doses, e.g., 150, 300, and 600 mg, revealed that the compound was well tolerated and safe. [8] A moderate accumulation of thiamine and thiamine diphosphate was observed after receiving repeated administration. [8]

### NEUROLOGICAL HEALTH

A preclinical study on diabetic rats treated with benfotiamine showed that it aided in preventing retinal damage by the NF- $\kappa$ B cells for a prolonged period after treatment. The study also demonstrated the potential prevention of diabetic retinopathy. [9] A similar study on rats that had streptozotocin (STZ) induced diabetes showed that it significantly reduced the formation of neural imidazole-type AGE and completely prevented the formation of glycoxidation products like carboxymethyl-lysine (CML) caused by diabetes. [10] A randomized, placebo-controlled clinical study showed that benfotiamine helped significantly improve neuropathy scores, which subsequently led to a decrease in pain-based complaints among the participants. [11] Another open-label study on diabetic patients tested the efficacy of different dosages of benfotiamine, 150, 160 or 320 mg per day, and showed that a higher dose could significantly improve the neuropathy status of the patients. [12]

A six weeklong phase-III study showed that receiving a dosage of 300 or 600 mg of benfotiamine per day can significantly improve neuropathy symptom score, pain, numbness, burning, and paresthesia. [13] Similarly, a pilot study by Stirban et al. showed a significant improvement in the Michigan Neuropathy Screening Instrument questionnaire. [14] Benfotiamine proved its efficacy in ceasing cognitive decline in two clinical studies. 600 mg of the compound per day helped show a substantial improvement in the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale and an increase in positron emission tomography with Pittsburgh compound B. [15, 16]

Thiamine deficiency is often related to the erosion of neural pathways, and alcoholism is one of the strong links to neurological health, like Wernicke's encephalopathy and vitamin deficiency. [5, 17] The efficiency of 600 mg of benfotiamine in relieving psychiatric distress in alcohol-dependent men and women was analyzed in a clinical intervention. It proved to help the female population and was suggested to be used as an adjuvant in alcohol rehabilitation. [18] A significant decrease in alcohol consumption was also noticed in another similar randomized, placebo-controlled, double-blind study. [19]

### CARDIOVASCULAR AND METABOLIC HEALTH

A preclinical study on rats that had nicotine and uric acid-induced vascular endothelial dysfunction (VED) was supplemented with 70 mg per kg of benfotiamine. The compound exhibited a noteworthy antioxidant potential, which subsequently helped ameliorate the integrity of vascular endothelium and prevented nicotine and uric acid-induced experimental VED. [21] A similar study explored the effect of benfotiamine on diabetic-induced cardiomyopathy. The affected mice, after treatment with the thiamine derivative, showed a potential improvement in cardiac perfusion and a decline in cardiomyocyte apoptosis and interstitial fibrosis. [22] Three different clinical studies by Stirban et al. tested the potency of benfotiamine in counteracting endothelial dysfunction. [23, 24, 25] While in a study in patients affected by type 2 diabetes, 900 mg of benfotiamine did not help in improving the macrovascular and microvascular function, 1050 mg per day showed significant prevention of microvascular and macrovascular dysfunction (induced by an AGE-rich test meal). [23, 24] Likewise, vascular dysfunction in smokers was significantly attenuated by benfotiamine, which also helped in preventing smoke-induced increases in soluble vascular cell adhesion molecules. [25] Another clinical trial showed that benfotiamine can significantly normalize the increase in AGE formation, also control the rise of monocyte hexamine-modified proteins and decrease prostacyclin synthase activity. [26]

### IMMUNOMODULATORY EFFECTS

A preclinical study showed that benfotiamine can significantly decrease the pro-inflammatory mediators, including the inducible form of nitric oxide synthase (iNOS)

and NO, cyclooxygenase-2 (COX-2), heat-shock protein 70 (Hsp70), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6). In contrast, it boosted the production of anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) in LPS stimulated BV-2 microglia. [27] Another similar study showed that it can attenuate the LPS-induced oxidative stress and protein-HNE adduct formation. The LPS-induced macrophage death and monocyte adhesion to endothelial cells were also significantly controlled by benfotiamine. [28] A clinical intervention by Schupp et al. focused on the outcome measures including micronucleus frequency test, AGE-associated fluorescence, and transketolase activity. Benfotiamine treatment led to a significant decrease in the genomic damage of peripheral blood lymphocytes (PBLs), additionally, a substantial antioxidant effect resulting in amelioration of DNA damage was also observed. [29] A study on patients affected by end-stage renal disease (ESRD) demonstrated an improvement in erythrocyte transketolase activity. [30]

### REFERENCES

- Bettendorff, Lucien, and Pierre Wins. "Biological functions of thiamine derivatives: Focus on non-coenzyme roles." *OA Biochemistry* 1.1 (2013).
- Bozic, Iva, and Irena Lavrnja. "Thiamine and benfotiamine: Focus on their therapeutic potential." *Heliyon* 9.11 (2023).
- Volvert, Marie-Laure, et al. "Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives." *BMC pharmacology* 8.1 (2008): 1-11.
- Balakumar, Pitchai, et al. "The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine." *Pharmacological research* 63 (2010): 482-488.
- Raj, V., et al. "Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets." (2018).
- Beltramini, Elena, et al. "Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications." *Acta diabetologica* 45 (2008): 131-141.
- Xie F, Cheng Z, Li S, Liu X, Guo X, Yu P, Gu Z. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;54(6):688-95. doi: 10.1002/jcp.261. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24399744.
- Sheng L, Cao W, Lin P, Chen W, Xu H, Zhong C, Yuan F, Chen H, Li H, Liu C, Yang M, Li X. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Benfotiamine in Healthy Subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Mar 9;15:1101-1110. doi: 10.2147/DDDT.S296197. PMID: 33727798; PMCID: PMC7955752.
- Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giordano I, Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003 Mar;9(3):294-9. doi: 10.1038/nm834. Epub 2003 Feb 18. PMID: 12592403.
- Stracke H, Hammes HP, Werkmann D, Mavrakis K, Bitsch J, Netzel M, Geyer J, Köpcke W, Sauerland C, Bretzel RG, Federlin KF. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(6):330-6. doi: 10.1055/s-2001-17399. PMID: 11571671.
- Haupt, E., H. Ledermann, and W. Köpcke. "Benfotiamine in the treatment of diabetic." *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 43.2 (2005): 71-77.
- Winkler G, Pils, Nagy-Bégányi E, Orly J, Porochnevac M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999 Mar;49(3):220-4. doi: 10.1055/s-0031-1300405. PMID: 10219465.
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov;116(10):600-5. doi: 10.1055/s-2008-1065351. Epub 2008 May 13. PMID: 18473286.
- Stirban OA, Zeller-Stefan H, Schumacher J, Gaus W, Ziegler D, Schuerholz T, Pop-Busui R. Treatment with benfotiamine in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group pilot study over 12 months. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107757. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107757. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33069584.
- Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, Chen H, Franchino-Elder J, Hirsch JA, Bettendorff L, Chen Z, Flowers SA, Gerber LM, Grandville T, Schupf N, Xu H, Stern Y, Habeck C, Jordan B, Fozzetti P. Benfotiamine and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(3):989-1010. doi: 10.3233/JAD-200896. PMID: 33074237; PMCID: PMC7880246.
- Pan X, Chen Z, Fei G, Pan S, Bao W, Ren S, Guan Y, Zhong C. Long-Term Cognitive Improvement After Benfotiamine Administration in Patients with Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull*. 2016 Dec;32(6):591-596. doi: 10.1007/s12264-016-0067-0. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27696179; PMCID: PMC5567484.
- Manzardo, Ann M. "Thiamine deficiency and alcoholism psychopathology." *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition* (2016): 85-94.
- Manzardo AM, Pendleton T, Poje A, Penick EC, Butler MG. Change in psychiatric symptomatology after benfotiamine treatment in individuals with moderate to severe alcoholism severity. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Jul;152:257-63. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.032. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25908323; PMCID: PMC4550087.
- Manzardo AM, He J, Poje A, Penick EC, Campbell I, Butler MG. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Dec 1;133(2):562-70. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.035. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23992649; PMCID: PMC3818307.
- Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1204-8. doi: 10.1111/dme.12240. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23701274.
- Balakumar P, Sharma R, Singh M. Benfotiamine attenuates nicotine and uric acid-induced vascular endothelial dysfunction in the rat. *Pharmacol Res*. 2008 Nov-Dec;58(5-6):356-63. doi: 10.1016/j.phrs.2008.09.012. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18951979.
- Katara, Rajesh G., et al. "Vitamin B1 analog benfotiamine prevents diabetes-induced diastolic dysfunction and heart failure through Akt/Pim-1-mediated survival pathway." *Circulation: Heart Failure* 3.2 (2010): 294-305.
- Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1204-8. doi: 10.1111/dme.12240. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23701274.
- Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):2064-71. doi: 10.2337/dc06-0531. PMID: 16936154.
- Stirban A, Wandreas S, Kirana S, Götting C, Veresiu, I. A., & Tschoepe, D. (2012). Benfotiamine counteracts smoking-induced vascular dysfunction in healthy smokers. *International journal of vascular medicine*. 2012.
- Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1930-2. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18663426.
- Bozic I, Savić D, Laketa D, Bjelobaba I, Milenković I, Peković S, Nedeljković N, Lavrnja I. Benfotiamine attenuates inflammatory response in LPS stimulated BV-2 microglia. *PLoS One*. 2015 Feb 19;10(2):e0118372. doi: 10.1371/journal.pone.0118372. PMID: 25695433; PMCID: PMC4335016.
- Shoeb M, Ramana KV. Anti-inflammatory effects of benfotiamine are mediated through the regulation of the arachidonic acid pathway in macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2012 Jan 1;52(1):182-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.444. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22067901; PMCID: PMC3249497.
- Schupp N, Dette EM, Schmid U, Bahner U, Winkler M, Heidland A, Stopper H. Benfotiamine reduces genomic damage in peripheral lymphocytes of hemodialysis patients. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2008 Sep;378(3):283-91. doi: 10.1007/s00210-008-0310-y. Epub 2008 May 29. PMID: 18509620.
- Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G. High thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes can be achieved in dialysis patients by oral administration of benfotiamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;56(3):251-7. doi: 10.1007/s002280000131. PMID: 10952481.

## INDICATION SPECIFIC DOSAGE SUMMARY BASED ON HUMAN CLINICAL RESEARCH#

#Please note these suggestions are guidelines based on the clinical studies. Evidence for efficacy and safety have been qualitatively (study quality in terms of study design, sample size, appropriate methods of analysis, use of appropriate placebo/control, bias etc) assessed and have been rated using a 5 star ★ rating classification.

Indication	Suggested dosage	Supporting evidence and study outcome	Study design	Outcome measures	Safety	Evidence quality rating
<b>Neurological Health</b>						
Diabetic Neuropathy <sup>1, 2, 3</sup>	3 vegetable capsules/day	A significant improvement in neuropathy score, also substantial decrease on pain-based complaints	Randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. n=40; 3 weeks 400 mg benfotiamine/day	Neuropathy score, vibration perception threshold, HbA1, triglycerides, creatinine, erythrocyte sedimentation	No severe adverse effects were reported	★★★
	1 to 2 vegetable capsules/day	A significant improvement in neuropathy status, a substantial change was noted in the high dose benfotiamine group	Randomized, open-label study. n=36; 6 weeks 150, 160 or 320 mg benfotiamine/day	Pain sensation, vibration sensation, current perception threshold (CPT)	No severe adverse effects were reported	★★
	6 vegetable capsules/day	A significant improvement in thiamine status	Randomized, placebo-controlled, double-blind study. n=82; 12 weeks 900 mg benfotiamine/day	Thiamine concentration in whole blood and plasma, change in urinary albumin excretion (UAE)	No severe adverse effects were reported	★★★
Polyneuropathy <sup>4,5,6</sup>	2 vegetable capsules/day	A significant improvement in symptoms of alcoholic polyneuropathy, also a substantial improvement in motor function and vibration perception	Randomized, placebo-controlled, double-blind, three-armed, multicenter study. n=84; 8 weeks 320 mg benfotiamine/day	Assessment of peripheral nerve function, intensity of pain, motor function score, serum glutamate-oxaloacetate aminotransferase (SGOT), serum glutamate-pyruvate aminotransferase (SGPT), triglycerides, cholesterol, creatinine, blood alcohol, fasting blood sugar	No severe adverse effects were reported	★★★
	2 to 4 vegetable capsules/day	A significant improvement in neuropathy symptom score, also a substantial improvement in pain, numbness, burning, paresthesia	Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase-III study. n=165; 6 weeks 300 or 600 mg benfotiamine/day	Neuropathy symptom score, total symptom score, Neuropathy disability score	No severe adverse effects were reported	★★★
	4 vegetable capsules/day	A substantial improvement in symptoms according to Michigan Neuropathy Screening Instrument - MNSI questionnaire	Randomized, placebo-controlled, double-blind study, pilot study. n=22; 3 months 600 mg benfotiamine/day	Michigan Neuropathy Screening Instrument - MNSI questionnaire (MNSIq) and examination (MNSIe), Quality of life (Neuro-QoLTM), neuropathic pain (numerical rating scale - NRS)	No severe adverse effects were reported	★★★
Cognition <sup>7,8</sup>	4 vegetable capsules/day	A substantial improvement in AD Assessment Scale-Cognitive Subscale indicating less cognitive decline, also a significantly lower worsening in clinical dementia rating	Randomized, placebo-controlled, double-blind, early phase II study. n=70; 12 months 600 mg benfotiamine/day	AD Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog), Clinical dementia rating (CDR), The Buschke Selective Reminding Test (SRT), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)	No severe adverse effects were reported	★★★
	4 vegetable capsules/day	An average increase of 3.2 points was noticed after 18 months of benfotiamine supplementation, a 36.7% increase in positron emission tomography with Pittsburgh compound B	Open, uncontrolled study. n=5; 18 months 600 mg benfotiamine/day	Mini-Mental Status Examination (MMSE), Measurement of Blood Thiamine Metabolites, positron emission tomography with Pittsburgh compound B (PiB-PET)	No severe adverse effects were reported	★★
Psychiatric distress <sup>9</sup>	4 vegetable capsules/day	A substantial reduction in psychiatric distress, also benfotiamine can be a possible adjuvant for alcohol rehabilitation	Randomized, placebo-controlled, double-blind study. n=85; 6 months 600 mg benfotiamine/day	Derived Lifetime Alcoholism Severity Score (AS), Symptom Checklist 90R (SCL-90R), and the Barratt Impulsivity Scale (BIS)	No severe adverse effects were reported	★★★
Alcohol dependence <sup>10</sup>	4 vegetable capsules/day	A significant decrease in alcohol consumption, also a substantial decline in alcohol consumption was noticed in women treated with benfotiamine	Randomized, placebo-controlled, double-blind study. n=70; 24 weeks 600 mg benfotiamine/day	The change in the mean daily alcohol consumption recorded in standard drinks of alcohol per day, The Alcohol Severity Scale (ASS), Symptom Checklist 90-R (SCL-90-R)	No severe adverse effects were reported	★★★



Indication	Suggested dosage	Supporting evidence	Study design	Outcome measures/ selection criteria for studies	Safety	Evidence quality rating
Endothelial dysfunction <sup>11,12</sup>	6 vegetable capsules/day	No significant difference in the macrovascular and microvascular function	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. n=31; 6 weeks 900 mg benfotiamine/day	Macrovascular and microvascular function	No severe adverse effects were reported	★
	7 vegetable capsules/day	A significant prevention of microvascular and macrovascular dysfunction induced by an AGE-rich test meal in patients with type 2 diabetes	Randomized, single-blind, crossover study. n=13; 3 days 1050 mg benfotiamine/day (+ high glycation end products (AGEs) diet)	Macrovascular flow-mediated dilatation (FMD) and microvascular reactive hyperemia, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, intracellular adhesion molecule-1, oxidative stress	No severe adverse effects were reported	★★★
Vascular dysfunction <sup>13</sup>	7 vegetable capsules/day	A significant decrease in smoke-related Flow-Mediated Dilatation after receiving benfotiamine, also it prevented smoke-induced increase in soluble vascular cell adhesion molecule	Randomized, single-blind, crossover study. n=20; 3 days 1050 mg benfotiamine/day	Flow-Mediated Dilatation (FMD) Measurements of Macrovascular Function, serum concentration of soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM)-1	No severe adverse effects were reported	★★★
Diabetes <sup>14</sup>	4 vegetable capsules/day	A significantly normalized increase in AGE formation, also a substantial decrease in the raise of monocyte hexosamine-modified proteins and decrease in prostacyclin synthase activity	Pilot study. n=9; 4 weeks 600 mg benfotiamine/day (+ slow-release α-lipoic acid 1200 mg)	HbA1c, fructosamine, fasting plasma glucose, serum levels of 6-keto-prostaglandin F	No severe adverse effects were reported	★★
<b>Immune Health</b>						
Genomic damage <sup>15</sup>	4 vegetable capsules/day	A significant decrease in the genomic damage of peripheral blood lymphocytes (PBLs), also a substantial antioxidant effect resulting in amelioration of DNA damage	Pilot, prospective study. n=15; 6 weeks 600 mg benfotiamine/day	Micronucleus frequency test, AGE-associated fluorescence, transketolase activity, thiamine pyrophosphate (TPP) effect, vitamin B1 content	No severe adverse effects were reported	★★
TDP Erythrocyte concentration <sup>16</sup>	1 vegetable capsule/day	A significant decrease in the thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes, also a substantial improvement in the erythrocyte transketolase activity in patients affected by end-stage renal disease (ESRD)	Randomized, single-blind, two-group study. n=20; 24 hours 100 mg benfotiamine/day	Thiamine diphosphate (TDP) in erythrocytes, erythrocyte transketolase activity	No severe adverse effects were reported	★★

## REFERENCES:

- Haupt, E., H. Ledermann, and W. Köpcke. "Benfotiamine in the treatment of diabetic." *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 43.2 (2005): 71-77.
- Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, Ory I, Porochnevac M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999 Mar;49(3):220-4. doi: 10.1055/s-0031-1300405. PMID: 10219465.
- Alkhalaf, A., Klooster, A., Van Oeveren, W., Achenbach, U., Kleefstra, N., Slingerland, R. J., & Bakker, S. J. (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 33(7), 1598-1601.
- Woelk, H., et al. "Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study)." *Alcohol and Alcoholism* 33.6 (1998): 631-638.
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov;116(10):600-5. doi: 10.1055/s-2008-1065351. Epub 2008 May 13. PMID: 18473286.
- Stirban OA, Zeller-Stefan H, Schumacher J, Gaus W, Ziegler D, Schuerholz T, Pop-Busui R. Treatment with benfotiamine in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group pilot study over 12 months. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107757. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107757. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33069584.
- Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, Chen H, Franchino-Elder J, Hirsch JA, Bettendorff L, Chen Z, Flowers SA, Gerber LM, Grandville T, Schupf N, Xu H, Stern Y, Habeck C, Jordan B, Fonzei P. Benfotiamine and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(3):989-1010. doi: 10.3233/JAD-200896. PMID: 33074237; PMCID: PMC7880246.
- Pan X, Chen Z, Fei G, Pan S, Bao W, Ren S, Guan Y, Zhong C. Long-Term Cognitive Improvement After Benfotiamine Administration in Patients with Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull*. 2016 Dec;32(6):591-596. doi: 10.1007/s12264-016-0067-0. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27696179; PMCID: PMC5567484.
- Manzardo AM, Pendleton T, Poje A, Penick EC, Butler MG. Change in psychiatric symptomatology after benfotiamine treatment in males is related to lifetime alcoholism severity. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Jul 1;152:257-63. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.032. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25908323; PMCID: PMC4550087.
- Manzardo AM, He J, Poje A, Penick EC, Campbell J, Butler MG. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Dec 1;133(2):562-70. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.035. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23992649; PMCID: PMC3818307.
- Stirban A, Pop A, Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1204-8. doi: 10.1111/dme.12240. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23701274.
- Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):2064-71. doi: 10.2337/dc06-0531. PMID: 16936154.
- Stirban, A., Nandreaan, S., Kirana, S., Götting, C., Veresiu, I. A., & Tschoepe, D. (2012). Benfotiamine counteracts smoking-induced vascular dysfunction in healthy smokers. *International journal of vascular medicine*, 2012.
- Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1930-2. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18663426.
- Schupp N, Dette EM, Schmid U, Bahner U, Winkler M, Heidland A, Stopper H. Benfotiamine reduces genomic damage in peripheral lymphocytes of hemodialysis patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008 Sep;378(3):283-91. doi: 10.1007/s00210-008-0310-y. Epub 2008 May 29. PMID: 18509620.
- Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G. High thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes can be achieved in dialysis patients by oral administration of benfotiamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;56(3):251-7. doi: 10.1007/s002280000131. PMID: 10952481.