

Phytothérapie expérimentale

Le Svetol[®], un extrait de café vert décaféiné, induit une perte de poids et augmente le ratio masse maigre sur masse grasse chez des volontaires en surcharge pondérale

O. Dellalibera¹, B. Lemaire², S. Lafay²

¹ Ospedale SS, Antonio e Margherita, Dipartimento Medico-Ambulatorio Obesità, Tortona, Italie

² Berkem, Le Marais Ouest, 24680 Gardonne, France

Correspondance : e-mail : sophie.lafay@berkem.com

Résumé : Pour tester les effets du Svetol[®], un extrait de café vert décaféiné possédant un ratio spécifique entre l'acide 5-caféylquinique (acide chlorogénique) et les autres isomères d'acides caféylquiniques, sur la perte de poids, 50 volontaires ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 ont été sélectionnés. Ils ont été randomisés en deux groupes : l'un (n = 20) recevant le placebo, l'autre (n = 30) recevant le Svetol[®] en parallèle d'une alimentation légèrement hypocalorique. Chaque volontaire consomme une capsule de Svetol[®] ou de placebo deux fois par jour pendant 60 jours, au moment des repas principaux. Le poids, l'IMC, le ratio masse maigre/masse grasse (MM/MG) et l'auto-évaluation de l'aspect physique ont été déterminés à Jo et J60. Après 60 jours de traitement, une réduction significative du poids de 4,97 +/- 0,32 kg (5,7 %) a été observée dans le groupe Svetol[®] comparé au groupe contrôle (p < 0,001). Le ratio MM/MG est augmenté de façon significative dans le groupe Svetol[®] comparé au groupe contrôle : 4,1 +/- 0,7 % vs 1,6 +/- 0,6 % respectivement (p < 0,01). Ces résultats démontrent que le Svetol[®] est capable d'augmenter l'effet d'une alimentation légèrement hypocalorique chez des volontaires ayant des problèmes de surpoids. Cet effet pourrait être expliqué par une meilleure utilisation des graisses et par la prévention de leur accumulation.

Mots clés : Acides chlorogéniques – Svetol[®] – Poids – Masse maigre/masse grasse (MM/MG)

Svetol[®], green coffee extract, induces weight loss and increases the lean to fat mass ratio in volunteers with overweight problem

Abstract: In order to test the effects of Svetol[®], a green coffee extract with specific ratio between 5-caffeoylquinic acid and others caffeoylquinic acid isomers, on weight loss, 50 volunteers with body mass index superior to 25 were selected. They were randomized in two groups, control group (n = 20) receiving placebo, treated group (n = 30) receiving Svetol[®] with bland low calory diet. Each volunteer took one capsule of Svetol[®] or placebo twice a day with main meal, for 60 days.

Changes in weight, body mass index (BMI), Muscle Mass/Fat Mass ratio (MM/FM) and self-evaluation of physical aspect were recorded at To and T60. After 60 days of treatment, a significant reduction in weight of 4.97 +/- 0.32 kg (5.7 %) was observed in the Svetol[®] group compared to control group (p < 0.001). Moreover, MM/FM ratio was increased significantly in Svetol[®] group compared to control group : 4.1 +/- 0.7 % vs 1.6 +/- 0.6 respectively (p < 0.01). The significant decrease of weight and increase of MM/FM ratio showed that Svetol[®] is able to exacerbate effect of a bland low caloric diet in volunteers who have overweight. This effect could be explained by increasing the consumption of fatty deposits and by preventing them from being accumulated.

Keywords: Chlorogenic acids – Svetol[®] – Weight – Muscle mass/fat mass ratio

Introduction

Les acides hydroxycinnamiques constituent une des classes majeures de polyphénols. Ils sont présents dans de nombreux fruits et légumes [3, 11]. L'acide hydroxycinnamique majoritairement représenté dans l'alimentation est l'acide caféique. On le trouve très largement conjugué avec un acide quinique, appelé alors acide chlorogénique (acide 5-caféylquinique) (Fig. 1).

Le café, une des boissons les plus consommées dans le monde, est la source alimentaire principale d'acide chlorogénique et de ses isomères. L'acide chlorogénique a des propriétés antioxydantes mises en évidence par sa capacité à piéger différents radicaux libres *in vitro* [4, 14, 15]. De plus, il est capable de réduire l'absorption du glucose en favorisant la dissipation du gradient sodique électrochimique [21] et d'inhiber l'activité de la glucose-6-phosphatase qui est impliquée dans l'homéostasie glucidique [2, 6].

In vivo, lorsqu'il est ingéré sous forme de café, l'acide chlorogénique augmente la capacité antioxydante plasmatique [13]. Il est aussi capable de réverser les effets pro-oxydants de

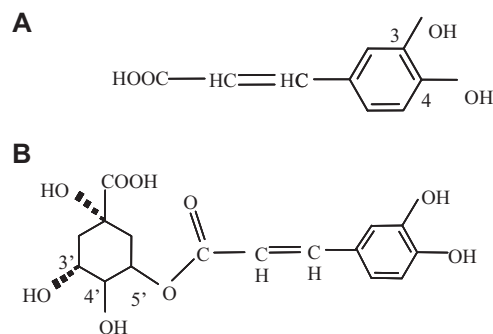


Fig. 1. Structure chimique des acides caféique (A) et chlorogénique (B)

drogues telles que le paraquat [20] et de prévenir différents cancers et maladies cardio-vasculaires dans différentes études expérimentales sur des modèles animaux [12, 17-19, 22]. Ainsi, l'acide chlorogénique, en modulant le métabolisme du glucose et en diminuant le stress oxydant, pourrait limiter le surpoids, l'obésité et les maladies secondaires associées telles que le diabète ou les problèmes cardio-vasculaires.

Le travail présenté ici avait pour but d'évaluer si le Svetol[®], un extrait de café vert décaféiné riche en acides chlorogéniques, était capable de diminuer le surpoids de volontaires ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25.

Sujets et méthodes

Composés chimiques

Le Svetol[®], extrait de café vert décaféiné, a été fourni par la société Berkem SA (Gardonne, France).

Sujets

50 volontaires des deux sexes, âgés de 19 à 75 ans, ont été répartis de façon randomisée en deux groupes, un groupe recevant le Svetol[®] (n = 30), l'autre groupe recevant le placebo (n = 20). Les participants des deux groupes constituent une population homogène en termes de poids et de ratio masse maigre sur masse grasse (MM/MG). Ils ont tous un problème de surpoids, leur IMC étant supérieur à 25, et ont tous accepté de se soumettre à une alimentation légèrement hypocalorique pendant la durée de l'étude. Les critères d'exclusion sont les suivants : pathologies gastro-intestinales aiguës ou chroniques, infections gastro-intestinales ou parasitoses, cancers gastro-intestinaux, hypertension sévère (pression artérielle supérieure à 120 mm Hg), maladies métaboliques chroniques, forte consommation d'alcool, consommation de produits régulant le poids et/ou la glycémie, intolérance connue à un des composants du produit testé.

Supplémentation en Svetol[®]

Le produit ou le placebo est conditionné dans des boîtes sous forme de capsules (30 capsules par boîte) absolument identiques. La composition du produit testé (capsules actives) est donnée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Composition d'une capsule de Svetol [®]	
	mg/capsule
Svetol [®]	200
Amidon	0,04
Stéarate de Magnésium	0,015
Silice micronisée	0,008
Gélatine blanche	0,087

Les capsules placebo contiennent les mêmes composants que les capsules actives, le Svetol[®] étant substitué par une quantité identique de maltodextrine (200 mg).

Protocole

Les volontaires prennent une capsule deux fois par jour pendant soixante jours, au moment des repas principaux. Chaque participant possède un traitement suffisant pour un mois (2 boîtes) lorsqu'il démarre l'étude (J0), le reste du traitement étant donné au jour J30.

Données collectées et paramètres d'évaluation

Au départ de l'étude (J0), les données suivantes ont été rassemblées : âge, taille, sexe, IMC, ratio MM/MG et autoévaluation de l'aspect physique. À J60, les mêmes paramètres ont été à nouveau enregistrés. Une évaluation du suivi du protocole et une vérification de la présence d'effets secondaires sont entreprises aussi à J30 et à J60.

Le ratio MM/MG est déterminé par analyse bioélectrique de l'impédance. L'autoévaluation de l'aspect physique est effectuée grâce à une échelle allant de 0 = très négatif à 10 = excellent.

Évaluation de l'efficacité de la tolérance et du suivi du protocole

À la fin du traitement, l'efficacité, la tolérance et le suivi du protocole sont vérifiés par comparaison des variations obtenues sur les données enregistrées à J0 et à J60.

Ainsi, les changements de poids, d'IMC, de ratio MM/MG et l'autoévaluation des aspects physiques du groupe traité ont été comparés à ceux qui ont été mesurés pour le groupe placebo. L'efficacité a été déterminée sur la base des participants ayant achevé l'étude, le suivi du protocole et la tolérance se fondant sur l'ensemble des participants.

Analyses statistiques

Les valeurs numériques données sont des moyennes +/- SEM (n = 20 pour le groupe placebo ou n = 30 pour le groupe traité). Les données sont entrées dans le programme d'analyse statistique Instat (Instat, San Diego, CA). Un test de Student (test paramétrique) ou un test de Mann-Whitney (test non paramétrique) a permis de déterminer les différences entre les valeurs. Les différences avec $p < 0,05$ sont considérées significatives.

Résultats

Perte de poids et IMC

Après soixante jours de traitement, une réduction moyenne significative de $4,97 \pm 0,32$ kg ($-5,7 \pm 0,3$ %) est observée dans le groupe traité (Svetol[®]) comparé au groupe placebo pour lequel la réduction moyenne est de $2,45 \pm 0,37$ kg ($-2,9 \pm 0,4$ % ; $p < 0,001$) (Fig. 2A). Par conséquent, l'IMC diminue significativement dans le groupe Svetol[®] comparé au groupe placebo ($-1,9 \pm 0,1$ kg/m² vs $-0,9 \pm 0,1$ kg/m² ; $p < 0,001$) (Fig. 2B).

Ratio masse maigre/masse grasse (MM/MG)

Dans le groupe Svetol[®], le ratio MM/MG est augmenté significativement comparé au groupe placebo : $+4,1 \pm 0,7$ vs $+1,6 \pm 0,6$ % respectivement ($p = 0,01$) (Fig. 3).

Autoévaluation de l'aspect physique

Aucune différence significative sur l'aspect physique n'a été observée dans les deux groupes à J60 ($6,6 \pm 1,05$ vs $6,5 \pm 1,31$ pour les groupes placebo et Svetol[®] respectivement). Cependant, les deux groupes observent une amélioration significative de leur apparence entre J0 et J60 ($p < 0,05$ pour chaque groupe).

Discussion

L'obésité est un important problème de santé publique [5]. Le surpoids et l'obésité sont la cause de problèmes de santé plus ou moins graves tels que des problèmes ostéo-articulaires, cardio-vasculaires mais aussi psychologiques. Cet état physique a un impact négatif sur la qualité de vie

et, dans le cas de l'obésité, peut engendrer une réduction de l'espérance de vie.

À l'exception des pathologies neuroendocriniennes, l'origine du problème est généralement le style de vie. Une alimentation de qualité et limitée en quantité, associée à des exercices physiques réguliers, peut aider à obtenir une perte de poids, cependant un changement de style de vie n'est pas simple. Ainsi, dans le dessein d'atteindre l'objectif de contrôler son poids, des produits pharmaceutiques sont utilisés aussi bien que des suppléments nutritionnels de différentes compositions, brûle-graisses ou composition qui permet de diminuer la balance entre le nombre de calories consommées et le nombre de calories dépensées.

Par ailleurs, il existe une relation entre la quantité de glucides dans l'alimentation et la quantité de graisses dans les réserves adipeuses, les glucides étant responsables de la majorité des calories ingérées [10] et leur ingestion réduisant la consommation d'énergie endogène. Après un repas, si la production et l'activité de l'insuline sont normales, le glucose ingéré est « brûlé », transformé en énergie (par l'intermédiaire de la glycolyse) ou accumulé sous forme de glycogène (c'est la glycogénèse hépatique). Cependant, si l'apport alimentaire est trop important, la glycolyse et la glycogénèse hépatique saturent et l'excès de glucose présent dans le sang entre dans les adipocytes (grâce à l'insuline dont la sécrétion est augmentée par l'hyperglycémie) où il est stocké sous forme de lipides [1]. Les conséquences sont alors les suivantes :

- les réserves lipidiques ne sont pas utilisées pour produire de l'énergie ;
- une augmentation du nombre d'adipocytes est observée.

Une faible consommation de glucides oblige donc l'organisme à utiliser les lipides stockés dans les adipocytes et permet ainsi de perdre du poids. Il est alors possible d'augmenter cet effet en modulant les activités hépatiques régulant la glycémie.

Lorsque la glycémie est inférieure à 1 g/L, le foie libère du glucose stocké sous forme de glycogène et synthétise du glucose-6-phosphate au moyen d'une hexokinase. Ce glucose-6-phosphate est ensuite hydrolysé grâce à la glucose-6-phosphatase, le glucose résultant est déversé dans la circulation sanguine : c'est la glycogénolyse. Si

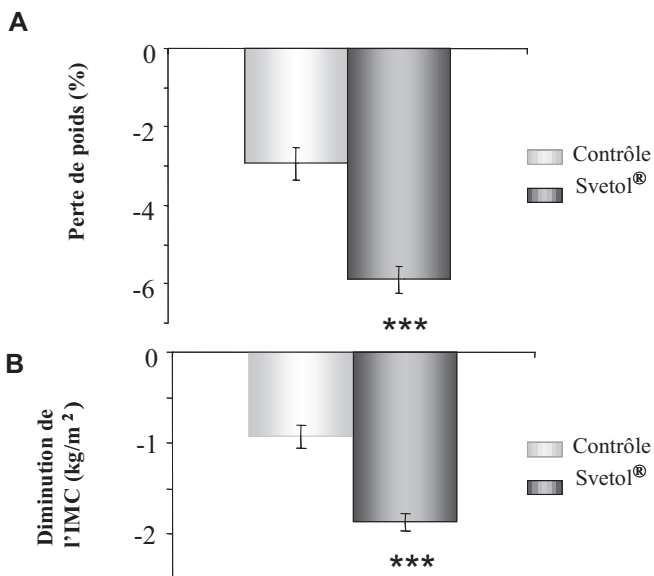


Fig. 2. (A) Perte de poids (%) et (B) diminution de l'IMC (kg/m²) après 60 jours de traitement. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM, $n = 20$ pour le groupe contrôle, $n = 30$ pour le groupe Svetol[®]. Les moyennes sont significativement différentes (***, $p < 0,001$ vs. contrôle)

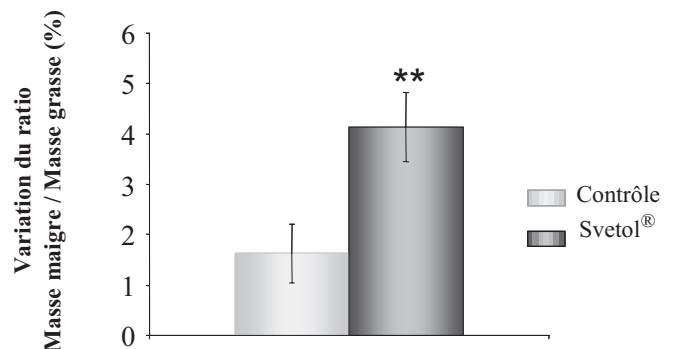


Fig. 3. Variation du ratio Masse maigre/Masse grasse après 60 jours de traitement (%). Les valeurs sont les moyennes \pm SEM, $n = 20$ pour le groupe contrôle, $n = 30$ pour le groupe Svetol[®]. Les moyennes sont significativement différentes (**, $p = 0,01$ vs. contrôle)

cette séquence est interrompue, les lipides stockés dans les adipocytes sont alors utilisés pour produire de l'énergie.

L'objectif du travail présenté ici était d'évaluer si le Svetol[®], un extrait de café vert décaféiné riche en acides chlorogéniques et possédant notamment un ratio spécifique entre l'acide 5-caféylquinique et les autres isomères caféylquiniques, pouvait diminuer le surpoids de volontaires grâce à une action « brûle-graisse » comme cela a été suggéré par des études *in vitro* montrant une inhibition de l'activité de la glucose-6-phosphatase hépatique par l'acide 5-caféylquinique [2, 6].

La baisse significative de poids, et particulièrement de la masse grasse, met en évidence que le Svetol[®] est capable d'augmenter les effets d'un régime faiblement hypocalorique chez des volontaires ayant des problèmes de surpoids. Cet effet pourrait être expliqué par une augmentation de la consommation des lipides stockés comme cela a été mis en évidence par l'augmentation du ratio MM/MG, et par la prévention de l'accumulation de ces lipides.

À partir de ces résultats et de la bibliographie, un mécanisme d'action du Svetol[®] peut être proposé : tout d'abord, associé à l'alimentation, il inhiberait l'absorption de glucose au niveau de l'intestin grêle [21]. Par ailleurs, en inhibant l'activité de la glucose-6-phosphatase [2, 6], il limiterait la libération de glucose issu du glycogène dans la circulation générale [7, 16] et l'insulinémie. Ce mécanisme engendrerait alors deux résultats aboutissant à une perte de poids :

- un moindre stockage des lipides dans les adipocytes, la réduction de l'insulinémie diminuant l'accessibilité aux cellules adipeuses ;

- l'utilisation des réserves lipidiques comme source d'énergie pour compenser le manque de glucose.

Cependant, le mécanisme proposé dépend de la biodisponibilité de l'acide chlorogénique et de ses isomères. Récemment, le devenir et le métabolisme de l'acide chlorogénique dans le tractus gastro-intestinal de rats ont été étudiés afin de déterminer sous quelle(s) forme(s) cet ester d'acide caféique était absorbé au niveau des différentes parties de l'appareil digestif.

Après analyse des différents contenus gastro-intestinaux, il est mis en évidence que l'acide chlorogénique est stable dans les lumières stomacale et intestinale mais hydrolysé en acide caféique au niveau du caecum par la microflore [8]. La stabilité de l'acide chlorogénique dans l'intestin grêle est donc cohérente avec une inhibition de l'absorption du glucose dans cette partie du tube digestif. De plus, alors qu'il a été démontré que l'acide chlorogénique était hydrolysé dans les entérocytes avant d'être sécrété du côté sérique [9], il est absorbé intact au niveau de l'estomac et retrouvé dans la veine gastrique et l'aorte non conjugué (glucuronidation, sulfatation, méthylation) [8]. Ce dernier résultat suggère que l'acide chlorogénique est donc capable d'atteindre le foie sans aucune modification structurale, cela supportant son activité d'inhibition de la glucose-6-phosphatase mise en évidence *in vitro*. Les études de biodisponibilité de l'acide chlorogénique soutiennent donc le mécanisme d'action du Svetol[®] proposé.

En conclusion, le Svetol[®] a démontré sa capacité à favoriser une perte de poids et pourrait donc être utilisé aisément pour renforcer les prescriptions diététiques.

Bibliographie

1. Anthoni C, Kolthoff N (1977) In: Fondamenti di anatomia e fisiologia dell'uomo (Ambrosina C.E, Ed.), Milano, p 433
2. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, *et al.* [1997] Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys* 339(2): 315-22
3. Clifford MN (1999) Chlorogenic acids and other cinnamates. Nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 79: 362-372
4. Foley S, Navaratnam S, McGarvey DJ, *et al.* (1999) Singlet oxygen quenching and the redox properties of hydroxycinnamic acids. *Free Radic Biol Med* 26(9-10): 1202-8
5. Guy-Grand B (2005) Institut Pasteur. Centre d'information scientifique
6. Hemmerle H, Burger HJ, Below P, *et al.* (1997) Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. *J Med Chem* 40(2): 137-45
7. Herling AW, Burger HJ, Schwab D, *et al.* (1998) Pharmacodynamic profile of a novel inhibitor of the hepatic glucose-6-phosphatase system. *Am J Physiol* 274(6 Pt 1): G1087-93
8. Lafay S, Gil-Izquierdo A, Manach, *et al.* (2005) Chlorogenic acid is absorbed in its intact form in the stomach of rats. *J Nutr*, under press
9. Lafay S, Morand C, Manach C, *et al.* (2005) Absorption and metabolism of caffeic acid and chlorogenic acid in the small intestine of rats. *Br J Nutr*, under press
10. Liotta S (1974) Obesità e le adiposità localizzate, Roma
11. Manach C, Scalbert A, Morand C, *et al.* (2004) Polyphenols – Food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79(5): 727-747
12. Mori H, Tanaka T, Shima H, *et al.* (1986) Inhibitory effect of chlorogenic acid on methylazoxymethanol acetate-induced carcinogenesis in large intestine and liver of hamsters. *Cancer Lett* 30(1): 49-54
13. Natella F, Nardini M, Giannetti I, *et al.* (2002) Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem* 50(21): 6211-6
14. Ohnishi M, Morishita H, Iwahashi H, *et al.* (1994) Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis. *Phytochemistry* 36(3): 579-583
15. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G (1996) Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Rad Biol Med* 20(7): 933-956
16. Simon C, Herling AW, Preibisch G, *et al.* (2000) Upregulation of hepatic glucose 6-phosphatase gene expression in rats treated with an inhibitor of glucose-6-phosphate translocase. *Arch Biochem Biophys* 373(2): 418-28
17. Suzuki A, Kagawa D, Ochiai R, *et al.* (2002) Green coffee bean extract and its metabolites have a hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research* 25(1): 99-107
18. Tanaka T, Kojima T, Kawamori H, *et al.* (1993) Inhibition of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by the naturally occurring plant phenolics caffeic, ellagic, chlorogenic and ferulic acids. *Carcinogenesis* 14(7): 1321-5
19. Tanaka T, Nishikawa A, Shima H, *et al.* (1990) Inhibitory effects of chlorogenic acid, reserpine, polyphenolic acid (E-5166), or coffee on hepatocarcinogenesis in rats and hamsters. *Basic Life Sci* 52: 429-40
20. Tsuchiya T, Suzuki O, Igarashi K (1996) Protective effects of chlorogenic acid on paraquat-induced oxidative stress in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 60(5): 765-8
21. Welsch CA, Lachance PA, Wasserman BP (1989) Dietary phenolic compounds: inhibition of sodium-dependant D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr* 119(11): 1698-1704
22. Zhou J, Ashoori F, Suzuki S, *et al.* (1993) Protective Effect of Chlorogenic Acid on Lipid-Peroxidation Induced in the Liver of Rats by Carbon-Tetrachloride or Co-60-Irradiation. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 15(2): 119-125

Svetol[®], green coffee extract, induces weight loss and increases the lean to fat mass ratio in volunteers with overweight problem

Dellalibera O[°], Lemaire B[•] and Lafay S[•]

[°] Ospedale SS. Antonio e Margherita, Dipartimento Medico-Ambulatorio Obesità, Tortona, Italy

[•] Berkem[®], Le Marais ouest, BP 4, 24 680 Gardonne, France

ABSTRACT

In order to test the effects of Svetol[®], a green coffee extract rich in chlorogenic acids with specific ratio between 5-caffeoylquinic acid and others caffeoylquinic acid isomers, on weight loss, 50 volunteers with body mass index superior to 25 were selected. They were randomized in two groups, control group (n = 20) receiving a placebo, treated group (n = 30) receiving Svetol[®]. Each volunteer took one capsule of Svetol[®] or placebo twice a day with the main meal, for 60 days. Changes in weight, body mass index (BMI), Muscle Mass/Fat Mass ratio (MM/FM) and self-evaluation of physical aspect were recorded at T0 and T60. After 60 days of treatment, a mean reduction in weight of 4.97 +/- 0.32 kg (5.7%) was observed in the Svetol[®] group compared to control group in which the mean reduction was 2.45 +/- 0.37 kg (2.9%) (p < 0.001). Consequently, body mass index decreased significantly in the Svetol[®] group compared to the control group. Moreover, MM/FM ratio was increased significantly in the Svetol[®] group compared to the control group: 4.1 +/- 0.7% vs 1.6 +/- 0.6 respectively

(p = 0.01). The significant decrease of weight, body mass index and fat mass showed that Svetol[®] is able to exacerbate the effect of a bland low caloric diet in volunteers who are overweight. This effect could be explained by increasing the consumption of fatty deposits, as shown by the change in the MM/FM ratio, and by preventing them from being accumulated.

To conclude, Svetol[®] could be used to aid the recommended diet in a useful and positive manner.

Key words: chlorogenic acids, Svetol[®], weight, muscle mass/fat mass ratio

INTRODUCTION

Hydroxycinnamic acids are one of the major classes of phenolic compounds. They are present in a large variety of fruits and vegetables [1, 2]. The major representative of hydroxycinnamic acids in food is caffeic acid. It largely occurs conjugated with quinic acid as in chlorogenic acid (5-caffeoylquinic acid) (**Figure 1**). Coffee, one of the most widely consumed beverages in the world, is the major dietary source of chlorogenic acids.

Chlorogenic acid has antioxidant properties showed by its ability to scavenge various free radicals when tested *in vitro* [3-5]. Moreover, chlorogenic acid reduces glucose uptake by favouring the dissipation of the Na⁺ electrochemical gradient [6] and inhibits the activity of hepatic glucose-6-phosphatase which is implicated in glucose homeostasis [7, 8].

In vivo, when ingested under coffee form, chlorogenic acid increases the plasma antioxidant capacity [9]. Chlorogenic acid is also able to reverse the prooxidant effects of drugs such as paraquat [10] and have been reported to prevent different cancers and cardiovascular diseases in several experimental studies on animal models [11-15]. Therefore, we hypothesized that chlorogenic acid modulating glucose metabolism and decreasing oxidative stress could limit overweight, obesity development and secondary diseases

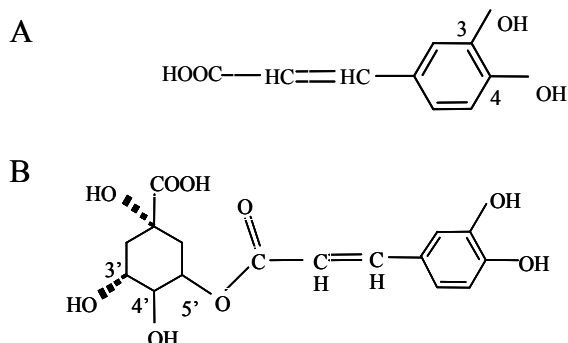


Figure 1: Chemical structure of caffeic (A) and chlorogenic acids (B)

associated with as type 2 diabetes mellitus or cardiovascular problems.

The aim of the present work was to evaluate if Svetol[®], a green coffee extract, could decrease overweight in volunteers who had body mass index (BMI) superior to 25.

SUBJECTS AND METHODS

Chemicals

Svetol[®], decaffeinated green coffee extract, were purchased from Berkem[®] SA (Gardonne, France).

Subjects

Fifty volunteers of both sexes, aged from 19 to 75, were assigned at random to the group of 30 in active treatment, and 20 in placebo treatment. The participants of both groups were homogeneous in weight and muscle mass/fat mass (MM/FM) ratio, characterized by an overweight problem, BMI superior to 25, and the acceptance of a bland low caloric diet. Exclusion criteria were as follows: acute or chronic gastro-intestinal pathologies; gastro-intestinal infections and/or parasitosis; severe hyper-tension (P.A. above 120 mm.); gastro-intestinal cancers; serious or chronic metabolic pathologies; big drinkers; assumption of products for the control of weight and glycaemia; a known intolerance to any of the components of the product under examination.

Svetol[®] supplementation

The product was prepared in jars of 30 capsules absolutely identical. Composition of the product (active capsules) under experimentation was given in **table 1**. Placebo capsules contained the same components as the active capsule, Svetol[®] was substituted by an identical quantity of maltodextrin (200 mg).

	mg/capsule
Svetol [®]	200
Starch	0.04
Magnesium stearate	0.015
Silica micronized	0.008
White gelatine	0.087

Table 1: Composition of the Svetol[®] capsule

Study design

Volunteers took one capsule with each main meal, twice a day, for 60 days. Every participant was given treatment sufficient for 30 days (two jars) when they began the study (T0) and the rest (two jars) at the T30 day.

Data collection and parameters of evaluation

In the course of the first check-up, the following data were gathered: age, height, sex, weight, BMI, MM/FM ratio, self-evaluation of physical aspect. Changes in weight, BMI, MM/FM ratio, self-evaluation of physical aspect were recorded again at T60. An evaluation of compliance and verification of the presence of side effects was undertaken at T30 and T60.

MM/FM ratio was determined by Bioelectric Impedance Analysis. Self-evaluation of physical

aspect was done by scale from 0 = very negative to 10 = excellent.

Evaluation of effectiveness, compliance and tolerability

At the end of treatment, effectiveness, compliance and tolerability were verified with regard to the end-points by comparing the changes in the data recorded at T60 to those at T0.

Therefore, changes of weight, BMI, MM/FM ratio, self-evaluation of physical aspect in the active group were compared to those recorded in the placebo group.

The effectiveness was based on those participants who completed the study. Compliance and tolerability were based on all participants.

Statistical analysis

Numerical values are mean +/- SEM (n = 20 for control group or 30 for treated group). Data were entered into InStat statistical analysis program (InStat, San Diego, CA). Student t-test (parametric test) or Mann-Whitney test (non-parametric test) determined the difference between values. Differences with $p \leq 0.05$ were considered significant.

RESULTS

Weight loss and Body Mass Index

After 60 days of treatment, a mean reduction in weight of 4.97 +/- 0.32 kg (-5.7 +/- 0.3%) was observed in the Svetol[®] group compared to the control group in which the mean reduction was 2.45 +/- 0.37 kg (-2.9 +/- 0.4%). These means are significantly different ($p < 0.001$) (**Figure 2A**). Consequently, body mass index decreased significantly in the Svetol[®] group compared to the control group (-1.9 +/- 0.1 kg/m² vs -0.9 +/- 0.1 kg/m²; $p < 0.001$) (**Figure 2B**).

Muscle Mass/ Fat Mass ratio

In Svetol[®] group, MM/FM ratio was increased significantly compared to the control group: +4.1 +/- 0.7% vs +1.6 +/- 0.6 respectively ($p = 0.01$) (**Figure 3**).

Self-evaluation of physical aspect

No significant difference about the appearance was observed between both groups at T60 (6.6 +/- 1.05 vs 6.5 +/- 1.31 for placebo and Svetol[®] groups respectively) but both groups observed an amelioration of the physical appearance between T0 and T60 ($p < 0.05$ for each group).

DISCUSSION

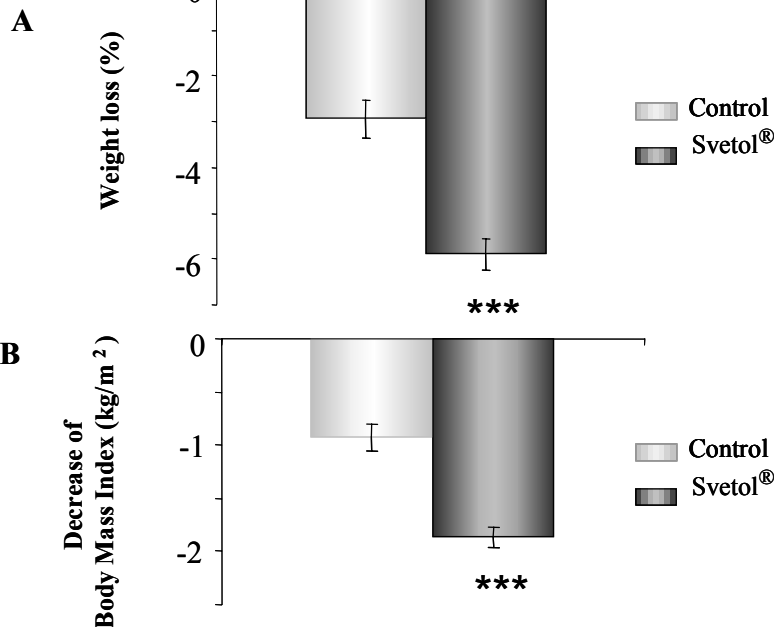


Figure 2: (A) Weight loss (%) and (B) decrease of BMI (kg/m²) after 60 days treatment. Values are means \pm SEM, n = 20 for control group, n = 30 for Svetol® group. Means are significantly different (*, p < 0.001 vs. control group).

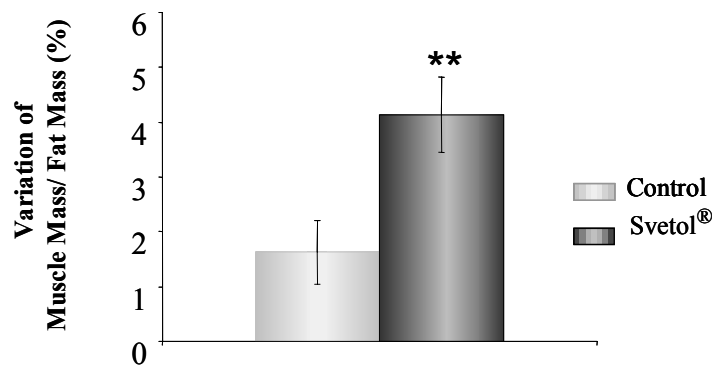


Figure 3: Variation of muscle Mass/ fat Mass ratio after 60 days of treatment (%). Values are means \pm SEM, n = 20 for control group, n = 30 for Svetol® group. Means are significantly different (**, p = 0.01 vs. control group).

Obesity is a serious public health problem [16]. Overweight and obesity are the cause of health problems of varying degrees of seriousness: asthenia, osteo-articular, psychological and cardiovascular problems.

The reality is that this condition has a negative impact on the quality of life, and in the case of obesity, it can even lead to a reduction in life expectancy.

With the exception of serious neuro-endocrine pathologies the problem is caused mainly by lifestyle. A rational diet in quantity and quality, combined with some physical exercise can help to obtain some loss of weight. A change in lifestyle is not simple so in order to reach the desired goal of controlling weight pharmaceutical products are used as well as nutritional supplements with various compositions, fat burners, all with the aim of contrasting the lack of balance between the number

of calories introduced and the number of those consumed which leads to overweight. There is a relationship between the amount of carbohydrates in the diet and the amount of fats in the adipose reserves since the carbohydrates are responsible for most of the calories introduced [17] and the intake of sugars reduces energy consumption. In normal production and activity of insulin, the calories introduced are burnt up without transforming the lipids into stock. On the other hand, if the amount of glucose present in the blood is in excess with regards to its use and to the hepatic glycogenesis, this excess glucose (owing to the insulin which has been increased by the hyperglycemia) enters into the adipocytes where it is stored as fat reserves [18]. The consequences are: (i) the fat reserves are not used to produce energy; (ii) an increase of adipocytes.

In diets the lower quantity of carbohydrates consumed is a way to “force” the organism to burn up the fat which has been deposited in the adipocytes and therefore to lose weight. It is possible to improve the effect of the lower amounts of carbohydrates consumed by exploiting the hepatic activity to regulate the glycemia level. When glucose level in the blood is lower than 1g/L, the liver synthesized glucose-6-phosphate (G6P) by an hexokinase, hydrolysed G6P by means of a glucose-6-phosphatase and released glucose into the bloodstream. It’s glycogenolysis. If this sequence is interrupted the fatty deposits do not increase, but are instead used for the production of energy.

The aim of the present work was to evaluate if Svetol®, green coffee extract concentrated in chlorogenic acids with specific ratio between 5-caffeoylquinic acid and others caffeoylquinic acid isomers, could decrease overweight in volunteers by fat burning action as suggested by *in vitro* studies showing inhibition of the activity of hepatic glucose-6-phosphatase by 5-caffeoylquinic acid [7, 8].

The significant decrease of weight and fat mass showed that Svetol® is able to exacerbate effect of a bland low caloric diet in volunteers who were overweight. This effect could be explained by increasing the consumption of fatty deposits, as shown by change in the MM/FM ratio, and by preventing them from being accumulated.

From results presented here and bibliography, Svetol®’s mechanism could be proposed: first of all, associated with the diet, it inhibits glucose absorption in the small intestine[6]. In addition, by inhibiting the activity of glucose-6-phosphatase [7, 8], it limits the release of glucose into the general circulation [19, 20] and therefore limits insulinemia. This mechanism engenders two results: (i) less fatty deposits in the adipose tissue and a more difficult access into the adipose cells owing to a reduction in insulin activity; (ii) consumption of fat reserves, where there is a lack of glucose, as a source of energy at the disposition of

the organism and therefore, as in the previous case, a case of loss of weight.

However, mechanism proposed depends on bioavailability of chlorogenic acid. Recently, fate and metabolism of chlorogenic acid (5-caffeoylquinic acid) in the gastro-intestinal tract of rats were explored to determine the form under which this ester of caffeic acid is absorbed through the different parts of the gut barrier.

After analysis of the different gastro-intestinal contents, it appeared that chlorogenic acid is stable in the stomach and the small intestine but cleaved into caffeic acid in the caecum by the microflora [21]. Consequently, stability of chlorogenic acid in the small intestine is coherent with glucose absorption inhibition in this part of the gut. Moreover, whereas it was shown that chlorogenic acid was hydrolysed into enterocytes before secretion on the serosal side [22], it was absorbed under intact form from the stomach [21] and found in gastric vein and aorta without conjugation (glucuronidation, sulfation or methylation). This result suggests that chlorogenic acid is able to rejoin the liver without modification, which is in accordance with its activity of hepatic glucose-6-phosphatase inhibition.

Thus, chlorogenic acid bioavailability studies supported Svetol[®]'s mechanism proposed.

To conclude, Svetol[®] has demonstrated its validity and could be used to aid the dietetics prescription in a useful and positive manner.

BIBLIOGRAPHY

1. Clifford, M.N., Chlorogenic acids and other cinnamates - Nature, occurrence and dietary burden. *J. Sci. Food. Agric.*, 1999. 79: p. 362-372.
2. Manach, C., et al., Polyphenols - Food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004. 79(5): p. 727-747.
3. Ohnishi, M., et al., Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis. *Phytochemistry*, 1994. 36(3): p. 579-583.
4. Rice-Evans, C.A., N.J. Miller, and G. Paganga, Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Rad. Biol. Med.*, 1996. 20(7): p. 933-956.
5. Foley, S., et al., Singlet oxygen quenching and the redox properties of hydroxycinnamic acids. *Free Radic Biol Med*, 1999. 26(9-10): p. 1202-8.
6. Welsch, C.A., P.A. Lachance, and B.P. Wasserman, Dietary phenolic compounds: inhibition of sodium-dependant D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *J. Nutr.*, 1989. 119(11): p. 1698-1704.
7. Arion, W.J., et al., Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys*, 1997. 339(2): p. 315-22.
8. Hemmerle, H., et al., Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. *J Med Chem*, 1997. 40(2): p. 137-45.
9. Natella, F., et al., Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem*, 2002. 50(21): p. 6211-6.
10. Tsuchiya, T., O. Suzuki, and K. Igarashi, Protective effects of chlorogenic acid on paraquat-induced oxidative stress in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1996. 60(5): p. 765-8.
11. Mori, H., et al., Inhibitory effect of chlorogenic acid on methylazoxymethanol acetate-induced carcinogenesis in large intestine and liver of hamsters. *Cancer Lett*, 1986. 30(1): p. 49-54.
12. Tanaka, T., et al., Inhibition of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by the naturally occurring plant phenolics caffeic, ellagic, chlorogenic and ferulic acids. *Carcinogenesis*, 1993. 14(7): p. 1321-5.
13. Tanaka, T., et al., Inhibitory effects of chlorogenic acid, reserpine, polyphenolic acid (E-5166), or coffee on hepatocarcinogenesis in rats and hamsters. *Basic Life Sci*, 1990. 52: p. 429-40.
14. Zhou, J., et al., Protective Effect of Chlorogenic Acid on Lipid-Peroxidation Induced in the Liver of Rats by Carbon-Tetrachloride or Co-60-Irradiation. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 1993. 15(2): p. 119-125.
15. Suzuki, A., et al., Green coffee bean extract and its metabolites have a hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research*, 2002. 25(1): p. 99-107.
16. Guy-Grand, B., Obésité: génétique, physiopathologie et thérapeutique à l'aube d'une révolution conceptuelle. 2005: Institut Pasteur, Centre d'information scientifique.
17. Liotta, S., *Obesità e le adiposità localizzate*. 1974, Roma.
18. Anthoni, C. and N. Kolthoff, *Fondamenti di anatomia e fisiologia dell'uomo*, C.E. Ambrosina, Editor. 1977: Milano. p. 433.
19. Herling, A.W., et al., Pharmacodynamic profile of a novel inhibitor of the hepatic glucose-6-phosphatase system. *Am J Physiol*, 1998. 274(6 Pt 1): p. G1087-93.
20. Simon, C., et al., Upregulation of hepatic glucose 6-phosphatase gene expression in

- rats treated with an inhibitor of glucose-6-phosphate translocase. Arch Biochem Biophys, 2000. 373(2): p. 418-28.
21. Lafay, S., et al., Chlorogenic acid is absorbed in its intact form in the stomach of rats. J. Nutr, 2006. 136(5); 1192-1197
 22. Lafay, S., et al., Absorption and metabolism of caffeic acid and chlorogenic acid in the small intestine of rats. Br. J. Nutr, 2006. under press.