

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen



كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie
Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

BARKA Chems El Hoda

En vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat

En Sciences Biologiques, Option : Physiopathologie

Thème

Extraction et identification des molécules bioactives de la parche de café : Effets métaboliques sur les rats Wistar diabétiques

Soutenu le 14/07/2024 , devant le jury composé de :

Présidente	MOKHTARI-SOULIMANE Nassima	Pr	Université de Tlemcen
Examinatrices	LOUKIDI Bouchra	Pr	Université de Tlemcen
	IMASSOUDENE Asmahane	MCA	Université de Tissemsilt
	MEDJDOUB Amel	MCA	Université d'Oran
Directeur de thèse	BENSENANE Sidi Mohammed Bachir	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2023/2024

Résumé : Le diabète sucré est un problème de santé majeur qui a atteint des niveaux alarmants. La valorisation des résidus du secteur agro-alimentaire est devenue une priorité de recherche afin d'atteindre une industrie durable. L'industrie du café génère de grandes quantités de sous-produits riches en phytoconstitués bioactifs. La parche de café est un mince tégument qui recouvre le grain de café et constitue un sous-produit du processus de torréfaction. Cette étude vise à explorer les effets anti-diabétiques de l'extrait de parche de café. Avant de procéder à l'expérimentation animale, l'identification des constituants phytochimiques et l'activité antioxydante ont été réalisées. Ensuite, le diabète a été induit par la streptozotocine chez des rats mâles de souche Wistar. Des observations régulières et différents paramètres métaboliques ont été évalués. Les résultats *in vitro* ont montré que l'extrait de la parche de café était riche en polyphénols et en flavonoïdes. Les caractéristiques actuelles de l'extrait incluent de nombreux métabolites secondaires principaux identifiés par HPLC, principalement la caféine et l'acide chlorogénique. La séparation a permis l'obtention de six molécules à partir de l'extrait brut qui ont été analysés par RMN. L'extrait possède également une activité antioxydante significative. Concernant les activités *in vivo*, l'extrait montre une efficacité prometteuse dans la réduction de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée et des biomarqueurs hépato-rénaux, et réussit à améliorer le poids corporel, les niveaux d'insuline et le profil lipidique. Les rapports histopathologiques ont montré des améliorations significatives contre les lésions hépatiques et rénales. L'analyse des résultats obtenus indique l'effet de l'extrait de la parche de café dans l'amélioration des complications du diabète. L'activité antidiabétique globale de l'extrait peut être attribuée à ses constituants bioactifs et à son activité antioxydante. La parche de café pourrait être un agent antidiabétique prometteur avec une valeur ajoutée.

Mots clés : parche de café, diabète, polyphénols, flavonoïdes, stress oxydatif, chromatographie.

Abstract: Diabetes mellitus is a major health issue that has reached alarming levels. The valorization of residues from the agri-food sector has become a research priority to achieve a sustainable industry. The coffee industry generates large quantities of by-products rich in bioactive phytochemicals. Coffee silverskin is a thin tegument that covers the coffee bean and is a by-product of the roasting process. This study aims to explore the antidiabetic effects of coffee parchment extract. Before proceeding to animal experimentation, the identification of phytochemical constituents and antioxidant activity were carried out. Diabetes was then induced by streptozotocin in male Wistar rats. Regular observations and various metabolic parameters were evaluated. *In vitro* results showed that the coffee parchment extract was rich in polyphenols and flavonoids. The current characteristics of the extract include numerous main secondary metabolites identified by HPLC, mainly caffeine and chlorogenic acid. Separation allowed the isolation of six molecules from the crude extract, which were analyzed by NMR. The extract also possesses significant antioxidant activity. Regarding *in vivo* activities, the extract shows promising efficacy in reducing blood glucose, glycated hemoglobin, and hepatorenal biomarkers, and it successfully improves body weight, insulin levels, and lipid profile. Histopathological reports showed significant improvements against liver and kidney lesions. The analysis of the obtained results indicates the effect of coffee silverskin extract in improving diabetes complications. The overall antidiabetic activity of the extract can be attributed to its bioactive constituents and its antioxidant activity. Coffee silverskin could be a promising antidiabetic agent with added value.

Keywords: Coffee silverskin, Diabetes, Polyphenols, Flavonoids, Oxidative stress, Chromatography.

ملخص : داء السكري هو مشكلة صحية رئيسية وصلت إلى مستويات مقلقة. أصبح ترمين مخلفات قطاع الأغذية الزراعية أولوية بحثية لتحقيق صناعة مستدامة. تولد صناعة القهوة كميات كبيرة من المنتجات الثانوية الغنية بالمركبات النباتية النشطة بيولوجيًا. قشرة القهوة هي غلاف رقيق يغطي حبة القهوة ويشكل منتجًا ثانويًا لعملية التحميص. تهدف هذه الدراسة إلى استكشاف التأثيرات المضادة للسكري لمستخلص قشرة القهوة. قبل الشروع في التجارب الحيوانية، تم التعرف على المكونات الكيميائية النباتية والنشاط المضاد للأكسدة. ثم تم تحفيز السكري بواسطة الستربتوزوتوسين في ذكور الجرذان من سلالة ويستار. تم تقييم الملاحظات المنتظمة والمعايير الأيضية المختلفة. أظهرت النتائج المخبرية أن مستخلص قشرة القهوة كان غنيًا بالبوليفينولات والفلافونويدات. تتضمن الخصائص الحالية للمستخلص العديد من المستقلبات الثانوية الرئيسية التي تم تحديدها بواسطة HPLC، وأهمها الكافيين وحمض الكلوروجينيك. سمحت عملية الفصل بالحصول على ست جزيئات من المستخلص الخام التي تم تحليلها بواسطة NMR. كما يمتلك المستخلص نشاطًا مضادًا للأكسدة بشكل كبير. فيما يتعلق بالأنشطة الحيوية، يظهر المستخلص فعالية واعدة في خفض نسبة السكر في الدم، والهيموجلوبين السكري، والمؤشرات البيوكيميائية الكبدية والكلى، وينجح في تحسين وزن الجسم، ومستويات الأنسولين، والملف الدهني. أظهرت التقارير النسيجية تحسينات ملحوظة ضد الأفات الكبدية والكلى. تشير تحليل النتائج إلى تأثير مستخلص قشرة القهوة في تحسين مضاعفات السكري. يمكن أن تُعزى النشاطات المضادة للسكري للمستخلص إلى مكوناته النشطة بيولوجيًا ونشاطه المضاد للأكسدة. قد تكون قشرة القهوة عاملاً مضادًا للسكري واعدًا ذو قيمة مضافة.

الكلمات الرئيسية: قشرة القهوة، السكري، البوليفينولات، الفلافونويدات، التوتر التأكسدي، الكروماتوغرافيا.

﴿وَقُلِ اَعْمَلُوا فَاَسْبِرْ لِي اللهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ ۗ
وَسَتُرَدُّونَ اِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ﴾

سورة التوبة ١٠٥

Remerciements

Avec cette thèse, se conclut un parcours de plusieurs années de travail, de recherche et d'apprentissage intense. Ce voyage académique a été jalonné de défis, de découvertes et de moments de réflexion profonde. Il a exigé non seulement un investissement intellectuel considérable mais également une persévérance et une détermination sans faille.

Tout d'abord, j'exprime mes remerciements et louanges à ALLAH, tout puissant, qui m'a guidé sur le droit chemin et m'a donné le courage et la volonté de mener à terme ce travail.

La rédaction de cette thèse a été une expérience formatrice, tant sur le plan professionnel que personnel. Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans l'appui et le soutien de nombreuses personnes, que je tiens à remercier ici.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers mon directeur de thèse Dr BENSENANE Sidi Mohammed Bachir, pour son mentorat attentif, son soutien indéfectible, et ses conseils éclairés tout au long de ce parcours académique. Sa rigueur scientifique et ses précieuses orientations ont été essentielles à chaque étape de ce travail.

J'adresse un remerciement tout particulier à Mme MERZOUK Hafida, Professeur à l'université de Tlemcen et Directrice du Laboratoire de Recherche en Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, pour son leadership inspirant et son soutien constant. Son engagement envers l'excellence scientifique a créé un environnement propice à la recherche et à l'innovation, et j'ai été privilégié de faire partie de cette communauté.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude envers les membres de mon comité de thèse, qui m'ont fait l'immense honneur de juger mes travaux. Leurs commentaires constructifs ont permis des échanges enrichissants.

Mme MOKHTARI-SOULIMANE Nassima, Professeur à l'université de Tlemcen et Doyenne de la faculté SNV-STU, d'avoir accepté de présider, examiner et juger ce travail. Mme LOUKIDI Bouchra, Professeur à l'université de Tlemcen, Mme IMASSOUDENE Asmahane, MCA à l'université de Tiaret, et Mme MEDJDOUB Amel, MCA à l'université d'Oran, pour l'honneur qu'elles m'ont fait en acceptant d'évaluer mes travaux.

Je profite de l'occasion pour adresser mes plus sincères remerciements à tous les membres du corps professoral du département de Biologie à l'université de Tlemcen, qui m'a enseigné au fil de ces années. Leur expertise et leur dévouement ont été inestimables dans mon parcours académique.

Mes remerciements vont aussi à Mr BERROUKECHE Farid, MCA à l'université de Béchar et membre du laboratoire PPABIONUT pour son aide à l'étude histologique.

Un immense merci à Mr ELHABIRI Mourad, et Mr CHARBONNIERE Loïc, Professeurs et directeurs de recherche au CNRS à l'université de Strasbourg, pour la réalisation des analyses spectroscopiques par résonance magnétique nucléaire.

Un grand merci s'adresse à toute l'équipe du laboratoire PPABIONUT, pour l'accueil chaleureux, l'aide technique et les échanges constructives.

Je suis également reconnaissante envers mes collègues doctorants, pour les moments de partage, de réflexion et de soutien mutuel qui ont rendu cette expérience encore plus enrichissante et agréable.

Mes remerciements vont également à ma famille, pour son amour, son soutien et sa compréhension tout au long de ce parcours académique. Votre présence et votre soutien ont été une source de force et de motivation inestimable.

Dédicaces

À la mémoire de mon père, qui continue à m'inspirer chaque jour

*A la personne la plus chère au monde, ma mère, qui a été ma lumière dans les moments
sombres*

A ma famille, pour leur amour infini et leur soutien inconditionnel

A toute personne ayant cru en moi

Avant-propos et valorisation des travaux de recherche

Les expériences dans ce travail ont été réalisées en grande partie au Laboratoire de Physiologie Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition PPABIONUT, Université de Tlemcen, Algérie.

La caractérisation des molécules par RMN a été réalisée au Laboratoire de Chimie Moléculaire UMR 7509 CNRS, Equipe de Chimie Médicinale et Bio-organique, Université de Strasbourg, France.

Les résultats exposés dans cette thèse de doctorat ont fait l'objet d'une publication scientifique et ont été présentés par communications lors des congrès scientifiques nationaux et internationaux.

Publication internationale

Barka, C. E. H., Bensenane, B., Merzouk, H., Mebarki, A., Haddam, H. Y., Berroukeche, F., & Mokhtari-Soulimane, N. (2024). Antidiabetic Effects of Coffee Silverskin Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats. *Waste and Biomass Valorization*. <https://doi.org/10.1007/s12649-024-02504-5>.

Communications nationales et internationales

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir. Valorisation des composés bioactifs de la parche de café : Implication physiologique et fonctionnelle. Webinaire National sur la Valorisation des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire. Université de Tlemcen, Juin 2021.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir. Valorisation des matières résiduelles du café comme source naturelle de molécules bioactives. Le premier Congrès International des Innovations en Chimie à des Fins Thérapeutiques (ICTA 2022). Université Oum El Bouaghi. Octobre 2022.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir. Valorisation biotechnologique des polyphénols de la parche de café. Le premier Séminaire International sur la biotechnologie verte et sécurité alimentaire (BVSA 2022). Université de Khenchela, Novembre 2022.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir, BENYELLES Meriem, Merzouk Hafida. Effet antidiabétique de l'extrait de la parche de café chez le rat Wistar. 5^{ème} Séminaire LAREDIAB et 11^{èmes} Journées AMIWIT. Université de Tlemcen, Décembre 2022.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir, BENYELLES Meriem, MERZOUK Hafida. Valorisation biotechnologique de la parche de café. 1^{er} Webinaire International sur la Biodiversité et la Valorisation Végétales et Microbiennes (WIBVVM). Université d'Oran, Décembre 2022.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir, BENYELLES Meriem, MERZOUK Hafida. Effet de la consommation de l'extrait de la parche de café sur l'évolution pondérale chez le rat Wistar. Colloque national sur la valorisation des plantes aromatiques et médicinales en Algérie (CNVPAM 2022). Université de Blida. Décembre 2022.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir, MERZOUK Hafida. Effets de la consommation de l'extrait de la parche de café sur le métabolisme lipidique chez le rat Wistar diabétique. Journée internationale de technologie alimentaire, nutrition et santé humaine. Ecole Nationale Supérieure Agronomique ENSA. Alger, Mai 2023.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir, MERZOUK Hafida. Evaluation du statut redox du rat Wistar diabétique après la consommation d'un extrait polyphénolique de la parche de café. 1er Séminaire national sur la valorisation des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire et application en santé et maladies (VMRAAS 2023). Université de Tlemcen, Juin 2023.

BARKA Chems El Hoda, BENSENANE Bachir, MERZOUK Hafida. Effets de la consommation de l'extrait de la parche de café sur les enzymes antioxydantes au cours du diabète sucré. Le premier séminaire national sur le Stress Oxydatif, la Nutrition et la Santé (NS-OSNH). Université de Tiaret, Juin 2023.

Table des matières

Liste des tableaux	
Liste des tableaux en Annexes	
Liste des figures	
Liste des figures en Annexes	
Liste des abréviations	3
Introduction	2

Synthèse bibliographique

Chapitre I

1. Le café	5
1.1. Généralités	5
1.2. L'industrie du café	6
1.3. Composition chimique du café	6
1.4. Bienfaits de la consommation du café	7
1.5. Le traitement des grains de café	8
1.6. Valorisation des sous-produits du café	10
2. La parche de café	12
2.1. Composition chimique de la parche de café	12
2.1.1. Les composés phénoliques	12
2.1.2. Bienfaits des polyphénols	14
2.2. Extraction des molécules bioactives de la parche de café	15
2.3. Bienfaits de la parche de café	15
2.3.1. Amélioration de la santé gastro-intestinale	17
2.3.2. Prévention des maladies métaboliques	18
2.3.3. Amélioration de la santé cutanée	18

Chapitre II

1. Le diabète sucré	20
1.1. Généralités	20
1.2. Incidence du diabète	21
1.3. Diagnostic du diabète	21
1.4. Types de diabète	21
1.4.1. Diabète de type 1	21
1.4.2. Diabète de type 2	23
1.4.3. Intolérance au glucose et glycémie à jeun altérée	25
1.4.4. Hyperglycémie gestationnelle	26
1.4.5. Autres types de diabète	26
1.4.6. Le diabète expérimental	27
1.5. Complications diabétiques	29
2. Diabète sucré et stress oxydatif	30
2.1. Biomarqueurs du stress oxydatif dans le diabète sucré	32
2.1.1. La glycation des protéines et la formation de l'hémoglobine glyquée	32
2.1.2. L'oxydation des protéines et la formation des protéines carbonylées	32
2.1.3. La peroxydation lipidique et la formation du malondialdéhyde	34
2.1.4. Le peroxy-nitrite	34
2.1.5. La catalase	34
2.1.6. La superoxyde dismutase	35

2.1.7	La paraoxonase.....	35
2.1.8	Le glutathion.....	35
2.2.	Diabète sucré et polyphénols.....	36

Matériel et méthodes

1.	Etude in vitro	38
1.1	Matériel végétal.....	38
1.2	Préparation de l'extrait	38
1.3	Le rendement en extrait sec.....	38
1.4	Dosage des composés phénoliques.....	38
1.4.1	Dosage des polyphénols totaux	38
1.4.2	Dosage des flavonoïdes totaux	39
1.5	Evaluation de l'activité antioxydante	39
1.5.1	Test de piégeage du radical DPPH (effet scavenger).....	39
1.5.2	Réduction du fer : FRAP (ferric reducing antioxydant power)	40
1.6	Analyses chromatographiques.....	41
1.6.1	Analyse qualitative par chromatographie sur couche mince (CCM).....	41
1.6.2	Analyse qualitative par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC-UV/Vis)	42
1.6.3	Analyse quantitative par chromatographie sur colonne	42
1.6.4	Analyse par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	43
2.	Etude in vivo	44
2.1	Choix des animaux et conditions d'hébergements	44
2.2	Induction du diabète sucré.....	44
2.3	Choix de la dose administrée.....	44
2.4	Protocole expérimental.....	45
2.5	Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes.....	45
2.6	Préparation des homogénats	46
2.6.1	Homogénat Dosage	46
2.6.2	Homogénat LPL (Foie, muscle et tissu adipeux).....	46
2.6.3	Homogénat LHS (Tissu adipeux uniquement)	47
2.7	Dosages des paramètres biochimiques	47
2.7.1	Dosage du glucose	47
2.7.2	Dosage de l'insuline	47
2.7.3	Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)	47
2.7.4	Dosage du cholestérol total (CT).....	48
2.7.5	Dosage des triglycérides (TG).....	48
2.7.6	Dosage du cholestérol HDL	48
2.7.7	Estimation du cholestérol LDL-VLDL.....	49
2.7.8	Dosage de l'urée plasmatique.....	49
2.7.9	Dosage de la créatinine plasmatique	49
2.7.10	Dosage de l'acide urique (AU).....	49
2.7.11	Dosage de l'albumine	49
2.7.12	Dosage des protéines totales.....	49
2.7.13	Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT, ALAT).....	50
2.7.14	Dosage de la Phosphatase Alcaline (PAL).....	50
2.7.15	Dosage de la Lactate Déshydrogénase (LDH)	50
2.8	Dosage des lipases tissulaires	51
2.8.1	Détermination de l'activité de l'enzyme lipase lipoprotéique (LPL, EC 3.1.1.34)	51
2.8.2	Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS, EC 3.1.1.3)	51
2.9	Dosages urinaires	52
2.9.1	Protéinurie	52

2.9.2	Microalbuminurie.....	52
2.9.3	Estimation du débit de la filtration glomérulaire (DFG).....	52
2.10	Evaluation du statut oxydant/antioxydant.....	52
2.10.1	Biomarqueurs du statut oxydant.....	52
2.10.2	Biomarqueurs du statut antioxydant.....	54
2.11	Etude histologique.....	55
3.	Analyse statistique.....	55

Résultats et interprétations

1.	Etude in vitro.....	58
1.1	Teneurs en composés phénoliques et activité antioxydante de l'extrait.....	58
1.2	Analyses chromatographiques.....	59
1.2.1	Chromatographie sur couche mince (CCM).....	59
1.2.2	Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC UV-Vis).....	60
1.2.3	Analyse par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	61
2.	Etude in vivo.....	65
2.1	Suivi glycémique.....	65
2.2	Suivi du poids corporel.....	66
2.3	Consommation alimentaire, hydrique et diurèse.....	66
2.4	Effets de l'extrait de la parche de café sur les paramètres biochimiques chez les rats.....	67
2.4.1	Taux sanguins de glucose, insuline et hémoglobine glyquée.....	67
2.4.2	Profil lipidique.....	69
2.4.3	Exploration de la fonction hépatique.....	70
2.4.4	Exploration de la fonction rénale.....	71
2.4.5	Exploration du métabolisme protéique.....	72
2.4.6	Teneurs en lipides et en protéines au niveau des organes.....	73
2.4.7	Activités des lipases tissulaires.....	75
2.5	Evaluation des biomarqueurs du stress oxydatif.....	76
2.5.1	Biomarqueurs circulants du statut redox.....	76
2.5.2	Biomarqueurs tissulaires du statut redox.....	78
2.6	Etude histopathologique.....	82
2.6.1	Histologie du foie chez les groupes expérimentaux.....	82
2.6.2	Histologie des reins chez les groupes expérimentaux.....	83
	Discussion	85
	Conclusion	101
	Références bibliographiques	104
	Annexes	130
	Article	140

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition chimique des grains de café des espèces arabica et robusta	7
Tableau 2 : Les travaux effectués pour la réutilisation des sous-produits du café.....	11
Tableau 3 : Composition chimique de la parche de café.....	13
Tableau 4 : Conditions d'extraction des molécules bioactives de la parche de café	16
Tableau 5 : Les valeurs recommandées pour le diagnostic du diabète	22
Tableau 6 : Les complications diabétiques.....	29
Tableau 7 : Teneurs en polyphénols et activité antioxydante de l'extrait de la parche de café....	58
Tableau 8 : Rapports frontaux des tâches visualisées par CCM	59
Tableau 9 : Teneurs en lipides et en protéines tissulaires chez les groupes expérimentaux. ..	74
Tableau 10 : Biomarqueurs tissulaires du statut redox chez les groupes expérimentaux.	80

Liste des tableaux en Annexes

Tableau A 1 : Rapport des pics identifiés par HPLC dans l'extrait de la parche de café.	133
Tableau A 2 : Suivi de la glycémie chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation.....	134
Tableau A 3 : Suivi du poids corporel chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation.....	134
Tableau A 4 : Consommation alimentaire, hydrique et diurèse chez les groupes expérimentaux.	135
Tableau A 5 : Taux sanguins de glucose, insuline et hémoglobine glyquée chez les groupes expérimentaux	135
Tableau A 6 : Profil lipidique chez les groupes expérimentaux.	136
Tableau A 7 : Activités des enzymes hépatiques chez les groupes expérimentaux.	136
Tableau A 8 : Biomarqueurs de la fonction rénale chez les groupes expérimentaux.	137
Tableau A 9 : Biomarqueurs du métabolisme protéique chez les groupes expérimentaux. ..	137
Tableau A 10 : Activités des lipases tissulaires chez les groupes expérimentaux.	138
Tableau A 11 : Biomarqueurs circulants du statut redox chez les groupes expérimentaux....	139

Liste des figures

Figure 1 : Sections transversale et longitudinale de la baie de café	5
Figure 2 : Représentation schématique des sous-produits issus de la transformation du café	9
Figure 3 : Résumé sur les effets bénéfiques de la parche de café	19
Figure 4 : Propriétés de la parche de café sur la santé cutanée	19
Figure 5 : Actions de l'insuline.....	20
Figure 6 : Les symptômes typiques du diabète de type 1	23
Figure 7 : Lien entre les voies homéostatiques du glucose et les cellules cibles susceptibles de présenter des complications liées au diabète	24
Figure 8 : Structure chimique de la streptozotocine.....	28
Figure 9 : Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie diabétique peut exercer une glucotoxicité sur les cellules β	28
Figure 10 : Effets néfastes du stress oxydatif sur les acides nucléiques, les lipides et les protéines conduisant au développement et à la progression des complications diabétiques....	31
Figure 11 : Mécanismes des dommages oxydatifs induits par l'hyperglycémie sur les acides nucléiques, les lipides et les protéines.....	33
Figure 12 : Profil chromatographique de l'extrait de la parche de café sous UV à 365 nm ...	59
Figure 13 : Profil chromatographique de l'extrait de la parche de café à 254 nm	60
Figure 14 : Spectre RMN de ^1H du composé 1	61
Figure 15 : Spectre RMN de ^1H du composé 2	61
Figure 16 : Spectre RMN de ^1H du composé 3	61
Figure 17 : Spectre RMN de ^1H du composé 4	62
Figure 18 : Spectre RMN de ^1H du composé 5	62
Figure 19 : Spectre RMN de ^1H du composé 6	62
Figure 20 : Spectre RMN de ^{13}C du composé 1	63
Figure 21 : Spectre RMN de ^{13}C du composé 2	63
Figure 22 : Spectre RMN de ^{13}C du composé 4.....	64
Figure 23 : Spectre RMN de ^{13}C du composé 5.....	64

Figure 24 : Suivi de la glycémie chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation	65
Figure 25 : Suivi du poids corporel chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation.....	66
Figure 26 : Consommation alimentaire, hydrique et diurèse chez les groupes expérimentaux	67
Figure 27 : Taux sanguins de glucose, insuline et hémoglobine glyquée chez les groupes expérimentaux	68
Figure 28 : Profil lipidique chez les groupes expérimentaux.....	69
Figure 29 : Activités des enzymes hépatiques chez les groupes expérimentaux	70
Figure 30 : Biomarqueurs de la fonction rénale chez les groupes expérimentaux.....	71
Figure 31 : Biomarqueurs du métabolisme protéique chez les groupes expérimentaux	72
Figure 32 : Activités des lipases tissulaires chez les groupes expérimentaux.....	75
Figure 33 : Biomarqueurs circulants du statut redox chez les groupes expérimentaux	77
Figure 34 : Coupes histologiques du pancréas chez les groupes expérimentaux (G x 4)	82
Figure 35 : Coupes histologiques du foie chez les groupes expérimentaux (G x 4).....	83
Figure 36 : Coupes histologiques du rein chez les groupes expérimentaux (G x 40).....	84

Liste des figures en Annexes

Figure A 1 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.	131
Figure A 2 : Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des flavonoïdes totaux....	131
Figure A 3 : Pourcentage d'inhibition du DPPH de l'extrait comparé à l'acide ascorbique.	132
Figure A 4 : Pourcentage de pouvoir réducteur du fer de l'extrait comparé à l'acide ascorbique.....	132

Liste des abréviations

4-HNE : 4-Hydroxynonenal	HbA1c : Hémoglobine glyquée
8-OHdG : 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine	HDL : High Density Lipoprotein
ABTS : Acide 2,2'-azino-bis 3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique	HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance
AG : Acide gras	IGF1 : insulin-like growth factor 1
AGL : Acides gras libres	LDH : Lactate déshydrogénase
AGPI : Acides Gras Polyinsaturés	LDL : Low Density Lipoprotein
ALAT : Alanine aminotransférase	LHS : Lipase Hormono sensible
AMPK : Protéine kinase AMP-dépendante	LPL : Lipoprotéine Lipase
ARN : Acide Ribonucléique	MCV : Maladies cardiovasculaires
ASAT : Aspartate aminotransférase	MDA : Malondialdéhyde
AU : Acide urique	MeOH : Méthanol
AVC : Accident vasculaire cérébral	OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
CAT : Catalase	ONAB : Office National des Aliments du Bétail
CCM : Chromatographie sur couche mince	oxLDL : Oxidized Low-Density Lipoprotein
CT : Cholestérol total	PAL : Phosphatase Alcaline
DAG : Diacyl Glycérol	PCAR : Protéines Carbonylées
DCM : Dichlorométhane	PKC : Protéine Kinase C
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire	PON : Paraoxonase
DG : Diabète gestationnel	RF : Rapport frontal
DPPH : Radical 2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
DT1 : Diabète de type 1	SOD : Superoxyde Disutase
DT2 : Diabète de Type 2	STZ : Streptozotocine
ERN : Espèces réactives de l'azote	TBARS : Thiobarbituric Acid Reactive Substances
ERO : Espèces réactives d'oxygène	TG : Triglycérides
EtOAc : Acétate d'éthyle	VLDL : Very Low-Density Lipoprotein
FRAP : Pouvoir réducteur du fer	
GAJ : Glycémie à jeun	
GLUT : Transporteur de glucose	
GR : Glutathion Reductase	
GSH : Glutathion réduit	

Introduction

Les processus agricoles, depuis l'exploitation des sols et la production jusqu'à la distribution des marchandises et la consommation, exercent un poids significatif sur l'économie mondiale et l'environnement (**Myshko et al., 2024**). Le secteur agroalimentaire est particulièrement touché, souffrant de problèmes comme la rareté des ressources, les pertes alimentaires et la génération de déchets. Ces problèmes coûtent des milliards de dollars chaque année et sont dus à une mauvaise gestion des ressources et à des habitudes de consommation non durables des consommateurs (**Esposito et al., 2020**). Au cours de la dernière décennie, le secteur agroalimentaire a accordé une attention particulière à la sécurité alimentaire et le respect de l'environnement. Cet intérêt croissant a incité les systèmes de production et les entreprises agroalimentaires à intégrer des approches durables dans leurs stratégies d'entreprise (**Sica et al., 2018**).

Le café est l'une des boissons les plus consommées au monde et est la deuxième marchandise la plus échangée après le pétrole, ce qui souligne son immense part dans le marché mondial (**Santos et al., 2021**). De ce fait, l'industrie du café génère de grandes quantités de résidus qui causent de graves problèmes environnementaux, et par conséquent des efforts supplémentaires sont nécessaires pour développer des solutions durables (**Yun et al., 2020**). Face à ces défis, la valorisation des déchets par des approches biotechnologiques est devenue une priorité pressente (**Capanoglu et al., 2022**).

Chaque année, des millions de tonnes de déchets sont générés à cause du traitement du café (**Arya et al., 2021**). Ces déchets comportent les écorces, la pulpe, le mucilage, la parche et le marc de café, qui proviennent des différentes étapes de traitement, comme la récolte, la torréfaction et l'infusion (**Lestari et al., 2022**). La parche de café est l'enveloppe qui recouvre les deux grains de café, elle est produite lors du processus de torréfaction, et représente environ 4,3 % du poids de la cerise de café (**Regazzoni et al., 2016**). Il a été démontré que la parche de café est riche en fibres alimentaires (80 %) et en molécules bioactives notamment les composés phénoliques, néanmoins, elle reste la moins étudiée et la moins exploitée comparée aux autres sous-produits du café. Pour cette raison, elle peut être utilisée comme source pour extraire les molécules bioactives (**Lee et al., 2023**).

Les composés phénoliques jouent un rôle vital dans la protection de l'organisme contre les stimuli externes et dans l'élimination des espèces réactives de l'oxygène, qui sont des déclencheurs de plusieurs maladies (**Rana et al., 2022**). Des preuves scientifiques illustrent que les polyphénols contribuent également à améliorer les profils lipidiques, la pression artérielle, la résistance à l'insuline et l'inflammation systémique réduisant ainsi le risque de

plusieurs maladies telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, le diabète, l'obésité, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer **(de Araújo et al., 2021)**.

Le diabète, en tant que plus grande épidémie de l'histoire humaine, figure parmi les dix principales causes de décès chez les adultes **(Zimmet, 2017)**, avec une prévalence mondiale d'environ 10 % **(IDF, 2021)**. C'est un trouble endocrinien et métabolique chronique, marqué par une insuffisance ou une insensibilité à l'insuline ou les deux, conduisant éventuellement à une hyperglycémie chronique **(ADA, 2016)**. Ainsi, il n'est pas surprenant qu'une grande quantité de recherches biomédicales sont en cours pour offrir une meilleure compréhension de la physiopathologie du diabète afin d'améliorer sa gestion **(Ghasemi et Jeddi, 2023)**. Bien que les antidiabétiques oraux soient couramment utilisés, les composés phénoliques ont gagné en popularité en raison de leur grande biodisponibilité et de leur effet anti-hyperglycémiant avec peu ou pas d'effets secondaires **(Sharma et al., 2022)**. En effet, les polyphénols jouent un rôle significatif dans le métabolisme des glucides en inhibant les enzymes clés responsables de la digestion des glucides, à savoir l' α -glucosidase et l' α -amylase et en favorisant l'absorption du glucose dans les muscles et les adipocytes principalement par l'activation de la voie de l'AMPK **(Shahwan et al., 2022)**. Par ailleurs, il a été démontré que le stress oxydatif joue un rôle clé dans le développement et la progression du diabète et de ses complications **(Rains et Jain, 2011)**. L'hyperglycémie est fortement liée à l'augmentation des niveaux de stress oxydatif dû au déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la défense antioxydante de l'organisme **(Iriundo-DeHond et al., 2020)**. De ce fait, la consommation d'antioxydants naturels tels que les composés phénoliques représente une stratégie nutritionnelle pertinente afin de prévenir et réparer les dommages oxydatifs **(Rana et al., 2022)**.

En raison des considérations éthiques humaines, les modèles animaux sont largement utilisés dans la recherche sur le diabète pour les tests pharmacologiques, les études génétiques et la compréhension des mécanismes pathologiques **(Ghasemi et Jeddi, 2023)**. La streptozotocine (STZ) est le produit chimique diabétogène le plus important et le plus largement utilisé chez les animaux de laboratoire pour créer des modèles animaux de diabète de type 1 et de type 2 **(Furman, 2021)**. La STZ a des actions cytotoxiques spécifiques, rapides et irréversibles sur les cellules β pancréatiques responsables de la production d'insuline imitant ainsi la pathologie humaine **(Babaiedarzi et al., 2022)**. Considérant que le diabète induit par la STZ est associé à une hyperglycémie et au stress oxydatif, une supplémentation en polyphénols constituerait un traitement efficace pour corriger ces altérations métaboliques.

Plusieurs études ont lié les propriétés antidiabétiques de la parche de café à son contenu en molécules bioactives (Andrade et al., 2022 ; Fernandez-Gomez et al., 2016 ; Rebollo-Hernanz et al., 2019 ; Peixoto et al., 2022). Cependant, on ne sait pas quel composé est responsable de cette activité, ce qui justifie la nécessité de la séparation des composés bioactifs présents dans la parche de café dans le but de les purifier et de les identifier pour une éventuelle application nutraceutique. Plus encore, des inconvénients sont toujours présents quant à leur utilisation puisqu'on ne sait pas exactement quelle dose serait nécessaire pour exercer les effets bénéfiques souhaités.

Le travail de recherche réalisé dans le cadre de ma thèse de doctorat est divisé en deux parties : une étude *in vitro* et une étude *in vivo*. L'extraction des molécules bioactives de la parche de café a été réalisée par un solvant hydro-éthanolique et une méthode d'extraction émergente (extraction assistée aux ultrasons). Par la suite, ces molécules ont été identifiées au moyen de multiples analyses chromatographiques (chromatographie sur couche mince, chromatographie liquide à haute performance, chromatographie sur colonne) dans le but d'approfondir notre compréhension sur leur nature et leurs mécanismes d'action. Pour l'étude *in vivo*, les effets antidiabétiques de l'extrait ont été testés chez des rats mâles de souche Wistar dont le diabète a été induit par la streptozotocine. Une comparaison entre les effets thérapeutiques de deux doses a été effectuée : 100 et 250 mg/kg du poids corporel. Cette étude s'avère pertinente afin de pouvoir donner des conseils de nutrition plus quantitatifs, pour un réel effet sur le diabète.

Synthèse bibliographique

1. Le café

1.1. Généralités

Le caféier est une culture particulière qui, à partir de l'Éthiopie, s'est étendue à de vastes zones de culture tropicales et subtropicales (**Pushpa et al., 2012**). Le caféier appartient à la famille des *Rubiaceae* et à la tribu des *Coffeae* (**Clifford et al., 1989**). On connaît actuellement plus de 100 espèces du genre *Coffea*, les deux variétés *Arabica* et *Canephora (Robusta)* étant les espèces les plus exploitées économiquement (**Davis et al., 2006**). Le caféier est généralement cultivé à haute altitude (600-1200 m), où les températures moyennes varient entre 15 et 25 °C, et les taux d'humidité sont modérés. La plante fleurit 3 à 4 ans après la plantation et dont le rendement maximal est atteint en moyenne de 10 à 15 ans après (**Arya et al., 2021**). Les caféiers produisent des fleurs blanches qui, après fécondation, donnent des fruits principalement rouges appelés cerises de café (**Pushpa et al., 2012**). La plupart des variétés ont besoin de 210 jours entre la floraison et la maturation de la cerise (**Lachenmeier et al., 2020**).

La cerise du caféier à pleine maturité comprend une peau extérieure de couleur rouge vif (épicarpe), qui recouvre le mucilage (mésocarpe). Sous ce dernier se trouve l'endocarpe, qui renferme les deux grains (endosperme), et qui sont recouverts d'un tégument fin appelé "parche" (Figure 1) (**Esquivel et Jimenez, 2012**). Le café est le résultat de la préparation d'une boisson par infusion à partir de grains torréfiés et moulus, avec un arôme et une saveur caractéristiques, qui en font le deuxième produit le plus consommé au monde (**Gotteland, 2007**).

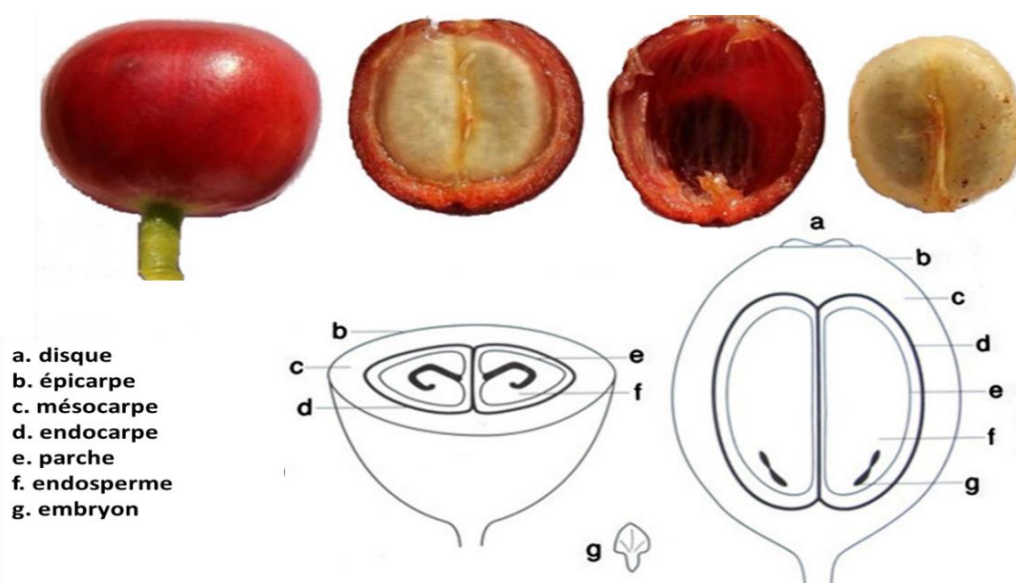


Figure 1 : Sections transversale et longitudinale de la baie de café (**Arya et al., 2021**)

1.2 L'industrie du café

Le café est la denrée alimentaire la plus importante au monde et se classe en deuxième position après le pétrole brut. Une soixantaine de pays tropicaux et subtropicaux produisent du café à grande échelle, ce qui représente pour certains d'entre eux le principal produit agricole d'exportation. Le Brésil est le plus grand producteur et exportateur du café dans le monde, suivi par le Vietnam, la Colombie et l'Indonésie (Esquivel et Jimenez, 2012).

La production mondiale de café a atteint 168,2 millions de sacs au cours de l'année 2022/2023. Une augmentation de 5,8 % est prévue en 2023/2024 pour atteindre 178 millions de sacs, avec une production d'*Arabica* qui s'élèvera à 102,2 millions de sacs et une production de *Robusta* qui atteindra 75,8 millions de sacs (OIC, 2023).

La variété *Arabica* constitue 60% du café commercialisé sur le marché international, elle est cultivée principalement en Colombie, au Brésil et dans certains pays d'Asie comme l'Inde, ou d'Afrique comme le Kenya et l'Éthiopie. Le café *Arabica* est catalogué par les consommateurs comme le meilleur café pour ses caractéristiques organoleptiques exceptionnelles (Suarez Agudelo, 2012). Cela est dû à la grande variété de composés chimiques qui sont responsables de la qualité sensorielle et des stimuli du système nerveux (Gotteland, 2007). L'espèce *Canephora* est généralement cultivée en Afrique, au Brésil et en Indonésie, avec des facteurs de différenciation telles que la résistance à la rouille et une teneur en caféine plus élevée (Torres-Valenzuela et al., 2019a).

L'Europe et les Etats Unis se positionnent en tant que principaux importateurs mondiaux de café, contribuant à plus de 40% de la consommation mondiale (OIC, 2023).

L'Algérie est le deuxième plus grand consommateur de café en Afrique avec 1,8 million de sacs consommés lors de l'année 2022/23 (OIC, 2023). La consommation moyenne annuelle du café est estimée à plus de 3 kg par habitant. Les principales sources d'importation comprennent le Vietnam, la Côte d'Ivoire, l'Indonésie, le Brésil et l'Italie (Algérie Eco, 2019).

1.3 Composition chimique du café

Le café contient un certain nombre de composants chimiques, principalement de l'eau et de la matière sèche, tels que des minéraux, des substances organiques (glucides, lipides, protéines), des alcaloïdes (caféine et trigonelline), des acides carboxyliques et phénoliques, ainsi que des composés volatils responsables de l'arôme (Montilla Pérez et al., 2008).

La composition chimique du café varie en fonction de l'espèce (Tableau 1). Le café *Arabica* contient une teneur en lipides et en saccharose plus élevée que celle du *Canephora*. Le *Robusta* se distingue par sa teneur plus élevée en polysaccharides, caféine, acides chlorogéniques et cendres (Torres-Valenzuela et al., 2019a).

Tableau 1 : Composition chimique des grains de café des espèces *Arabica* et *Robusta* (Torres-Valenzuela et al., 2019a)

Composition chimique*	Puertas, 2011		Echeverry et al. 2005		Komes, 2014	
	Arabica	Robusta	Arabica	Robusta	Arabica	Robusta
Polysaccharides	50.8	56.4	38	41.5	N.D	N.D
Sucrose	8.0	4.0	N.D	N.D	N.D	N.D
Sucres réducteurs	0.10	0.40	N.D	N.D	N.D	N.D
Protéines	9.80	9.50	10	10	N.D	N.D
Acides aminés	0.50	0.80	N.D	N.D	N.D	N.D
Cafféine	1.20	2.20	1.3	1.4	0.76 - 1.82	1.51 - 3.33
Trigonelline	1.00	0.70	1	0.7	0.88 - 2.76	0.75 - 3.42
Lipides	16.20	10.00	17	11	N.D	N.D
Acides aliphatiques	1.10	1.20	2.4	2.5	N.D	N.D
Acides chlorogéniques	6.90	10.40	2.7	3.1	4 - 8.4	7 - 14.4
Minéraux	4.20	4.40	4.5	4.7	N.D	N.D
Composés aromatiques	Traces	Traces	0.1	0.1	Traces	Traces
Mélanoidines	N.D	N.D	23	23	25	25

*Exprimée en pourcentage, par matière sèche
N.D Non déterminé

1.4 Bienfaits de la consommation du café

De nombreux effets positifs sont attribués à une consommation quotidienne modérée de café (Bae et al., 2014). Plusieurs études ont démontré sa corrélation inverse avec de nombreuses maladies, notamment la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, plusieurs types de cancer, le diabète de type 2, entre autres (Butt et Sultan, 2011 ; Higdon et Frei, 2006). Le café a également des effets protecteurs sur différents systèmes, notamment le système squelettique, le système reproducteur, le système nerveux et le système cardiovasculaire (George et al., 2008). Ces propriétés bénéfiques sont attribuées à la riche phytochimie du café, qui comprend des substances telles que la caféine (la substance psychoactive la plus

largement utilisée) ainsi que de nombreux autres composés biologiquement actifs appartenant principalement aux classes des polyphénols et des alcaloïdes (Hall et al., 2015). Ces substances sont présentes non seulement dans les grains de café ou dans la boisson associée, mais aussi dans les sous-produits générés lors de la transformation du café, tels que les écorces, la pulpe, la parche et le marc de café (Franca et Oliveira, 2016).

1.5 Le traitement des grains de café

Le traitement du café peut être divisé en deux étapes : le traitement primaire, au cours duquel les cerises du café sont décortiquées et soumises au séchage, le produit résultant étant les grains de café vert, le principal produit du commerce international du café (50 à 55 % de la matière sèche du fruit) ; et le traitement secondaire, qui comprend la production de café torréfié et soluble (Franca et Oliveira, 2016).

Le café vert est obtenu soit par voie humide, ou par voie sèche. Selon la méthode utilisée, différents résidus solides sont obtenus tels que la pulpe, les coques, les écorces, la parche et le marc de café (Figure 2) (Janissen et Huynh, 2018).

Le traitement à sec est la méthode la plus simple et la plus utilisée pour le traitement primaire du café. Une fois les cerises cueillies, elles sont séchées au soleil et les grains de café sont séparés en enlevant la matière qui les recouvre dans une décortiqueuse. Les sous-produits solides obtenus lors du décorticage sont ce que l'on appelle les coques de café (peau extérieure, pulpe et une partie de l'écorce) (Franca et Oliveira, 2016 ; Lachenmeier et al., 2020). Le traitement par voie humide, quant à lui, consiste à décortiquer les fruits et à sécher les grains de café. Pour ce type de traitement, la peau extérieure est enlevée mécaniquement, ce qui génère un résidu solide appelé pulpe de café. Après le séchage, les grains de café sont à nouveau décortiqués. Les déchets solides qui en résultent par la suite sont les écorces de café (Kleinwächter et al., 2015 ; Franca et Oliveira, 2016).

La torréfaction est une étape cruciale dans le traitement du café, car elle provoque plusieurs transformations chimiques, physiques et structurelles qui seront finalement responsables du goût et de l'odeur de la boisson (Bertone et al., 2016). Il s'agit d'un chauffage contrôlé par le temps et la température qui a généralement lieu dans des conditions atmosphériques et qui utilise de l'air chaud comme agent de chauffage (Dutra et al., 2001). La parche de café, c'est-à-dire le tégument qui recouvre le grain de café, est détachée et emportée par l'air chaud au cours de ce processus, constituant ainsi un autre résidu solide généré pendant le traitement du café (Costa et al., 2014).

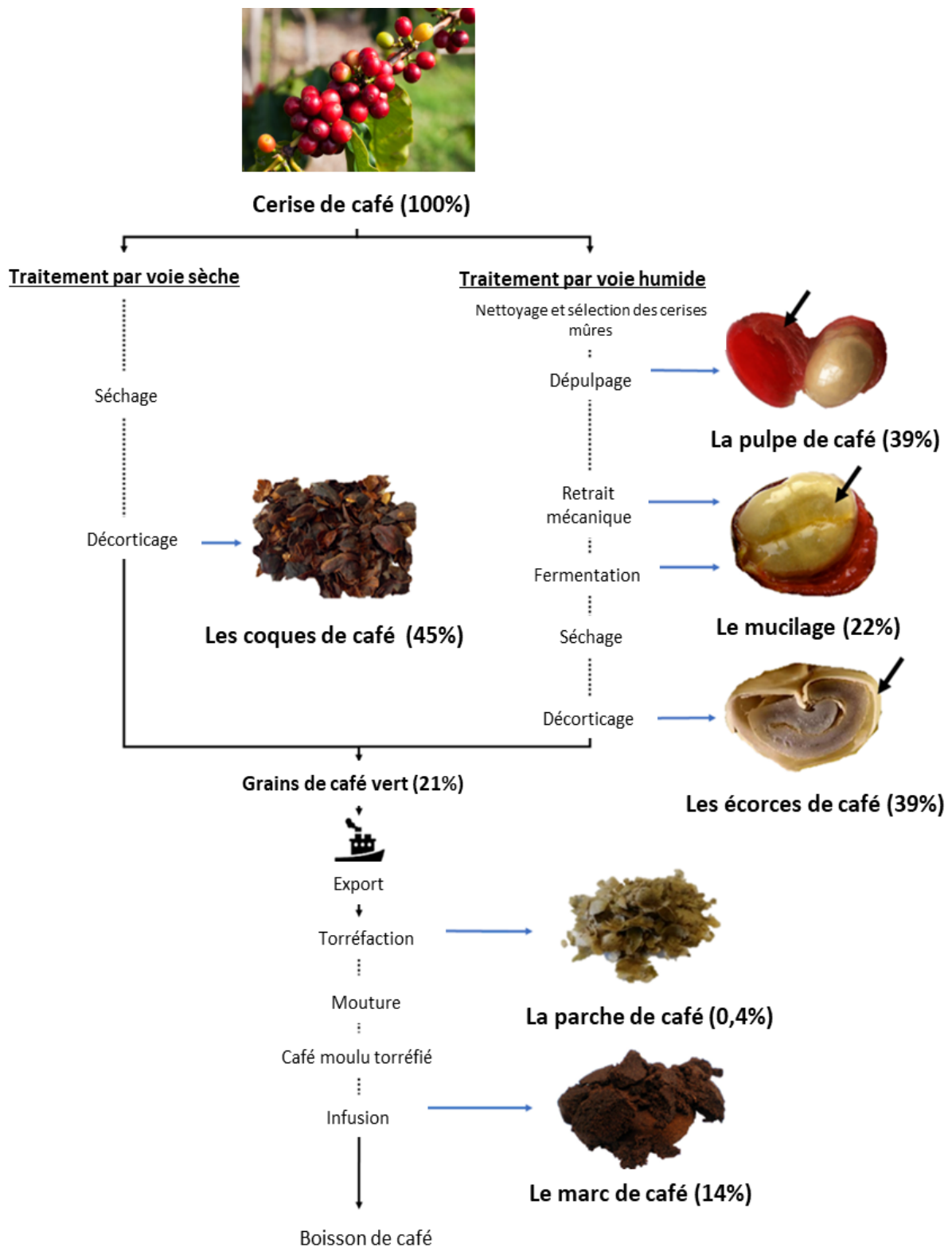


Figure 2 : Représentation schématique des sous-produits issus de la transformation du café (Oliveira et al., 2021)

La préparation de la boisson du café est la dernière étape nécessaire à l'obtention du produit final de consommation. Après la torréfaction, les grains sont moulus afin d'accroître la surface d'extraction et de faciliter le transfert des substances solubles dans l'infusion (**Soares et al., 2015**). Il existe plusieurs façons de préparer le café, principalement liées aux traditions locales. Elles peuvent être divisées en trois grandes méthodes, à savoir l'infusion (filtre ou café goutte à goutte et napoletana), la pression (espresso, pressoir ou presse française, et moka) et la décoction (bouillie, turque, sous vide, et percolation). Quel que soit le type de processus, une caractéristique commune est la production d'une grande quantité de marc de café qui reste après l'extraction (**Franca et Oliveira, 2016**).

1.6 Valorisation des sous-produits du café

Les sous-produits du café ont suscité beaucoup d'intérêt ces dernières années en raison des quantités importantes qu'ils génèrent. Leur gestion pose des défis environnementaux et nécessite une préoccupation à l'échelle mondiale (**Anastopoulos et al., 2017**). Comme ces résidus sont dérivés des grains de café, on s'attend à ce qu'ils aient des propriétés similaires qui pourraient être exploitées par la récupération des composés bioactifs et leur utilisation dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (**Campos-Vega et al., 2015 ; Torres-Valenzuela et al., 2019b**). A cette fin, différentes études ont été menées pour évaluer les utilisations alternatives des sous-produits du café et réduire leur impact sur l'environnement (Tableau 2) (**Torres-Valenzuela et al., 2019a**).

**Tableau 2 : Les travaux effectués pour la valorisation des sous-produits du café
(Santos et al., 2021)**

Sous-produit	Application	Référence
<i>Pulpe</i>	Antioxydant	Ameca et al. (2018); Chaves-Ulate et Esquivel-Rodríguez (2019); Delgado et al. (2019); Geremu et al. (2016); Heeger et al. (2017)
	Antimicrobien	Chaves-Ulate et Esquivel-Rodríguez (2019); Duangjai et al. (2016)
	Anti inflammatoire Pigment	Magoni et al. (2018) Alves et al. (2017)
<i>Coques</i>	Antioxydant	Andrade et al. (2012); Blinova et al. (2017); Iriondo-DeHond et al. (2019)
<i>Parche</i>	Antioxydant	Ballesteros et al. (2014); Bessada et al. (2018); Blinova et al. (2017); Borrelli et al. (2004); Chaves-Ulate et Esquivel-Rodríguez (2019); Costa et al. (2017); Esquivel and Jimenez (2012); Janissen and Huynh (2018); Martinez-Saez et al. (2014); Murthy and Madhava Naidu (2012); Puga et al. (2017); Rodrigues et al. (2016); Rodrigues et al. (2015); Toschi et al. (2014)
	Anti-âge	Castillo et al. (2013); Cho et al. (2017); Iriondo-DeHond et al. (2016)
	Antimicrobien	Chaves-Ulate et Esquivel-Rodríguez (2019); Rodrigues et al. (2015)
	Anticellulite	Rodrigues et al. (2016)
<i>Marc de café</i>	Antioxydant	Andrade et al. (2012); Ballesteros et al. (2014); Blinova et al. (2017); Campos-Vega et al. (2015); Mussatto et al. (2011)
	Anti-inflammatoire	Campos-Vega et al. (2015); Lopez-Barrera et al. (2016)
	Ecran solaire	Chiari et al. (2014); Marto et al. (2016)
	Antimicrobien	
	Emulsifiant	Campos-Vega et al. (2015)
Hydratation	Ballesteros et al. (2014) Ribeiro et al. (2013)	

2. La parche de café

La parche de café est un tégument fin qui recouvre les deux graines de café et constitue le seul sous-produit généré au cours de la torréfaction des grains de café vert. La parche représente environ 4,2 % du poids total de la cerise de café. De grandes quantités sont produites dans le monde entier et dans les pays où l'on torréfie le café (Del Castillo *et al.*, 2016).

2.1 Composition chimique de la parche de café

La composition chimique de la parche de café (Tableau 3) montre que les fibres alimentaires sont le principal composant, avec une proportion plus élevée des fibres insolubles que solubles (Ballesteros *et al.*, 2014 ; Jiménez-Zamora *et al.*, 2015). La parche possède une teneur élevée en protéines et une faible teneur en matières grasses. Elle est également une source de composés phénoliques, en particulier les acides chlorogéniques et les acides caféiques (Mesías *et al.*, 2014). En outre, la parche contient également de la caféine et des mélanoïdines, ces dernières étant formées au cours du processus de torréfaction (Ateş *et al.*, 2018 ; Borelli *et al.*, 2004). En outre, des minéraux (calcium, magnésium, phosphore, potassium, cuivre, fer, manganèse) importants pour le bien-être humain ont été détectés, tandis que les minéraux toxiques (comme le nickel) ont été trouvés à des niveaux faibles (Martuscelli *et al.*, 2021).

2.1.1. Les composés phénoliques

Les polyphénols sont un groupe hétérogène de métabolites secondaires biosynthétisés à partir des voies du pentose phosphate, du shikimate et du phénylpropanoïde (Farias *et al.*, 2020). Ils sont largement répartis dans le règne végétal, principalement dans les fruits et légumes, et il est estimé que plus de 8000 structures ont déjà été identifiées (Lourenço Neto *et al.*, 2018). En général, les composés phénoliques interviennent dans la défense des plantes en tant que molécules de signalisation pour les protéger contre le stress oxydatif et les radiations ultraviolettes, ou pour attirer les pollinisateurs et les animaux afin de disperser les graines (Vuolo *et al.*, 2019).

Les polyphénols appartiennent à un vaste groupe de substances chimiques possédant un ou plusieurs cycles aromatiques avec deux ou plusieurs groupes hydroxyle. Les composés phénoliques se trouvent sous forme libre ou conjuguée avec des sucres, des acides et d'autres biomolécules solubles ou insolubles dans l'eau (Skrovankova *et al.*, 2015). Ils peuvent être divisés en flavonoïdes et en non flavonoïdes (Vuolo *et al.*, 2019).

Tableau 3 : Composition chimique de la parche de café
(Costa et al., 2017 ; Martuscelli et al., 2021)

Composition	Costa et al.	Martuscelli et al.
<i>Caractéristiques physico-chimiques</i>		
Humidité (g/100 g)	4.76 ± 0.10	2.78 ± 0.30
Cendres (g/100 g)	8.34 ± 0.04	6.79 ± 0.78
pH	N.D	5.34 ± 0.02
<i>Métabolites primaires</i>		
Lipides (g/100 g)	2.42 ± 0.10	2.31 ± 0.50
Acides gras saturés	64.8 ± 0.16	N.D
Acides gras mono-insaturés	7.10 ± 0.07	N.D
Acides gras poly-insaturés	28.1 ± 0.13	N.D
Protéines (g/100 g)	18.8 ± 0.30	18.15 ± 2.17
Glucides (g/100 g)	5.80 ± 0.20	N.D
<i>Fibres alimentaires</i>		
- Fibres alimentaires (g/100 g)	56.4 ± 0.70	51.05 ± 0.35
- Fibres insoluble (g/100 g)	49.1 ± 0.44	48.85 ± 0.83
- Fibres solubles (g/100 g)	7.30 ± 0.07	7.86 ± 1.01
<i>Minéraux</i>		
Potassium (mg/100 g)	4977 ± 151	1460 ± 387
Magnésium (mg/100 g)	2002 ± 72	222.7 ± 26
Calcium (mg/100 g)	584 ± 62	546.5 ± 343
Fer (mg/100 g)	41.8 ± 2.69	21.25 ± 6.56
Sodium (mg/100 g)	5.32 ± 0.14	11.59 ± 2.31
Phosphore (mg/100 g)	N.D	146.2 ± 27
Zinc (mg/100 g)	N.D	1.8 ± 1.56
Cuivre (mg/100 g)	N.D	7.21 ± 4.70
Manganèse (mg/100 g)	N.D	2.31 ± 2.23
Nickel (mg/100 g)	N.D	0.32 ± 0.23
<i>Métabolites secondaires</i>		
- Polyphénols totaux (mg Eq AG/l)	85.1 ± 2.1	57.8 ± 64
- Flavonoïdes totaux (mg Eq EC/l)	103 ± 3.8	N.D
- Caféine (g/100 g)	1.25 ± 0.03	1.75 ± 0.69
- Acide chlorogénique (mg/100 g)	246 ± 0.2	39 ± 0.02
- Acide caféique (mg/100 g)	N.D	0.31 ± 0.01

Les données sont exprimées pour 100 g de poids frais ; N.D : Non déterminé.

- *Les flavonoïdes*

Les flavonoïdes figurent parmi les composés phénoliques les plus couramment présents dans les fruits et légumes, car ils jouent un rôle important dans la couleur et le goût, la synthèse des enzymes et des vitamines, ainsi que dans la réduction des effets de la peroxydation lipidique (Vuolo et al., 2019).

Concernant la structure chimique, les flavonoïdes possèdent un squelette phénylbenzopyrane composé de deux cycles aromatiques (A et B) attachés à un cycle tétrahydropyrane (C). Le cycle pyrane peut présenter des différences, ce qui permet de classer les flavonoïdes en six groupes (flavonols, flavonones, flavanols, flavones, anthocyanines et isoflavones), et à l'intérieur de chaque groupe, ces composés présentent un motif différent d'hydroxylation et de méthylation des cycles A et B (Gómez-Caravaca et al., 2014 ; Rosa et al., 2019).

- *Les acides phénoliques*

Les acides phénoliques sont une classe de composés appartenant aux composés phénoliques, que l'on trouve naturellement dans les fruits et légumes (Lourenço Neto et al., 2018). Ils peuvent être divisés en deux groupes, à savoir ceux dérivés des acides hydroxybenzoïques et des acides hydroxycinnamiques. Les composés dérivés de l'acide hydroxybenzoïque sont caractérisés par un groupe carboxylique (COOH) et leurs dérivés les plus courants sont les acides p-hydroxybenzoïque, gallique, protocatéchuique et vanillique (Gómez-Caravaca et al., 2014 ; Lourenço Neto et al., 2018). Quant aux composés dérivés de l'acide hydroxycinnamique, ils sont caractérisés par un squelette carboné à deux carbones (C₆H₅CHCHCOOH) avec au moins une molécule d'hydrogène pouvant être remplacée par un groupe hydroxyle ; ils sont principalement représentés par les acides p-hydroxycinnamique, p-coumarique, caféique et férulique (Heleno et al., 2015 ; Lourenço Neto et al., 2018).

2.1.2. Bienfaits des polyphénols

Les effets biologiques des polyphénols sont principalement attribués à leur capacité à séquestrer ou inhiber les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, à transférer des électrons aux radicaux libres, en plus d'activer des enzymes antioxydantes, améliorant ainsi le stress oxydatif et l'inflammation. Ils démontrent des effets prometteurs dans la prévention de diverses maladies telles que le diabète, l'obésité, le cancer, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives, entre autres (de Araújo et al., 2021).

2.1.3. La caféine

La caféine (1,3,7-méthylxanthine) est un dérivé méthylé de la xanthine. La caféine est un alcaloïde présent naturellement dans les grains de café. Le café est la principale source alimentaire de cette molécule, et sa teneur dépend fortement du mode de préparation (**Heckman et al., 2010**). La caféine a été largement étudiée grâce à ses effets bénéfiques pour la santé, notamment en ce qui concerne la résistance à l'insuline et le diabète sucré. La caféine et ses métabolites, la xanthine et la théobromine, possèdent des activités antioxydantes, réduisant la dégradation de l'ADN et la formation de radicaux hydroxyles (**Azam et al., 2003**).

2.2 Extraction des molécules bioactives de la parche de café

Diverses technologies ont été décrites pour l'extraction des composés bioactifs à partir de la parche du café utilisant différentes méthodes et conditions d'extraction (Tableau 4) (**Mussatto, 2015**). Généralement, la parche du *C. Robusta* présente un taux de polyphénols totaux et une capacité antioxydante plus élevés que celle du *C. Arabica*. L'éthanol et l'eau sont les solvants les plus utilisés pour l'extraction solide-liquide. Les extraits par décoction présentent des teneurs en composés phénoliques similaires ou souvent plus élevées que les extraits hydro-éthanoliques. La composition et la capacité antioxydante des extraits obtenus varient en fonction des différentes conditions d'extraction (**Iriondo-DeHond et al., 2020**). L'extraction assistée par champ électrique pulsé (CEP), une technologie non thermique respectueuse de l'environnement, a permis d'améliorer le rendement en polyphénols (19 %) de la parche de café par rapport à l'extraction non assistée (**Barbosa-Pereira et al., 2018**). L'extraction assistée par ultrasons (EAU) et par micro-ondes (EAM) ont permis d'obtenir des teneurs en composés phénoliques plus élevés que l'extraction conventionnelle par solvant (**Guglielmetti et al., 2017**).

2.3 Bienfaits de la parche de café

Étant donné que plus de 95 % des maladies chroniques sont dues aux mauvais choix alimentaires et à un manque d'exercice physique, de nombreux extraits de plantes apparaissent comme des candidats fonctionnels pour réduire le risque de ces maladies (**Iriondo-DeHond et al., 2020**). La parche de café est une bonne source de polyphénols, en particulier d'acides chlorogéniques, de caféine, et de mélanoïdines qui leur confèrent des propriétés antioxydantes importantes (**Del Castillo et al., 2013 ; Fernandez-Gomez et al., 2016 ; Martinez-Saez et al., 2014 ; Mesías et al., 2014**).

**Tableau 4 : Conditions d'extraction des molécules bioactives de la parche de café
(Iriundo-DeHond et al., 2020)**

Conditions d'extraction	Espèce	Antioxydants		Capacité antioxydante totale	Références
		Polyphénols totaux (mg Eq AG/g)	Flavonoïdes totaux (mg Eq C/g)		
ETOH (50%, 1:50 g/mL, 40 °C, 60min)	40/60 Arabica/Robusta	15.1	4.2	16.3mg EqT/g (DPPH) 89.6mg FS Eq/g (FRAP)	Costa et al. (2014)
ETOH (50%, 1:50 g/mL, 40 °C, 60min)	Robusta	5.2 - 20.3	2.1 - 4.8	24.1 - 40.6 % (inhibition) (DPPH) 4.4 - 20.5mM EqFS (FRAP)	Bessada et al. (2018)
ETOH (50% 1:10 g/mL, 40 °C, 60min)	Robusta	162.9	6.3	IC50 350 ppm (DPPH)	Tan et al. (2016)
ETOH (60%, 1:35 g/mL, 60 °C, 30min)	Mélange Arabica/Robusta	13	1.7	18.2 µmol EqT/g (DPPH) 0.8mmol EqFS (FRAP)	Ballesteros et al. (2014)
ETOH (60%, 1:35 g/mL, 80 °C, 45min)	Mélange Arabica/Robusta	10	N.D	39 µmol EqT/g (DPPH)	Guglielmetti et al. (2017)
ETOH (39%, 1:140 g/mL, 119min, CEP 1.74kV/cm)	Arabica	9.3–12.0	2.9–3.7	47.7–66.1 µM EqT/g (DPPH)	Barbosa-Pereira et al. (2018)
ETOH (39%, 1:140 g/mL, 119min, CEP 1.74kV/cm)	Robusta	9.9 - 12.9	3.1 - 4.1	54.6 - 71.3 µM EqT/g (DPPH)	Barbosa-Pereira et al. (2018)
ETOH (70%, 1:0.50 g/mL, EAU, 40 kHz, 20 °C, 120min)	Arabica	73.4	4.2	IC50 230 µg/ml (DPPH)	Nzekoue et al. (2020)
H ₂ O (1:0.50 g/mL, EAU, 40 kHz, 20 °C, 120min)	Arabica	40.4	7.6	IC50 362.1 µg/ml (DPPH)	Nzekoue et al. (2020)
H ₂ O (1:20 g/mL, 200 °C, 20min)	Arabica	46.3	N.D	36.7mg EqAC/g (ABTS)	Del Castillo et al. (2013)
H ₂ O (1:20 g/mL, 100 °C, 10min)	Arabica	44.8	3.4	138.7 (mg EqAC/g) (ABTS)	Iriundo-DeHond et al. (2019)

H ₂ O (1:20 g/mL, 100 °C, 10min)	Robusta	56.5	6.3	169.5 (mg EqAC/g) (ABTS)	Iriondo-DeHond et al. (2019)
H ₂ O (1:50 g/mL, 270 °C, 10min)	Mélange Arabica/Robusta	123	N.D	379 µmol EqT/g (DPPH)	Narita et Inouye (2012)
H ₂ O (1:50 g/mL, 60 °C, 30min)	Arabica	7.8	N.D	6.7mg EqT/g (DPPH)	Panusa et al. (2017)
H ₂ O (1:50 g/mL, 60 °C, 30min)	Robusta	12.8	N.D	9.2mg EqT/g (DPPH)	Panusa et al. (2017)
H ₂ O (1:30 g/mL, 120 °C, 20min)	N.D	22.2	2.5	13.9mg EqT/g (DPPH) 99.8mg EqFS/g (FRAP)	Procentese et al. (2019)
H ₂ O (1:20 g/mL, 120 °C, 20min)	N.D	19.2	2.8	64% (inhibition) (DPPH)	Conde and Mussatto (2016)
H ₂ O (1:50 g/mL, EAU, 20 kHz, 38 W/cm ² , 10min)	N.D	6.43	N.D	4.36 - 5.01 mg EqT/g (DPPH) 8.97 - 9.70 mg EqT/g (FRAP)	Wen et al. (2019)

N.D: non déterminé, DPPH : radical 2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl, FRAP : pouvoir réducteur de fer, Eq AG : équivalents acide gallique, Eq AC, équivalents acide chlorogénique, Eq C, équivalents catéchine, Eq FS : équivalents sulfate ferreux, Eq T : équivalents trolox.

La composition chimique de ces extraits suggère qu'ils peuvent être une bonne source de composés bioactifs ayant des effets bénéfiques sur la santé humaine ainsi que pour la prévention de maladies chroniques (Del Castillo et al., 2013 ; Martinez-Saez et al., 2014). En effet, ils ont été associés à des effets bénéfiques sur le diabète, l'obésité, la résistance à l'insuline, le stress oxydatif, la régulation des troubles glycémiques et lipidiques, la régulation du microbiote intestinal et l'amélioration de la santé de la peau (Andrade et al., 2022 ; Iriondo-DeHond et al., 2020).

2.3.1 Amélioration de la santé gastro-intestinale

Les fibres alimentaires sont l'un des principaux facteurs nutritionnels contribuant au bien-être humain (Veronese et al., 2018). Les fibres alimentaires ont des effets physiologiques importants sur le métabolisme du glucose et des lipides ainsi que sur la biodisponibilité des minéraux. Aujourd'hui, on sait que les fibres alimentaires protègent contre certaines maladies gastro-intestinales, la constipation, les hémorroïdes, le cancer du côlon, le reflux gastro-œsophagien, l'ulcère duodénal, la diverticulite, l'obésité, le diabète, les accidents vasculaires-cérébraux, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires (Ogles et Ozgoz, 2014). La teneur élevée de fibres alimentaires dans la parche de café, principalement des fibres insolubles, peut

être bénéfique pour l'intestin et le microbiote intestinal (**Ballesteros et al., 2014 ; Costa et al., 2017 ; Jiménez-Zamora et al., 2015**). Les propriétés prébiotiques de la parche de café décrites précédemment démontrent qu'elle favorise préférentiellement la croissance des bifidobactéries *in vitro*, ce qui suggère que sa consommation peut avoir des effets prébiotiques (Figure 3) (**Borrelli et al., 2004**). Par conséquent, la parche de café peut être un ingrédient approprié pour la formulation d'aliments ayant une activité prébiotique (**Iriondo-DeHond et al., 2020**).

2.3.2 Prévention des maladies métaboliques

Les troubles métaboliques ont atteint des proportions épidémiques dans les pays développés. En 2019, le surpoids et l'obésité ont causé environ 5 millions de décès dus à des maladies non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les cancers, les troubles neurologiques, les maladies respiratoires chroniques et les troubles digestifs (**GBD, 2019**). La perturbation des processus métaboliques normaux entraîne un déséquilibre redox et énergétique, produisant de nombreuses maladies physiopathologiques dans l'organisme, connues sous le nom de syndrome métabolique. Ce processus comprend un poids corporel élevé, l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la résistance à la leptine, la réduction de l'adiponectine, la sécrétion défectueuse d'insuline et l'intolérance au glucose (**Iriondo-DeHond et al., 2020**). Les composés bioactifs présents dans la parche de café peuvent affecter plusieurs voies impliquées dans la pathogenèse du syndrome métabolique grâce à des mécanismes d'action complémentaires (Figure 3) (**Andrade et al., 2022**) :

- Interaction avec les transporteurs intestinaux de sucre, les hormones et les voies de signalisation agissant sur le métabolisme du glucose, en particulier l'AMPK.
- Amélioration de la capture du glucose et de la sensibilité à l'insuline.
- Diminution des niveaux plasmatiques de cholestérol total et des triglycérides, probablement par l'inhibition de la lipase pancréatique.
- Réduction de la production de cytokines inflammatoires dans les tissus adipeux et protection contre les dommages oxydatifs de l'ADN.

2.3.3 Amélioration de la santé cutanée

La peau est le plus grand organe du corps humain et son rôle principal est d'agir comme une barrière chimique et physique pour protéger le corps contre les agents environnementaux nocifs (**Pérez-Sánchez et al., 2018**). Le vieillissement est un phénomène inévitable qui

consiste en une accumulation de changements cellulaires et tissulaires au fil du temps, ce qui entraîne une

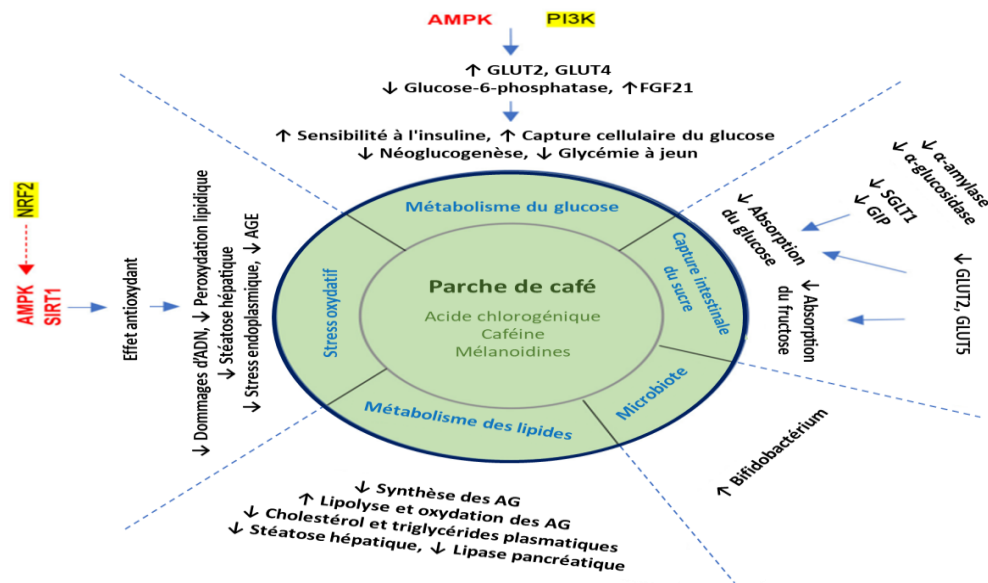


Figure 3 : Résumé sur les effets bénéfiques de la parche de café (Andrade et al., 2022)

perte progressive de la structure et de la fonction (Bessada et al., 2018b). Le stress oxydatif est la principale cause du vieillissement accéléré de la peau et des maladies (Iriondo-DeHond et al., 2016). La parche de café est un candidat potentiel pour remplacer les produits chimiques synthétiques dans les formulations cosmétiques en raison de son potentiel antioxydant élevé, de ses composés phénoliques et de sa teneur en mélanoïdine et en caféine (Bessada et al., 2018b). Il a été démontré que les composés bioactifs présents dans la parche de café peuvent agir en synergie pour protéger contre le vieillissement accéléré induit par les UV (Iriondo-DeHond et al., 2016).

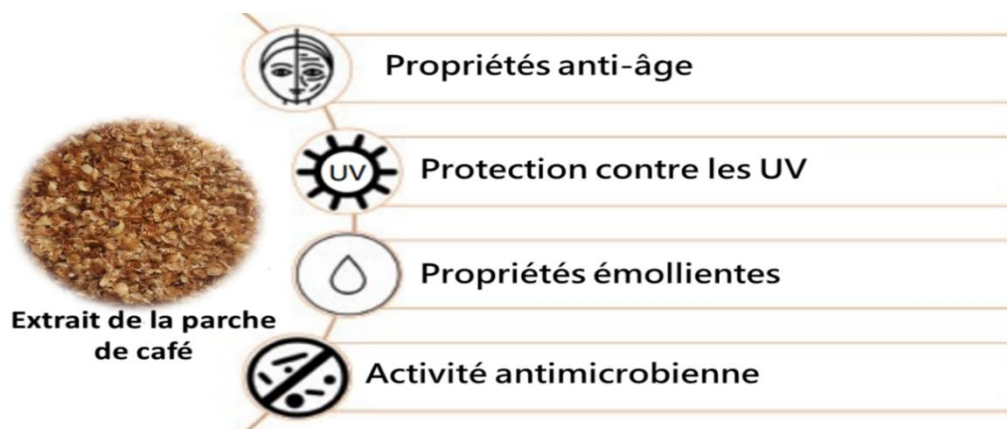


Figure 4 : Propriétés de la parche de café sur la santé cutanée (Iriondo-DeHond et al., 2020)

1. Le diabète sucré

1.1 Généralités

Le diabète sucré est l'une des urgences sanitaires mondiales qui connaît la croissance la plus rapide au 21^e siècle (FID, 2021). Selon l'Organisation mondiale de la santé, le diabète sucré deviendra la septième cause de décès dans le monde en 2030 (Mathers et Loncar, 2006). Le fardeau du diabète se reflète non seulement par le nombre croissant de personnes souffrant de la maladie, mais aussi par le nombre de décès prématurés (6.7 millions en 2021) dus à ses complications (FID, 2021).

Le diabète sucré (ou plus communément appelé diabète) est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique due à une carence relative ou totale de l'insuline. Cette hormone, sécrétée par les cellules β des îlots pancréatiques de Langerhans, joue un rôle essentiel dans le contrôle de la glycémie en facilitant l'absorption et le métabolisme du glucose dans les tissus périphériques, tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux (Figure 5) (King et Austin, 2017).

Un déficit en insuline, s'il n'est pas contrôlé à long terme, peut endommager de nombreux organes du corps, entraînant des complications invalidantes et potentiellement mortelles telles que les maladies cardiovasculaires (MCV), les lésions nerveuses (neuropathie), les lésions rénales (néphropathie), l'amputation des membres inférieurs et les maladies oculaires (affectant principalement la rétine) entraînant une perte progressive de la vue, voire la cécité. Toutefois, une prise en charge appropriée du diabète permet de retarder ou d'éviter complètement ces complications graves (FID, 2021).

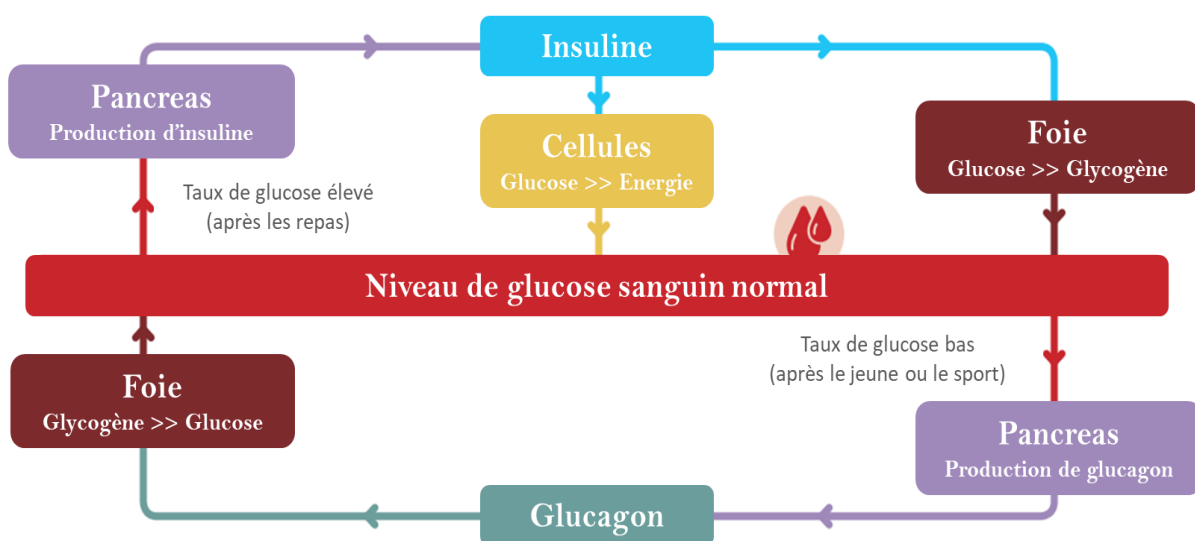


Figure 5 : Actions de l'insuline (FID, 2015)

1.2 Incidence du diabète

La Fédération Internationale du diabète rapporte que 537 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivent actuellement avec le diabète. Cela représente 10,5 % de la population mondiale dans cette tranche d'âge. Le nombre total devrait passer à 643 millions (11,3 %) d'ici 2030 et à 783 millions (12,2 %) d'ici 2045. Le nombre de personnes vivant avec un diabète non diagnostiqué est estimé à 240 millions, ce qui signifie que près d'un adulte sur deux ignore qu'il est atteint de cette maladie. Près de 90 % des personnes atteintes de diabète non diagnostiqué vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. En Afrique, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental, plus de la moitié des personnes diabétiques ne sont pas diagnostiquées. Plus de 1,2 million d'enfants et d'adolescents sont atteints de diabète de type 1. Plus de la moitié (54 %) ont moins de 15 ans (FID, 2021).

La prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie, atteignant 14,4 % de la population âgée entre 18 et 69 ans, soit environ 4 millions de personnes touchées (Belhadj et al., 2019). L'Algérie se classe au cinquième rang parmi les dix pays ayant le nombre le plus élevé de cas prévalents de diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents (0-19 ans) (FID, 2021).

1.3 Diagnostic du diabète

En présence de signes cliniques, le diabète peut être diagnostiqué soit sur la base des critères de glucose plasmatique (glycémie à jeun (GAJ) ou une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)), soit sur la base des critères d'hémoglobine glyquée (HbA1c) (Tableau 5). La concordance entre la glycémie à jeun et l'HGPO est imparfaite, tout comme la concordance entre l'HbA1c et l'un des tests basés sur le glucose plasmatique. Des études ont confirmé que la valeur de l'HGPO permet de diagnostiquer plus de diabétiques que les seuils de la glycémie et de l'HbA1c (Abdul-Ghani et al., 2009 ; Bando et al., 2001). Les mêmes tests sont utilisés pour détecter les personnes atteintes de prédiabète (ADA, 2016).

1.4 Types de diabète

1.4.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est causé par un processus auto-immun dans lequel le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline. En conséquence, l'organisme ne produit que très peu ou pas d'insuline. Les causes de ce processus ne sont pas entièrement comprises, mais une explication probable est que la combinaison d'une susceptibilité génétique (conférée par un grand nombre de gènes) et d'un déclencheur environnemental tel qu'une infection virale, initie la réaction auto-immune. Bien que le diabète de type 1 se manifeste le plus souvent chez les enfants et les jeunes adultes, il

peut se développer à tout âge. Les symptômes typiques du diabète de type 1 sont énumérés dans la Figure 6. Le tableau clinique classique de soif excessive (polydipsie), de mictions fréquentes (polyurie) et de perte de poids peut toutefois ne pas être présent et le diagnostic peut être retardé, voire totalement manqué (Atkinson *et al.*, 2014 ; Craig *et al.*, 2014).

Les personnes atteintes de diabète de type 1 nécessitent des injections quotidiennes d'insuline pour survivre. Un traitement régulier, associé à la surveillance du glucose, à l'éducation et au soutien, permet une vie saine et prévient les complications. Cependant, la gestion du diabète chez les enfants et les adolescents est complexe, surtout dans les milieux économiquement défavorisés. Le manque d'accès à l'insuline et à l'éducation sur le diabète peut entraîner des complications graves. Même dans les pays bien équipés, vivre avec le diabète de type 1 reste un défi, avec des risques tels que l'hypoglycémie, la cétose diabétique et les complications vasculaires (FID, 2021).

Tableau 5 : Les valeurs recommandées pour le diagnostic du diabète (FID, 2021)

Test	Diabète	Intolérance au glucose	Glycémie à jeun altérée
GAJ¹	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL)
	ou	et	et si mesuré
HGPO²	≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)	≥ 7.8 et < 11.1 mmol/L (140 – 200 mg/dL)	< 7.8 mmol/L (140 mg/dL)
	ou		
HbA1c³	≥ 48 mmol/mol Equivalent à 6.5%		
	ou		
Glycémie plasmatique aléatoire	≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)		

¹Le jeûne est défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins huit heures. ² Le test de glycémie plasmatique postprandiale de deux heures doit être effectué à l'aide d'une charge de glucose contenant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans de l'eau. ³Le test HbA1c doit être effectué dans un laboratoire utilisant une méthode certifiée par le National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) et standardisée par rapport au test de l'essai Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). En l'absence de symptômes d'hyperglycémie, deux tests anormaux sont nécessaires pour diagnostiquer le diabète sucré. L'Association Américaine du Diabète (ADA) recommande de diagnostiquer un "prédiabète" avec des valeurs d'HbA1c comprises entre 39 et 47 mmol/mol (5,7-6,4 %) et une anomalie de la glycémie à jeun lorsque la glycémie plasmatique à jeun est comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L (100-125 mg/dL). GAJ : glycémie à jeun. HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale. HbA1c : hémoglobine glyquée.



Figure 6 : Les symptômes typiques du diabète de type 1 (FID, 2021)

1.4.2 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus courante du diabète, représentant plus de 90 % de tous les cas de diabète dans le monde. Sa prévalence augmente rapidement à l'échelle mondiale. Cette augmentation est alimentée par le vieillissement de la population, le développement économique et l'urbanisation croissante, entraînant des modes de vie plus sédentaires et une consommation accrue d'aliments malsains associés à l'obésité (**Basu et al., 2013**).

Le terme DT2 ne désigne pas une maladie unique, mais une collection hétérogène de syndromes hyperglycémiques résultant de l'interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs de risque comportementaux et environnementaux. Habituellement observé chez les adultes, le DT2 est de plus en plus fréquent chez les enfants et les adolescents (**Forbes et Cooper, 2013**).

Le DT2 est le résultat d'un dysfonctionnement des boucles de rétroaction entre l'action et la sécrétion d'insuline entraînant des niveaux de glucose anormalement élevés dans le sang (**Stumvoll et al., 2005**). Ce trouble est associé à une combinaison de résistance à l'insuline et de défaillance des cellules bêta. La résistance à l'insuline est définie comme une condition

physiopathologique dans laquelle une concentration normale d'insuline ne produit pas adéquatement une réponse à l'insuline dans les tissus périphériques (Forbes et Cooper, 2013).

Dans cette situation, les cellules β du pancréas sécrètent davantage d'insuline (hyperinsulinémie) pour compenser l'hyperglycémie chez les individus résistants à l'insuline (ADA, 2016 ; Hameed et al., 2015). Cette production finit par provoquer un dysfonctionnement des cellules β causant une sécrétion réduite d'insuline, limitant ainsi la capacité du corps à maintenir des niveaux de glucose physiologiques (Galicia-Garcia et al., 2020). La dysrégulation de l'homéostasie du glucose dans le DT2 affecte la fonction de nombreux organes et tissus (Figure 7).

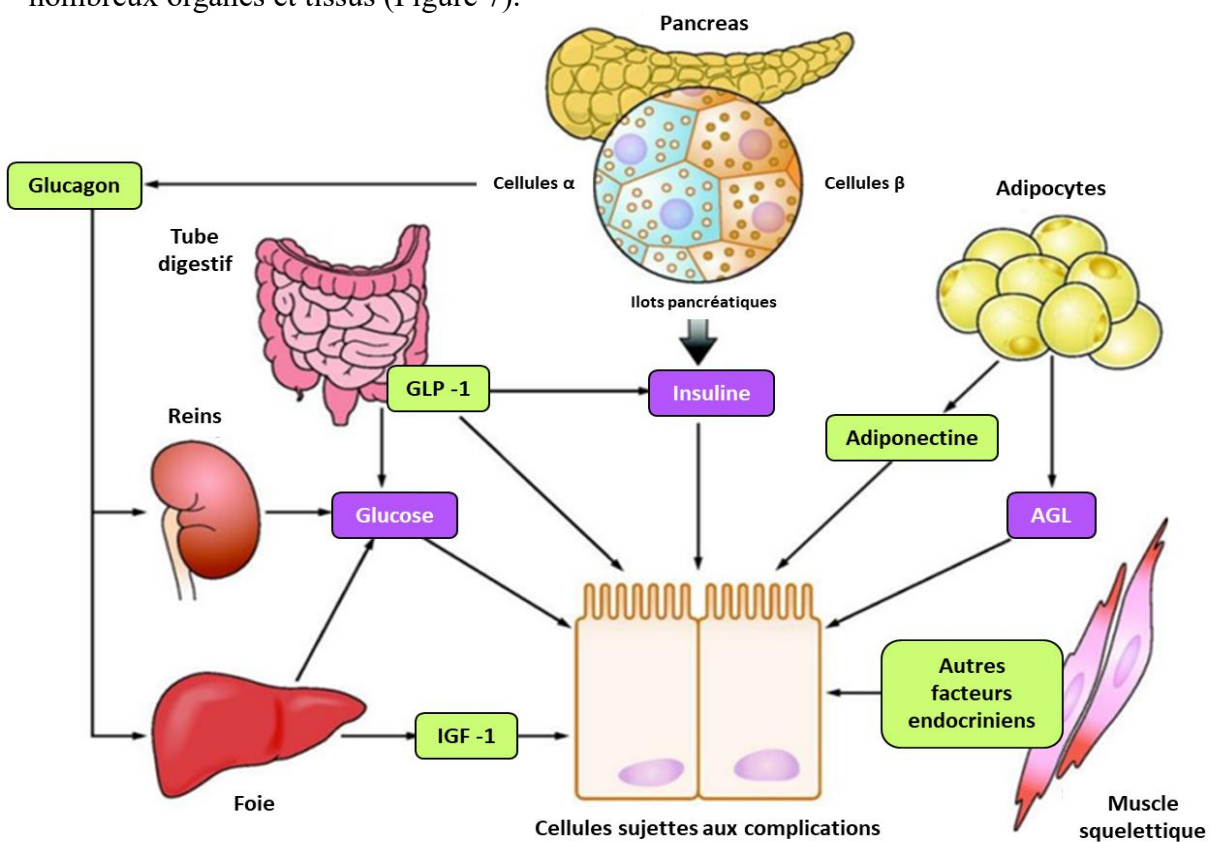


Figure 7 : Lien entre les voies homéostatiques du glucose et les cellules cibles susceptibles de présenter des complications liées au diabète (Forbes et Cooper, 2013)

Les cellules cibles comprennent les cellules endothéliales, les podocytes, les cellules tubulaires proximales, les cellules gliales, les cardiomyocytes et les cellules neuronales. GLP-1: Glucagon like peptide 1, IGF-1 : insulin growth factor, AGL : acide gras libre.

Les causes du DT2 ne sont pas totalement élucidées, mais il existe un lien étroit avec le surpoids, l'obésité, le vieillissement, l'origine ethnique et les antécédents familiaux (FID, 2021). Le DT2 peut présenter des symptômes similaires à ceux du DT1 mais, en général, les symptômes sont beaucoup moins marqués et la maladie peut être totalement asymptomatique. Si le diagnostic est retardé pendant une période prolongée, des complications apparaissent telles qu'une déficience visuelle, des ulcères des membres inférieurs mal cicatrisés, des maladies cardiaques ou un accident vasculaire cérébral (AVC) (Gregg *et al.*, 2014).

La pierre angulaire de la gestion du DT2 est la promotion d'un mode de vie comprenant une alimentation saine, une activité physique régulière, l'arrêt du tabac et le maintien d'un poids corporel sain (FID, 2019). Si les tentatives de modification du mode de vie ne suffisent pas à contrôler la glycémie, on commence généralement à prendre des médicaments par voie orale, la metformine étant le médicament de première intention. Si le traitement par un seul médicament antidiabétique n'est pas suffisant, une série de thérapies combinées sont désormais disponibles (par exemple, les sulfonylurées, les inhibiteurs de l'alpha glucosidase, les thiazolidinediones, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), les agonistes du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs du sodium glucose co-transporteur 2. Des injections d'insuline peuvent être nécessaires pour contrôler l'hyperglycémie aux niveaux recommandés si les médicaments non insuliniques ne parviennent pas à contrôler la glycémie (Inzucchi *et al.*, 2015 ; Tran *et al.*, 2015).

Au-delà du contrôle des taux de glucose sanguin, il est crucial de gérer également la pression artérielle et les taux du cholestérol LDL. Un dépistage régulier du développement de complications diabétiques précoces, telles que la maladie rénale, la rétinopathie, la neuropathie, la maladie artérielle périphérique et l'ulcération du pied, permettra de prévenir le développement et la progression de ces complications. Grâce à des bilans réguliers et une gestion efficace du mode de vie, ainsi que des médicaments si nécessaire, les personnes atteintes de DT2 peuvent mener une vie saine (FID, 2019 ; 2021).

1.4.3 Intolérance au glucose et glycémie à jeun altérée

Également appelé « prédiabète », c'est un état caractérisé par des niveaux de glucose sanguin élevés au-dessus de la plage normale et en dessous du seuil diagnostique du diabète (Tableau 5). Le prédiabète signale un risque plus élevé du développement futur du DT2 (Richter *et al.*, 2018) et indique un risque accru de maladies cardiovasculaires (Huang *et al.*, 2016). La progression du prédiabète vers le DT2 est liée aux niveaux de glycémie plasmatique élevés ainsi qu'à des facteurs de risque tels que l'âge et le poids (Howells *et al.*, 2016).

1.4.4 Hyperglycémie gestationnelle

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), l'hyperglycémie pendant la grossesse peut être classée comme étant un diabète prégestationnel, un diabète gestationnel (DG) ou un diabète pendant la grossesse (Hod et al., 2015 ; OMS, 2013). Le diabète prégestationnel inclut les femmes atteintes de diabète de type 1, de type 2 ou de formes plus rares de diabète avant la grossesse. Le DG peut survenir à n'importe quel moment de la période prénatale et n'est pas censé persister après l'accouchement (Immanuel et al., 2017). Le diabète pendant la grossesse s'applique aux femmes enceintes présentant une hyperglycémie diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse. On estime que la plupart des cas (75% à 90%) d'hyperglycémie gestationnelle sont des cas de DG (ADA, 2014). Les symptômes évidents de l'hyperglycémie gestationnelle sont rares et peuvent être difficiles à distinguer des symptômes normaux de la grossesse. Par conséquent, un test de tolérance au glucose oral (HGPO) est recommandé pour le dépistage du DG chez toutes les femmes entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse (OMS, 2014). Les femmes présentant une hyperglycémie gestationnelle courent un grand risque de grossesse défavorable. Cela inclut la prééclampsie et la macrosomie, ce qui peut rendre l'accouchement normal difficile et dangereux (FID, 2021).

1.4.5 Autres types de diabète

Le rapport récemment publié par l'OMS sur la classification du diabète sucré répertorie plusieurs types spécifiques de diabète (OMS, 2019).

- Le diabète causé par des maladies du pancréas, tels que la pancréatite, les traumatismes, les infections, le cancer du pancréas et la pancréatectomie.
- Le diabète dû à des troubles endocriniens qui provoquent une sécrétion excessive d'hormones antagonistes de l'insuline (par exemple, le syndrome de Cushing).
- Le diabète induit par des médicaments et des produits chimiques perturbant la sécrétion d'insuline ou son action.
- Le diabète lié à une infection virale associée à la destruction des cellules β .
- Des formes spécifiques rares de diabète médié par le système immunitaire (par exemple, des troubles immunologiques autres que ceux qui provoquent le diabète de type 1).
- D'autres syndromes génétiques parfois associés au diabète (par exemple, le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Down, l'ataxie de Friedreich).

1.4.6 Le diabète expérimental

Les modèles animaux sont couramment utilisés dans la recherche sur le diabète, car l'homéostasie glucidique est bien préservée chez différentes espèces. Les rongeurs sont les plus fréquemment utilisés pour des raisons éthiques et pratiques (**Renner et al., 2016**). Le choix du modèle animal dépendra du type de diabète (type 1 ou 2). De plus, ce choix sera influencé par l'objectif de l'étude (comprendre la pathogenèse, prévenir ou traiter la maladie) (**King et Bowe, 2016**). L'hyperglycémie chronique et la glucotoxicité correspondante constituent les principaux mécanismes physiopathologiques du diabète et de ses complications (**Wu et Yan, 2015**).

- *Le diabète induit par la streptozotocine*

La streptozotocine (STZ) est un antibiotique produit par la bactérie *Streptomyces achromogens* et possède un large spectre de propriétés antibactériennes (**Vavra et al., 1959**). Depuis le premier rapport de ses propriétés diabétogènes en 1963 (**Rakieten et al., 1963**), la STZ a été largement utilisée pour induire le diabète expérimental chez les rongeurs (**Lenzen, 2008 ; Szkudelski, 2001**). La STZ est utilisée seule ou en association avec d'autres produits chimiques ou avec des manipulations alimentaires pour induire soit le DT1 ou le DT2 (**Gajdosik et al., 1999 ; Ghasemi et al., 2014**).

- *Mécanismes d'action de la streptozotocine*

La STZ contient une fraction méthyl-nitrosourée hautement réactive, supposée être à l'origine de ses effets cytotoxiques, liée à une molécule de glucose (sous forme désoxy) qui la dirige vers les cellules β du pancréas (Figure 8) (**Johansson et al., 1978**). La STZ reconnaît le récepteur GLUT2, qui est abondant sur les membranes cellulaires des cellules β . Par conséquent, les cellules β du pancréas sont une cible spécifique de la STZ (**Lenzen, 2008**). Comme le GLUT2 existe également dans le foie et le rein, des doses élevées de STZ pourraient également altérer les fonctions du foie et du rein (**Bouwens et Rooman, 2005**).

Après ingestion, la STZ est rapidement métabolisée dans le foie et éliminée par excrétion rénale (**Karunanyake et al., 1974**). La STZ a une durée de vie très courte (15 minutes) (**Eleazu et al., 2013**). Sa toxicité aiguë pour le foie et le rein peut être négligée après l'obtention d'une hyperglycémie persistante. Après son élimination, toute altération fonctionnelle ultérieure du foie et du rein peut être attribuée aux effets de l'hyperglycémie diabétique. Cela constitue la base de l'étude des mécanismes des complications diabétiques induites par la STZ dans ces organes (**Tesch et Allen, 2007**).

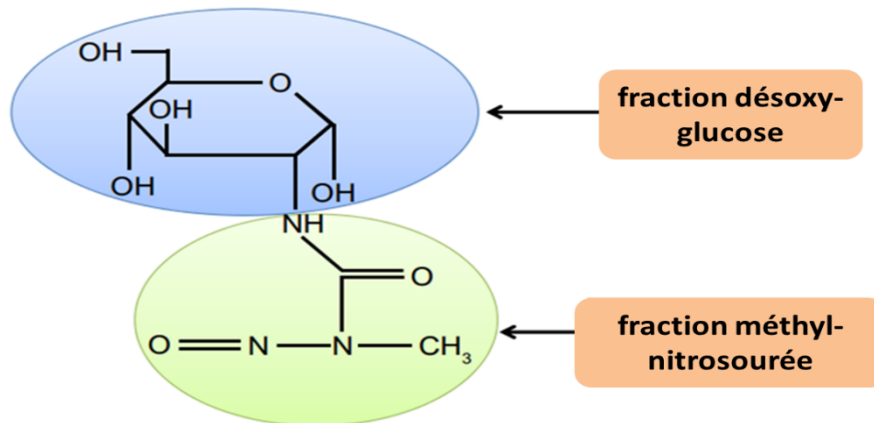


Figure 8 : Structure chimique de la streptozotocine (Wu et Yan, 2015)

Lorsqu'il y a un état d'hyperglycémie persistante, le système métabolique cellulaire est constamment sous pression en raison de la surcharge de glucose (Yan, 2014). Cette surcharge de glucose peut activer de nombreuses voies de signalisation qui tentent d'éliminer l'excès de glucose mais génèrent davantage d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), entraînant un stress oxydatif et une défaillance des cellules β (Figure 9) (Poitout et Robertson, 2008).

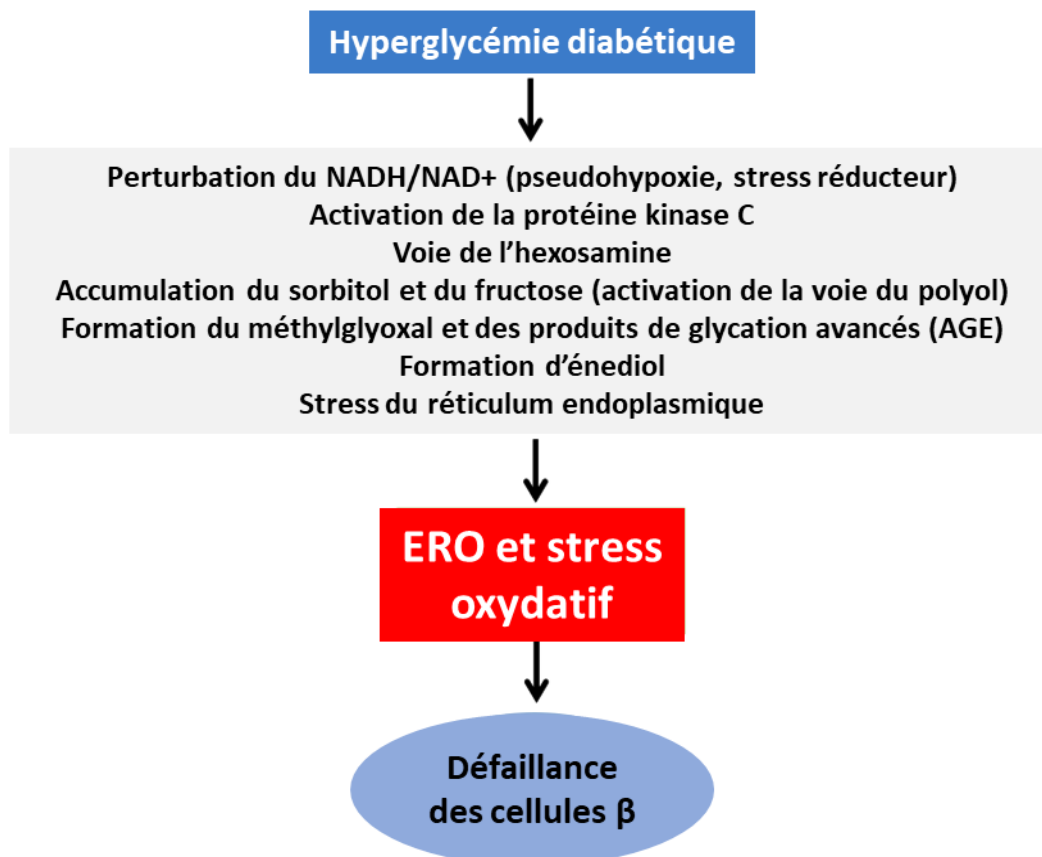


Figure 9 : Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie diabétique peut exercer une glucotoxicité sur les cellules β (Wu et Yan, 2015)

1.5 Complications diabétiques

Le diabète sucré expose les patients en permanence au risque de complications. Ces complications peuvent être macrovasculaires (maladie coronarienne, maladie vasculaire périphérique et AVC), microvasculaires (neuropathie, rétinopathie et néphropathie) et à la fois micro et macrovasculaires (pied diabétique). En général, les complications du diabète sucré peuvent être classées en deux groupes (Tableau 6) (Wallace, 2004 ; Mohan, 2002) :

- Complications métaboliques aiguës : Il s'agit de complications à court terme comprenant l'hypoglycémie, l'acidocétose et le coma hyperosmolaire non cétonique.
- Complications systémiques tardives : Il s'agit de complications chroniques à long terme, comprenant la néphropathie diabétique, la microangiopathie, la neuro- et rétinopathie diabétique, l'athérosclérose et les infections.

Tableau 6 : Les complications diabétiques (Ullah et al., 2016)

Complications aiguës (métaboliques)	Complications tardives (systémiques)
Infection (s)	Cécité, rétinopathie
Acidocétose diabétique	Neuropathie
Coma hyperglycémique, hyperosmolaire non cétonique	Athérosclérose
Polydipsie, polyurie, fatigue, vision trouble	Maladie vasculaire périphérique
	Infection, amputation
	Maladie cérébrovasculaire
Complications macrovasculaires	Complications microvasculaires
Accident vasculaire cérébral	Rétinopathie et cataracte
Maladie cardiaque et hypertension	Néphropathie
Maladie vasculaire périphérique	Neuropathie
Problèmes de pieds	Problèmes de pieds

2. Diabète sucré et stress oxydatif

De nos jours, des études expérimentales et cliniques appuient le rôle du stress oxydatif dans la pathogenèse du diabète sucré (Ullah *et al.*, 2016). Le stress oxydatif est manifeste lorsqu'il y a une production excessive d'espèces réactives et/ou une déficience des systèmes de défense antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (Hancock *et al.*, 2001). Le terme espèces réactives de l'oxygène (ERO) englobe tous les métabolites instables de l'oxygène moléculaire (O_2), tels que le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle (HO^{\cdot}), ainsi que des molécules non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Schieber et Chandel, 2014). Le terme espèces réactives de l'azote (ERN) fait référence aux métabolites instables de l'azote comme le monoxyde d'azote (NO), le peroxyde d'azote ($ONOO^-$) et l'oxyde nitrique (NO^{\cdot}) (Droge, 2011).

Dans le diabète sucré, le siège principal de la formation des espèces réactives est la mitochondrie. Pendant le métabolisme oxydatif, une partie de l'oxygène utilisé est réduite en eau, et le reste de l'oxygène est transformé en radical libre d'oxygène (O^{\cdot}) qui est un important radical libre converti en d'autres espèces réactives telles que $ONOO^-$, HO^{\cdot} et H_2O_2 (Moussa, 2008).

La signalisation de l'insuline est modulée par les radicaux libres de deux manières. D'une part, en réponse à l'insuline, les ERO/ERN sont produites pour exercer leur fonction physiologique, et d'autre part, les ERO/ERN ont une régulation négative sur la signalisation de l'insuline, les interprétant comme un développement de la résistance à l'insuline, qui est un facteur de risque pour le DT2 (Erejuwa, 2012).

La formation de radicaux libres dans le diabète, résultant de la glycation non enzymatique des protéines, de l'oxydation du glucose et d'une peroxydation lipidique accrue, entraîne des dommages aux enzymes, aux machineries cellulaires, et également une augmentation de la résistance à l'insuline (Maritim *et al.*, 2003). De plus, le stress oxydatif joue un rôle crucial dans l'altération de la fonction des cellules β en raison de leur faible défense antioxydante (Kajimoto et Kaneto, 2004).

L'élévation des niveaux de stress oxydatif dans le diabète peut être due à une diminution de la destruction et/ou à une augmentation de la production des espèces réactives (ERO/ERN) par des antioxydants tels que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GSH-Px). La variation des niveaux de ces enzymes rend les tissus susceptibles au stress oxydatif, entraînant le développement de complications diabétiques (Lipinski,

2001). Le stress oxydatif est impliqué dans le développement du dysfonctionnement des cellules β , de la résistance à l'insuline et des complications du diabète par le biais de quatre principaux mécanismes moléculaires : la voie des polyols, la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE), la voie du diacylglycérol (DAG) et de la protéine kinase C (PKC) et la voie des hexosamines (Brownlee, 2001 ; Evans et al., 2003).

Les complications liées au stress oxydatif dans le diabète comprennent les maladies coronariennes, la neuropathie, la néphropathie, la rétinopathie (Phillips et al., 2004) et l'AVC (Asfandiyarova et al., 2007). Les études *in vivo* soutiennent le rôle de l'hyperglycémie dans la génération du stress oxydatif conduisant au dysfonctionnement endothélial dans les vaisseaux sanguins des patients diabétiques (Ceriello, 2006). L'augmentation des niveaux de glucose et d'insuline, ainsi que la dyslipidémie chez les patients atteints de diabète, entraîne le développement de macroangiopathies provoquant un stress oxydatif conduisant à l'athérosclérose (Figure 10) (Giugliano et al., 1995).

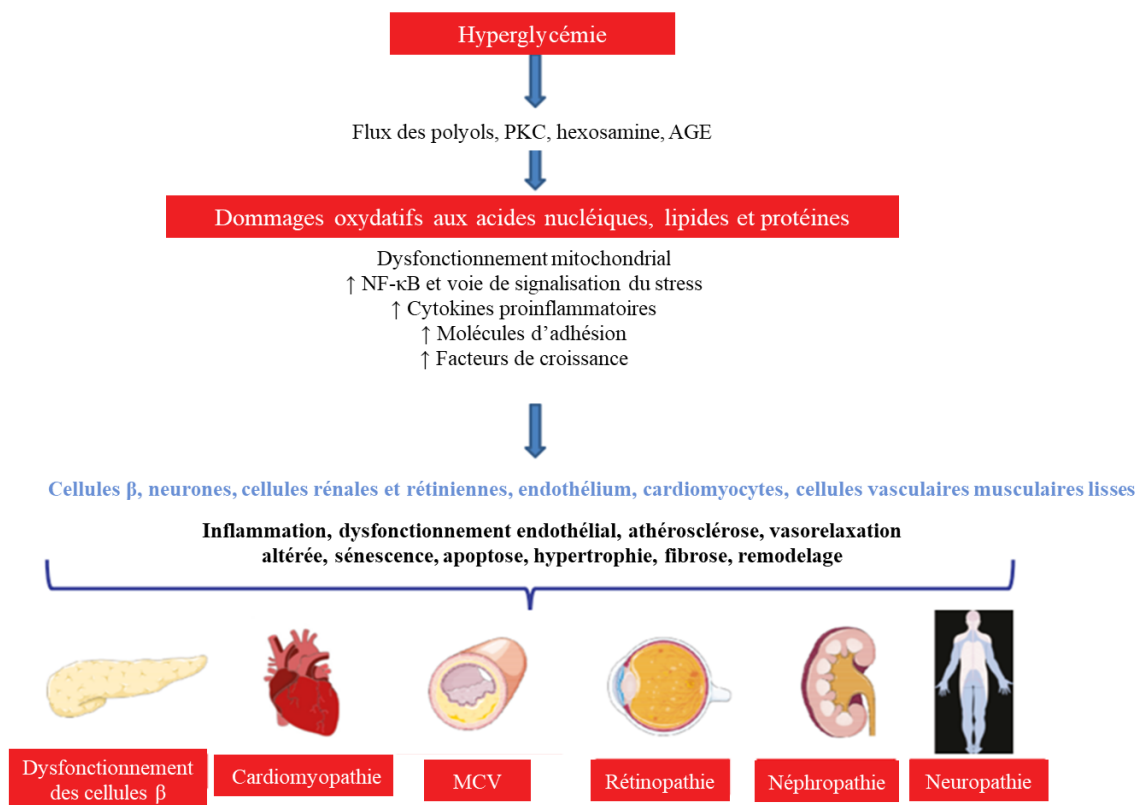


Figure 10 : Effets néfastes du stress oxydatif sur les acides nucléiques, les lipides et les protéines conduisant au développement et à la progression des complications diabétiques (Bigagli et Lodovici, 2019)

2.1 Biomarqueurs du stress oxydatif dans le diabète sucré

Pendant le diabète, le stress oxydatif induit des altérations dans la plupart des biomolécules de la cellule et modifie son état antioxydant (Figure 11). Plusieurs biomarqueurs sont utilisés pour évaluer le stress oxydatif y compris les ERO elles-mêmes, leurs produits cibles, et les molécules de défense antioxydante (Dalle-Donne et al., 2006).

2.1.1 La glycation des protéines et la formation de l'hémoglobine glyquée

L'hyperglycémie est l'un des principaux facteurs contribuant à la glycation accélérée des protéines et à la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE) (Vlassara et Uribarri, 2014). La glycation des protéines, appelée réaction de Maillard, commence par une réaction de condensation du groupement carbonyle d'un sucre réducteur avec les groupes amines d'une protéine ou d'un acide nucléique, générant des bases de Schiff qui se réorganisent pour former des produits d'Amadori. Les produits d'Amadori subissent une déshydratation et des réorganisations suivies d'autres réactions, telles que la cyclisation, l'oxydation et la déshydratation, pour former des AGE plus stables (Singh et al., 2001). La glycation des protéines et la formation des AGE jouent un rôle important dans la pathogenèse des complications du diabète telles que la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie et la cardiomyopathie (Vlassara et Uribarri, 2014). La glycation des protéines interfère avec leurs fonctions normales en perturbant la conformation moléculaire, l'activité enzymatique et le fonctionnement des récepteurs. Plusieurs biomarqueurs sont utilisés pour estimer le degré de glycation des protéines dans le diabète, ils incluent l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la fructosamine, les dicarboxyles et les AGE (Vlassara et Palace, 2002). L'HbA1c se forme de manière non enzymatique par condensation du glucose ou d'autres sucres réducteurs avec les chaînes α et β de l'hémoglobine A (produits d'Amadori) (Rahbar, 2005). La glycation de l'hémoglobine se produit pendant la durée de vie de 120 jours de la cellule rouge, et la glycémie récente a la plus grande influence sur la présence de l'HbA1c (Kilpatrick, 2006). Ainsi, l'HbA1c représente la glycémie moyenne sur environ les six à huit dernières semaines. Par conséquent, elle peut être utilisée comme un indice fiable de la glycémie moyenne (contrôle glycémique) au cours des semaines et des mois précédents chez les patients diabétiques (Fonseca et al., 2009).

2.1.2 L'oxydation des protéines et la formation des protéines carbonylées

Les protéines sont une cible potentielle des ERO, dont la structure et la fonction peuvent être affectées. Les protéines carbonylées (PCAR) sont considérées comme un puissant biomarqueur du stress oxydatif (Levine et al., 1990). Les PCAR (aldéhydes et cétones) sont

produites sur les chaînes latérales des protéines, principalement la proline, l'arginine, la lysine et la thréonine, et peuvent également être formées par le clivage oxydatif des protéines par la voie de l' α -amidation ou par l'oxydation des chaînes latérales glutamyl (**Berlett et Stadtman, 1997 ; Levine et al., 1990**). Les groupements carbonyles peuvent être introduits dans les protéines par réaction secondaire des chaînes latérales nucléophiles des résidus cystéine, histidine et lysine avec des aldéhydes (4-hydroxy-2-nonenal, malondialdéhyde, 2-propenal [acroléine]) produits lors de la peroxydation des lipides, ou avec des dérivés carbonylés réactifs (cétoamines, cétoaldéhydes, désoxyosones) générés lors des réactions de glycation et de glycoxydation (**Dalle-Donne et al., 2003**). Une augmentation de la teneur en PCAR a été signalée dans différentes cellules et dans le plasma de patients diabétiques (**Odetti et al., 1999 ; Pandey et al., 2010 ; Suzuki et Miyata, 1999**).

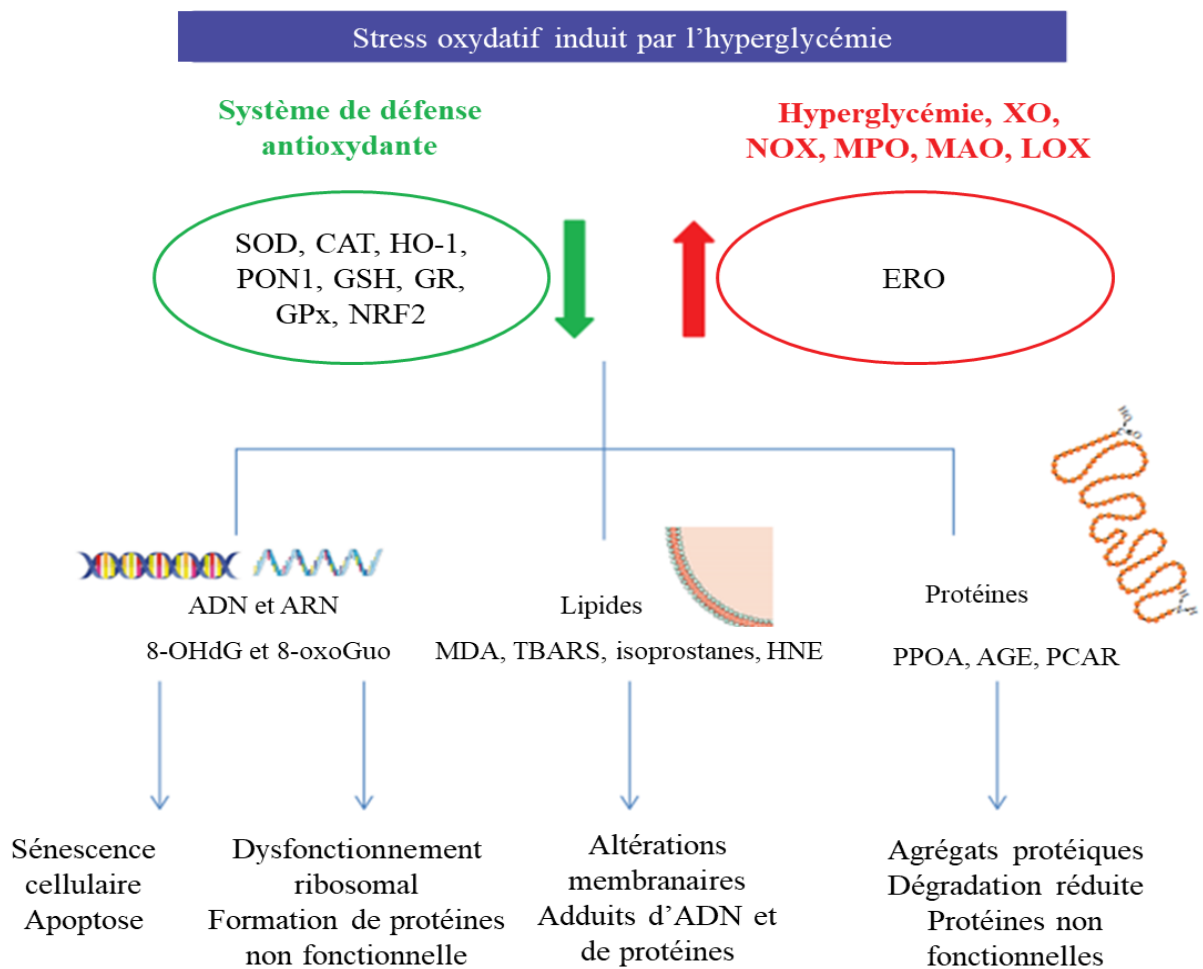


Figure 11 : Mécanismes des dommages oxydatifs induits par l'hyperglycémie sur les acides nucléiques, les lipides et les protéines (**Bigagli et Lodovici, 2019**)

SOD : Superoxyde Dismutase, *CAT* : Catalase, *HO-1* : Heme Oxygenase 1, *PON1*: Paraoxonase 1, *GSH*: Glutathion, *GR*: Glutathion Reductase, *GPx*: Glutathion Peroxydase, *NRF2*: Nuclear Factor 2, *XO* : NADPH Oxydases, *MPO* : Myeloperoxydase, *MAO* : Monoamine Oxydase, *LOX* : Lipooxygénase, *8-OHdG* : 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, *8-oxoGuo* : 8-oxo-7,8-dihydroguanosine, *PPOA* : Produits protéiques d'oxydation avancée.

2.1.3 La peroxydation lipidique et la formation du malondialdéhyde

Le diabète sucré entraîne des perturbations dans le profil lipidique du corps, rendant les cellules plus susceptibles à la peroxydation lipidique (**Patricia, 2009**). La peroxydation lipidique est l'oxydation radicalaire des acides gras polyinsaturés (AGPI) tels que l'acide linoléique ou l'acide arachidonique, elle est capable d'entraîner des dommages étendus aux tissus (**Fatani et al., 2016**). La peroxydation des lipides membranaires induite par les ERO altère la structure et la fluidité des membranes biologiques, ce qui finit par affecter leur fonction. Parmi les marqueurs les plus fréquemment étudiés de la peroxydation lipidique, on trouve les isoprostanes, le malondialdéhyde (MDA), les substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonéal (4-HNE) (**Marrocco et al., 2017**). Le MDA est un agent nucléophile hautement réactif généré à la fois par la peroxydation lipidique et en tant que sous-produit de la synthèse de prostaglandines et de thromboxanes, il peut attaquer les macromolécules, y compris les groupes amino ou sulfhydryle des protéines, entraînant des altérations de leurs fonctions (**Slatter et al., 2000**).

2.1.4 Le peroxynitrite

Le peroxynitrite est un oxydant biologique puissant capable d'endommager des biomolécules vitales telles que l'ADN, les protéines, y compris des enzymes aux fonctions importantes, et les lipides. Que ce soit directement ou en induisant des voies de radicaux libres, le peroxynitrite initie également diverses réactions conduisant à une signalisation cellulaire perturbée et à l'apoptose (**Szabo et al., 2007**). Le peroxynitrite contribue à de nombreux aspects du diabète, du syndrome métabolique et de la résistance à l'insuline. Les taux élevés de peroxynitrite semblent corrélés avec la progression des complications diabétiques (**Stadler, 2011**).

2.1.5 La catalase

La catalase (CAT) est un régulateur du métabolisme du peroxyde d'hydrogène qui, en excès, peut causer des dommages sérieux aux lipides, à l'ARN et à l'ADN. La catalase convertit catalytiquement le H₂O₂ en eau et en oxygène, neutralisant ainsi ses effets. En cas de déficience en catalase, les cellules β du pancréas, qui contiennent une grande quantité de mitochondries, subissent un stress oxydatif en produisant un excès d'espèces réactives, ce qui conduit à un dysfonctionnement des cellules β et finalement au diabète (**Jamieson, 1986**). Lors de l'investigation des changements fonctionnels induits par l'hyperglycémie, la production de peroxyde d'hydrogène, le superoxyde, la polarisation de la membrane mitochondriale et les empreintes géniques des enzymes associées dans les cellules

endothéliales ont montré que l'hyperglycémie augmente la production de peroxyde d'hydrogène et régule à la baisse l'expression génique de la catalase (Patel et al., 2013).

2.1.6 La superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase (SOD) constitue la première ligne de défense contre les dommages cellulaires médiés par les ERO en catalysant le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), principal radical dans le métabolisme de l'oxygène, en oxygène moléculaire et en peroxyde. On peut dire que le radical superoxyde est dismuté en d'autres composés moins toxiques par la SOD (Tiwari et al., 2013).

2.1.7 La paraoxonase

Les paraoxonases (PON) sont une famille d'enzymes antioxydantes qui possèdent des rôles multifonctionnels dans diverses voies biochimiques telles que la protection contre les dommages oxydatifs et la peroxydation des lipides, la neutralisation des molécules réactives, la bioactivation des médicaments, la modulation du stress du réticulum endoplasmique et la régulation de la prolifération cellulaire et l'apoptose (Ceron et al., 2014). Les paraoxonases inhibent l'oxydation des LDL et préviennent l'accumulation de LDL oxydées (oxLDL) en augmentant l'efflux du cholestérol (Wamique et al., 2018). Des preuves émergentes soulignent également la relation entre la PON et le diabète sucré et ses complications ainsi qu'au développement de la macro- et de la microangiopathie (Wu et al., 2018).

2.1.8 Le glutathion

Le tripeptide γ -L-glutamyl-L-cystéinyglycine, est présent dans tous les tissus des mammifères (notamment le foie). Il s'agit de l'antioxydant endogène le plus important qui protège contre le stress oxydatif (Lu, 2013). Les fonctions du glutathion (GSH) comprennent la défense antioxydante, la détoxification des xénobiotiques et/ou de leurs métabolites, la régulation de la progression du cycle cellulaire et de l'apoptose, le stockage de la cystéine, le maintien du potentiel redox, et la modulation de la fonction immunitaire et de la fibrogène (Forman et al., 2009 ; Lu, 2013). L'augmentation marquée du statut oxydatif liée au diabète provoque une dysrégulation de la concentration de glutathion. Une diminution du niveau de glutathion peut être un facteur contribuant aux dommages accrus de l'ADN causés par les ERO (Dinçer et al., 2002 ; Song et al., 2007). En effet, un statut anormal du glutathion est impliqué dans le dysfonctionnement des cellules β et dans la pathogenèse des complications diabétiques à long terme (Livingstone et Davis, 2007).

2.2. Diabète sucré et polyphénols

Plusieurs études expérimentales ont révélé que les polyphénols diminuent l'hyperglycémie et améliorent la sécrétion et la sensibilité à l'insuline. Les mécanismes possibles incluent la diminution de l'absorption du glucose dans l'intestin, l'inhibition de la digestion des glucides, la stimulation de la sécrétion d'insuline, la modulation de la libération de glucose par le foie, l'activation des récepteurs de l'insuline et de l'absorption du glucose dans les tissus sensibles à l'insuline, ainsi que la modulation des voies de signalisation intracellulaires et de l'expression génique (Aryaeian *et al.*, 2017).

Matériel et méthodes

1. Etude *in vitro*

1.1 Matériel végétal

La parche de café a été obtenue après torréfaction de grains de café vert Robusta (*Coffea Canephora*) d'origine ivoirienne (fournis par l'usine AFRICAFA, Tlemcen, Algérie). Le processus de torréfaction a été effectué à une température maximale de 190 °C. La parche ainsi obtenue a été séchée à l'ombre à température ambiante pour éviter toute dégradation de biomolécules. Avant l'extraction, les échantillons ont été broyés dans un moulin (Moulinex Turbo Blender, France) et la poudre a été tamisée.

1.2 Préparation de l'extrait

La poudre a été mélangée avec de l'éthanol et de l'eau (80/20, v/v), à un rapport solide/liquide fixe de 1:20 (p/v). Un générateur a été utilisé pour l'extraction assistée aux ultrasons à un niveau d'amplitude de 20 % pendant 10 minutes, ensuite, les échantillons ont été couverts et maintenus sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h. Après l'extraction, les échantillons ont été filtrés à l'aide d'un papier Wattman et le filtrat a été évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif.

1.3 Le rendement en extrait sec

Le rendement d'extraction est déterminé par le rapport entre le poids du résidu sec après évaporation et la prise d'essai de la poudre végétale au début de l'extraction pour 100 unités de masse de poudre végétale. Le poids du résidu sec est calculé par la différence entre le poids du ballon plein et le poids du ballon vide.

$$\text{Pourcentage de Rendement (\% R)} = (\text{poids du résidu sec} / \text{poids de la prise d'essai}) * 100$$

1.4 Dosage des composés phénoliques

1.4.1 Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué spectrophotométriquement selon la méthode au réactif de Folin Ciocalteu (Singleton et al., 1999).

- Principe

Ce dosage est basé sur la capacité des extraits végétaux à réduire le mélange d'acide Phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$) et phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) du réactif de Folin-Ciocalteu. Un complexe bleu peut être déterminé colorimétriquement à 750nm (Daels-Rakotoarison et al., 2000).

- Mode opératoire

Un volume de 100 μ L de l'extrait est mélangé avec 2 mL de la solution de carbonate de sodium à 2% fraîchement préparée. Le mélange est agité à l'aide d'un vortex et incubé

pendant 5 minutes, puis un volume de 100 µL du réactif de Folin-Ciocalteu (0,1N) est ajouté au mélange. Le mélange obtenu est incubé à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 30 minutes. L'absorbance est mesurée contre un blanc à l'aide d'un spectrophotomètre à la longueur d'onde de 750 nm. Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique comme contrôle positif (Figure A1 en Annexes). Les résultats sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme de matière végétale sèche (mg EAG/g de MS).

1.4.2 Dosage des flavonoïdes totaux

Le dosage des flavonoïdes totaux est réalisé en utilisant la méthode colorimétrique au trichlorure d'aluminium et la soude (Zhishen et al., 1999).

- Principe

Le trichlorure d'aluminium forme un complexe jaune avec les flavonoïdes, et la soude forme un complexe de couleur rose qui absorbe dans le visible à la longueur d'onde de 510 nm (Kim et al., 2003).

- Mode opératoire

Un volume de 500 µl de l'extrait est ajouté à 2 ml d'eau distillée suivi de 150 µl d'une solution de nitrite de sodium (NaNO₂) à 15%. Après 6 minutes, 150 µl de chlorure d'aluminium (AlCl₃-6H₂O) à 10% sont ajoutés au mélange. Le mélange est incubé pendant 6 minutes, ensuite 2 ml d'hydroxyde de sodium à 4% sont ajoutés et le volume final est complété immédiatement à 5 ml par de l'eau distillée. Après 15 minutes, la lecture est effectuée au spectrophotomètre à 510 nm contre un blanc. Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant la catéchine comme contrôle positif (Figure A2 en Annexe). Les résultats sont exprimés en mg équivalent catéchine par gramme de matière végétale sèche (mg EC/g de MS).

1.5 Evaluation de l'activité antioxydante

1.5.1 Test de piégeage du radical DPPH (effet scavenger)

Le test DPPH, qui utilise une réaction d'oxydoréduction avec le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl, a été utilisé pour déterminer la capacité antioxydante de l'extrait.

- Principe :

Le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) est un radical libre stable, qui en acceptant un électron ou un radical hydrogène devient stable. L'effet des antioxydants sur ce radical se traduit par leur capacité à lui donner un atome d'hydrogène. La réduction de DPPH est déterminée par le virement de couleur du violet vers le jaune (Villaño et al., 2007).

L'absorbance est mesurée par spectrophotomètre à la longueur d'onde de 515 nm. Une faible absorbance indique une meilleure activité antioxydante (**Molyneux, 2004**).

- **Mode opératoire**

Le protocole expérimental suivi pour étudier l'activité du piégeage du radical DPPH, est celui de **Gulçin et al. (2009)**. A un volume de 1950 µl de solution de DPPH à $6,34 \cdot 10^{-5}$ mol/L (0,005g DPPH dans 200 ml de méthanol) est ajouté 50µl de chaque solution de l'extrait à différentes concentrations. Pour chaque concentration un blanc est préparé (50 µl de chaque solution testée + 1,95 ml de DPPH), Le contrôle négatif est préparé en parallèle, en mélangeant 50µl du méthanol avec 1,95 ml de DPPH. Après incubation à l'obscurité pendant 30 minutes et à température ambiante, la lecture des absorbances est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre à la longueur d'onde de 515 nm.

- **Expression des résultats**

Calcul des pourcentages d'inhibition

Le pourcentage d'inhibition est calculé à partir de la formule suivante :

$$I\% = [(AC - AT) / AC] \times 100$$

AC = absorbance du contrôle ; AT = absorbance du test effectué

Calcul des CI50

La concentration des extraits nécessaire pour piéger 50% de radicaux libres, est calculée graphiquement en traçant les pourcentages d'inhibition calculés en fonction des différentes concentrations utilisées (Figure A3 en Annexe). Cette concentration est connue sous le terme CI50 ou concentration inhibitrice (**Bertoncelj et al., 2007**).

1.5.2 Réduction du fer : FRAP (ferric reducing antioxidant power)

Le pouvoir réducteur d'un extrait est associé à son pouvoir antioxydant. L'activité réductrice du fer de notre extrait est déterminée selon la méthode décrite par **Oyaizu, (1986)**.

- **Principe**

La méthode de FRAP est basée sur la réaction chimique de réduction des ions Ferriques Fe(III) présents dans le complexe de ferricyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ en ion Ferreux Fe(II). L'absorbance du milieu réactionnel est déterminée à la longueur d'onde de 700 nm. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur de l'extrait.

- **Mode opératoire**

Un volume de 1 ml de l'échantillon à différentes concentrations est mélangé avec 2,5 ml d'une solution tampon phosphate 0,2M (pH = 6,6) et 2,5 ml d'une solution de $K_3Fe(CN)_6$ à 1%. Le tout est incubé à 50°C pendant 20 minutes, puis refroidi à la température ambiante. A ce moment, 2,5 millilitres d'acide trichloracétique à 10% sont ajoutés pour stopper la réaction, puis les tubes sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 minutes. 2,5 millilitres du surnageant sont ajoutés à 2,5 millilitres d'eau distillée et 500µl d'une solution de $(FeCl_3, 6 H_2O)$ à 0,1% sont ajoutés également au mélange. La lecture des absorbances se fait contre un blanc à la longueur d'onde de 700 nm. L'acide ascorbique est utilisé comme contrôle positif dans cette expérience aux mêmes concentrations choisies et dans les mêmes conditions expérimentales.

- **Expression des résultats**

Calcul des pourcentages de pouvoir réducteur

Le pourcentage de pouvoir réducteur de fer est calculé selon la réaction suivante :

$$R (\%) = [(AC - AT) / AC] \times 100$$

AC : absorbance de $FeCl_3$; AT : absorbance de la solution du $FeCl_3$ en présence de l'extrait.

Calcul des CE50

Le pouvoir réducteur a été exprimé par la valeur CE50 qui est la concentration efficace pour produire 50 % de l'effet réducteur. La valeur CE50 est calculée graphiquement en traçant la courbe des pourcentages de pouvoir réducteur obtenus en fonction des différentes concentrations (Figure A4 en Annexes).

1.6 Analyses chromatographiques

1.6.1 Analyse qualitative par chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile (éluant) est un solvant, ou mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou sur une feuille semi-rigide de silice de matière plastique ou d'aluminium. Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrent à une vitesse qui dépend des différences d'affinité pour le solvant et pour la phase stationnaire (Ault, 1998).

- **Procédure**

L'extrait éthanolique a été analysé par CCM en utilisant des plaques de silice (Silica gel 60, Merck, Allemagne). Un dépôt de 10 µL a été effectué. La plaque de silice est ensuite placée dans une cuve contenant l'éluant suivant : Dichlorométhane/acétate d'éthyle (90 : 10 v/v).

Après migration, le solvant est évaporé par séchage. La plaque est visualisée sous UV à la longueur d'onde de 365 nm. Les rapports frontaux (Rf) sont calculés à partir de la formule :

$$R_f = d/D$$

d : la distance parcourue par le composé ; D : la distance parcourue par le solvant

1.6.2 Analyse qualitative par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC-UV/Vis)

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) repose sur l'interaction des composés à analyser avec une phase stationnaire (généralement une colonne remplie de particules) et une phase mobile (un solvant ou un mélange de solvants) qui les entraînent à des vitesses différentes en fonction de leurs interactions avec la phase stationnaire. Les composés sont détectés à la sortie de la colonne à l'aide d'un détecteur approprié (Skoog *et al.*, 2014).

- Procédure

L'analyse des différents constituants de l'extrait de la parche de café est réalisée par un appareil HPLC de type Perkin-Elmer (Laboratoire PPABIONUT, Université de Tlemcen). Une quantité connue d'extrait a été dissoute dans 5 ml de MeOH de nature spectroscopique grade HPLC, soniquée pendant 10 minutes, et une aliquote de la solution a été filtrée à l'aide d'un filtre-seringue (0,2 µm de diamètre), puis injectée dans le système HPLC. Une colonne à phase inverse ODS Hypersil (USA) C18 (150 mm × 4,6 mm), avec une taille de particules de 5 µm, a été utilisée pour la séparation. La phase mobile était un mélange d'eau acidifiée (acide acétique à 5 %) (A) et de méthanol (B). L'élution a été réalisée en mode gradient comme suit : 0 min : 95 % A - 5 % B, 20 min : 5 % A - 95 % B. Le volume d'injection était de 20 µL, le débit total était de 1 mL/min et la longueur d'onde de détection était de 254 nm. L'identification des composés bioactifs est réalisée par comparaison avec le temps de rétention d'étalons de référence (la caféine, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'acide gallique, l'acide trans-cinnamique, l'acide p-coumarique, l'acide vanillique, la catéchine, l'épicatéchine et la quercétine dihydratée) (Tableau A5 en Annexes). Pour tous les échantillons, l'identification des composés est déterminée par la moyenne des résultats de trois injections consécutives.

1.6.3 Analyse quantitative par chromatographie sur colonne

La chromatographie sur colonne repose sur des phénomènes d'adsorption. C'est une technique de séparation de composés basée sur la différence d'affinité existant entre ces composés, la phase mobile, et la phase stationnaire. En effet, selon la plus ou moins grande affinité entre les

solutés et la phase stationnaire ou mobile, les constituants du mélange migrent à des vitesses différentes et sont ainsi séparés (Srivastava *et al.*, 2020).

- **Stratégie de séparation**

Une quantité de 5g de l'extrait éthanolique de la parche de café a été délipidée avec de l'hexane (100 mL). L'extrait sec obtenu est repris dans de l'eau distillée et mélangée dans une ampoule à décanter (250 mL) à du dichlorométhane (DCM) à volumes égaux, donnant une phase organique et une phase aqueuse. La phase organique (1 g) a été soumise à un fractionnement par colonne (longueur 55 cm, diamètre 2,7 cm) remplie par 30 g de gel de silice (Sigma Aldrich, USA) (taille des pores 60 Å, taille des particules 130-270 mesh). L'élution a été effectuée au moyen des différents gradients de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (98:20 → 30:70). 160 sous-fractions de 10 mL chacune ont été collectées et combinées sur la base de leurs profils CCM pour donner 4 fractions : A (31–36), B (53–62), C (63–105), D (142–157) qui ont subi un deuxième fractionnement par colonne (longueur 75 cm, diamètre 1,4 cm) sur gel de silice. La fraction A (173,1 mg) a été purifiée avec le système cyclohexane-DCM-EtOAc (50:10:40 → 40:10:50) pour donner les composés 1 et 2. La purification de la fraction B (29,2 mg) en utilisant le système cyclohexane-dichlorométhane-acétone (50:50:00 → 50:30:20) a donné le composé 3. La fraction C (58,5 mg) a été purifiée en utilisant cyclohexane-dichlorométhane-acétone comme système d'élution (30:70:00 → 30:20:50) et a produit le composé 4, tandis que la purification de la fraction D (158 mg) avec le système cyclohexane-dichlorométhane-acétone (20:30:50) a donné les composés 5 et 6.

1.6.4 Analyse par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique spectroscopique qui repose sur le magnétisme du noyau. Elle est fondée sur la mesure de l'absorption d'une radiation dans le domaine des fréquences radio par un noyau atomique dans un champ magnétique fort. Elle constitue l'une des plus puissantes méthodes de détermination de la structure des espèces aussi bien organiques qu'inorganiques (Claridge, 2016).

- **Procédure**

Les fractions pures obtenues par chromatographie sur colonne à partir de l'extrait de la parche de café ont été analysés par RMN du proton, 1H , à l'aide un spectromètre du type Bruker AMX 400 de l'université de Strasbourg. Les déplacements chimiques ont été exprimés en ppm par rapport au solvant deutéré qui est le chloroforme et dont le signal apparaît à $\delta = 7,28$ ppm.

2. Etude *in vivo*

Tous les aspects des expériences sont menés selon les directives fournies par le comité d'éthique des soins aux animaux et d'expérimentation, conformément aux recommandations pour le soin et l'utilisation appropriés des animaux de laboratoire (INSERM, CEEA, 2017). Le protocole d'étude a été validé par le comité d'experts scientifiques du ministère algérien de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique (projet n°165-2019).

2.1 Choix des animaux et conditions d'hébergements

Notre étude a porté sur des rats mâles (n=36) de souche Wistar pesant (220g à 250g) obtenus auprès de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger). Les rats sont abrités dans des cages avec un accès libre à l'aliment (régime standard nécessaire à leur constitution et développement, ONAB) et à l'eau de boisson. Les conditions expérimentales sont maintenues constantes ; la température ($24^{\circ} \pm 2^{\circ}$), l'humidité ($55\% \pm 5\%$), et un cycle jour/nuit (12h/12h).

2.2 Induction du diabète sucré

Le diabète sucré a été induit par une dose unique de streptozotocine (STZ) (Furman, 2021). Après une nuit de jeûne, les rats reçoivent une injection intrapéritonéale de streptozotocine (45 mg/kg p.c) fraîchement préparée dans un tampon citrate (0,1 M, pH 4,5). Les animaux ont reçu une solution de saccharose à 10 % pendant 24 heures afin de prévenir la mortalité hypoglycémique initiale induite par la STZ. Les rats témoins normaux ont reçu du tampon citrate. Le développement du diabète sucré chez les rats a été confirmé par mesure de la glycémie à jeun après 72 heures d'injection de STZ. Les rats dont la glycémie à jeun était supérieure à 250 mg/dL ont été considérés comme diabétiques.

2.3 Choix de la dose administrée

Les directives de l'OCDE 423 ont été suivies pour estimer toute toxicité orale aiguë par l'extrait de la parche de café (OCDE, 2002). Le test a été réalisé en deux phases. La première phase impliquait l'utilisation de neuf rats Wistar répartis au hasard en trois groupes. Les groupes ont reçu respectivement 10, 100 et 1000 mg/kg de poids corporel de l'extrait par gavage. Ensuite, les rats ont été observés pendant les 24 heures suivantes pour détecter tout signe de toxicité, un état moribond et/ou une mortalité. Les résultats de la première phase ont suggéré les doses pour la deuxième étape, où 2500 et 5000 mg/kg de poids corporel de l'extrait ont été administrés à trois autres groupes de rats. Les animaux ont été surveillés pendant 24 heures pour la mortalité. Pendant les études de toxicité aiguë, les rats traités jusqu'à des doses de 2500 mg/kg de l'extrait de la parche de café se comportaient

normalement et aucun décès n'a été observé. Ainsi, les doses thérapeutiques préférées étaient le 1/10^e (250 mg/kg p.c) et le 1/25^e (100 mg/kg p.c) de la dose sûre (2500 mg/kg).

2.4 Protocole expérimental

Les rats sont répartis au hasard en 2 groupes de poids corporel moyen égal. Le premier groupe (témoin, n = 18) ayant reçu une injection intrapéritonéale de tampon citrate. Le deuxième groupe (diabétique, n = 18) ayant reçu une injection intrapéritonéale de STZ. Par la suite, les rats dans chaque groupe (témoin ou diabétique) sont divisés en trois sous-groupes :

- Le groupe témoin contrôle (T, n = 6) et le groupe diabétique contrôle (D, n = 6) : les rats sont gavés seulement avec une solution physiologique à 0,9% de NaCl (1 ml par rat).
- Le groupe témoin 100 (T 100, n = 6) et le groupe diabétique 100 (D 100, n = 6) : les rats reçoivent 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café.
- Le groupe témoin 250 (T 250, n = 6) et le groupe diabétique 250 (D 250, n = 6) : les rats reçoivent 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café.

Les rats reçoivent le traitement par gavage intragastrique pendant 4 semaines et ont un libre accès à l'eau et à l'aliment tout au long de la période expérimentale. Le suivi des rats durant la période expérimentale comporte les opérations suivantes :

- Une mesure hebdomadaire de la glycémie par ponction caudale à l'aide d'un glucomètre (VitalCheck).
- Une pesée hebdomadaire des rats de chaque groupe afin de suivre l'évolution pondérale.
- La nourriture ingérée est calculée par différence entre la quantité restante et la quantité initiale.
- L'eau consommée est calculée à l'aide d'abreuvoirs gradués.
- Les urines sont collectées à l'aide des cages métaboliques.

2.5 Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes

A la fin de l'expérimentation (4 semaines), et après 12 h de jeûne, les rats sont anesthésiés à la Kétamine (100 mg/kg p.c) et ensuite sacrifiés. Le sang est prélevé par ponction cardiaque puis récupéré dans un tube EDTA et un tube sec.

Une quantité de sang total (EDTA) a servi pour le dosage de l'hémoglobine glyquée. Ensuite, le tube est centrifugé à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est utilisé pour le dosage des paramètres biochimiques (glucose, urée, créatinine, acide urique, albumine, protéines totales, ASAT, ALAT, PAL, LDH).

Les érythrocytes restants sont lavés avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis sont lysés par addition de l'eau distillée glacée et incubés pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 5000 tr/min pendant 5 min. Le lysat érythrocytaire est ensuite récupéré afin de doser les marqueurs oxydants/antioxydants (la catalase, la superoxyde dismutase, le glutathion réduit, le malondialdéhyde, et les protéines carbonylées).

Après coagulation du sang prélevé sur tubes secs, et centrifugation à 3000 tr/min pendant 15min, le sérum récupéré a servi pour le dosage de l'insuline, le peroxy-nitrite, la paraoxonase, les diènes conjugués, ainsi que le profil lipidique (cholestérol total, triglycérides, HDL, LDL). Après le prélèvement sanguin, le foie, le muscle gastrocnémien, le tissu adipeux viscéral, les reins et le pancréas sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 %, ensuite pesés. Une partie aliquote du foie et des reins est immédiatement immergée dans une solution de formol à 10 % pour conserver la structure intacte de l'organe qui servira par la suite à l'étude anatomo-pathologique. Une autre partie aliquote des organes est broyée dans différents tampons pour préparer les homogénats nécessaires aux différents dosages.

2.6 Préparation des homogénats

2.6.1 Homogénat Dosage

Une partie aliquote d'organe est broyée dans le tampon PBS, pH= 7,2, contenant 1% de KCl. Le tampon doit être glacé pour éviter toute dénaturation des constituants tissulaires. Le broyage se fait par un broyeur Potter et par ultrasons. Après incubation 5 min, et centrifugation à 9000 tr/mn pendant 15 min, les homogénats sont conservés en vue des différents dosages (cholestérol total, triglycérides, protéines totales, protéines carbonylées, malondialdéhyde, peroxy-nitrite, superoxyde dismutase, catalase, glutathion réduit et paraoxonase).

2.6.2 Homogénat LPL (Foie, muscle et tissu adipeux)

Les homogénats sont préparés après broyage d'une partie aliquote d'organe dans une solution contenant 2% d'albumine et 0.9% NaCl, pH 7,4 par l'ultraturax. Le broyat est ensuite incubé sous agitation pendant 45 min à 35°C. 300 µl d'héparine sont ajoutées dans le milieu réactionnel. L'échantillon est incubé à 35°C durant 30 min. Le broyat est par la suite centrifugé à 10000 tr/mn pendant 15 min à 4°C. Le surnageant récupéré représente la source lipolytique.

2.6.3 Homogénat LHS (Tissu adipeux uniquement)

Une prise aliquote de tissu adipeux est broyée dans le tampon de broyage contenant 0,25 M sucrose, 1 mM dithiothreitol et 1 mM EDTA, pH 7,4, à l'aide de l'ultraturax. Le mélange est incubé à 35°C pendant 15 min puis les tubes sont mis dans de la glace pendant 15 min. L'homogénat est centrifugé à 10000 tr/mn pendant 30 min à 4°C et le surnageant récupéré constitue la source enzymatique.

2.7 Dosages des paramètres biochimiques

2.7.1 Dosage du glucose

Le glucose est quantifié dans le plasma par méthode enzymatique colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne). Dans cette méthode, le glucose réagit en présence de glucose oxydase pour former de l'acide gluconique et du peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, provoque l'oxydation d'un chromogène (le 4-amino antipyrine) qui est initialement incolore, le transformant en une couleur rouge avec une structure quinonéimine. L'intensité de la coloration obtenue est directement proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon, et cette concentration est exprimée en mg/dL. La lecture est effectuée à une longueur d'onde de 505 nm.

2.7.2 Dosage de l'insuline

L'insuline est dosée au niveau du sérum par méthode immuno-enzymatique *in vitro* (ELISA) (Kit Sigma-Aldrich, USA). Ce test utilise un anticorps de capture spécifique enduit sur une plaque de 96 puits. Les étalons et les échantillons sont pipetés dans les puits, l'insuline présente dans l'échantillon est liée aux puits par l'anticorps immobilisé. Les puits sont lavés et un anticorps de détection biotinylé spécifique est ajouté. Après avoir éliminé par lavage l'anticorps biotinylé non lié, la streptavidine conjuguée à la HRP est introduite dans les puits à l'aide d'une pipette. Les puits sont à nouveau lavés, une solution de substrat TMB est ajoutée aux puits et la couleur se développe proportionnellement à la quantité d'insuline liée. La solution STOP fait passer la couleur du bleu au jaune et l'intensité de la couleur est mesurée à 450 nm. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{U/mL}$.

2.7.3 Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

La mesure d'hémoglobine A1c (HbA1c) est réalisée par méthode turbidimétrique (Kit Cypress Diagnostics, Belgique). Cette méthode est fondée sur l'interaction d'un antigène et d'un anticorps et vise à déterminer directement l'HbA1c dans le sang total. L'hémoglobine totale et l'HbA1c se fixent aux particules de latex de manière non spécifique et leur taux d'absorption

sur les particules de latex est identique. Lorsque de l'anticorps monoclonal de souris anti-HbA1c humaine est ajouté, il se fixe au complexe latex-HbA1c, en formant le complexe latex-HbA1c-anticorps de souris anti-HbA1c humaine. Il se produit ensuite une agglutination lorsque l'anticorps polyclonal anti-IgG de souris interagit avec l'anticorps monoclonal. L'intensité de l'agglutination est proportionnelle au taux d'HbA1c absorbée à la surface des particules de latex. L'intensité de l'agglutination est mesurée en tant qu'absorbance à la longueur d'onde de 660 nm. Les résultats sont exprimés en mmol/mol.

2.7.4 Dosage du cholestérol total (CT)

Le cholestérol total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit spinreact, Espagne) au niveau du sérum et des homogénats des organes. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant sont oxydés par une enzyme cholestérol oxydase en Δ^4 cholestérone et en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration quinonéimine colorée mesurée à la longueur d'onde de 505 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon et est exprimée en mg/dL.

2.7.5 Dosage des triglycérides (TG)

Les triglycérides sont dosés par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit Spinreact, Espagne) au niveau du sérum et des homogénats des organes. Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras grâce à des lipases. Une suite de réaction aboutit à la formation du peroxyde d'hydrogène qui en présence de la peroxydase et d'un chromogène donne un composé coloré, la quinonéimine. La concentration en quinonéimine colorée mesurée à 505 nm est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides présents dans l'échantillon et est exprimée en mg/dL.

2.7.6 Dosage du cholestérol HDL

Le dosage de cholestérol HDL est réalisé après séparation des HDL (lipoprotéines de haute densité) des autres fractions qui présentent une faible densité (Kit Spinreact, Espagne). Les lipoprotéines (chylomicrons, VLDL et LDL) sont précipitées par l'ajout de l'acide phosphotungstique et du chlorure de magnésium. Après centrifugation, le surnageant clair obtenu contient la fraction HDL qui est quantifiée par un dosage enzymatique colorimétrique avec le kit Spinreact. La lecture de l'échantillon est réalisée par la lecture d'une densité optique à la longueur d'onde de 505 nm. Les résultats sont exprimés en mg/dL.

2.7.7 Estimation du cholestérol LDL-VLDL

Les concentrations en LDL-VLDL sériques sont déterminées par différence entre la concentration en cholestérol total et le cholestérol HDL. Les résultats sont exprimés en mg/dL.

2.7.8 Dosage de l'urée plasmatique

La concentration d'urée dans le plasma est mesurée par méthode colorimétrique qui repose sur l'utilisation du diacétylmonooxine et d'ions Fe^{3+} (Kit Spinreact). L'urée réagit avec le diacétylmonooxine en présence des ions Fe^{3+} pour donner un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à la longueur d'onde de 525 nm. Les résultats sont exprimés en mg/dL.

2.7.9 Dosage de la créatinine plasmatique

La créatinine est déterminée par une méthode cinétique colorimétrique enzymatique (Kit Spinreact, Espagne). Cette méthode est basée sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium selon la réaction de Jaffe dans un milieu basique, formant ainsi un complexe coloré de couleur jaune-orange. La lecture se fait à une longueur d'onde de 500 nm et le résultat est exprimé mg/dL.

2.7.10 Dosage de l'acide urique (AU)

La teneur en acide urique est estimée par une méthode enzymatique colorimétrique (kit Spinreact, Espagne). Cette méthode est basée sur la réduction d'un réactif phosphotungstique en milieu basique par le carbonate de sodium. La lecture se fait à une longueur d'onde de 620 nm et la concentration est exprimée en mg/dL.

2.7.11 Dosage de l'albumine

Le taux d'albumine est déterminé par une méthode colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne). L'albumine présente dans l'échantillon donne après sa liaison avec le vert de bromocrésol un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 630 nm. Le résultat est exprimé en g/dL.

2.7.12 Dosage des protéines totales

- Protéines plasmatiques

Les protéines totales plasmatiques sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit Spinreact, Espagne). Les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec les ions Cu^{2+} en solution alcaline pour former un complexe coloré dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en protéines. Les résultats sont exprimés en g/dL.

- **Protéines tissulaires**

Les protéines totales sont dosées au niveau des homogénats d'organes par la méthode de Lowry et al. (1951) utilisant l'albumine sérique bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines présentes dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 689 nm.

2.7.13 Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT, ALAT)

La détermination des taux des transaminases plasmatiques est effectuée par la méthode enzymatique colorimétrique selon la fiche technique du kit Spinreact.

L'aspartate aminotransferase (ASAT) est une transaminase connue également sous le nom de glutamate oxalo-acétate-transaminase (GOT). Elle catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétooglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'activité de l'aspartate aminotransferase est proportionnelle à la quantité d'oxalate formé durant une période bien déterminée et est mesurée par une réaction en milieu alcalin avec 2-4 Dinitrophenylhydrazine (DNPH) à une longueur d'onde de 505 nm. Les résultats sont exprimés en U/L.

L'alanine aminotransférase (ALAT) est une transaminase connue sous le nom de glutamate-pyruvate-transaminase (GTP). Elle catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétooglutarate formant le glutamate et le pyruvate. L'activité de l'enzyme est proportionnelle à la quantité de pyruvate formée durant une période donnée et est mesurée à une longueur d'onde de 505 nm. Les résultats sont exprimés en U/L.

2.7.14 Dosage de la Phosphatase Alcaline (PAL)

Le dosage est effectué suivant une méthode enzymatique colorimétrique (kit Spinreact, Espagne). La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1-propanol, produisant du p-nitrophénol et du phosphate. La vitesse de formation du p-Nitrophénol, mesurée de manière photométrique à une longueur d'onde de 405 nm, est directement proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline présente dans l'échantillon. Les résultats sont exprimés en U/L.

2.7.15 Dosage de la Lactate Déshydrogénase (LDH)

La lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction du pyruvate par le nicotinamide adénine dinucléotide NADH. L'activité de la LDH est déterminée par le taux de diminution de

l'absorbance à la longueur d'onde de 340 nm pendant la production de la NAD⁺ (Kit Spinreact). Les résultats sont exprimés en U/L.

2.8 Dosage des lipases tissulaires

2.8.1 Détermination de l'activité de l'enzyme lipase lipoprotéique (LPL, EC 3.1.1.34)

L'activité de la lipase lipoprotéique est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG d'un substrat synthétique en mesurant la quantité d'acides gras libérés par titrimétrie selon la technique PH- STAT (Taylor, 1985 ; Tietz et al., 1989). Une émulsion d'huile d'olive et de gomme arabique solubilisées dans de l'eau distillée (H₂O) est préparée par sonication (3 fois 45 minutes). Le substrat synthétique contient l'émulsion, la solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl) et le sérum humain chauffé à 56°C. Une prise aliquote de substrat synthétique est incubée avec le surnageant obtenu à partir des organes (source enzymatique) dans le tampon NaCl 100 mmol/L, CaCl₂ 5 mmol/L, PH = 8, à température ambiante et sous agitation durant 5 min. Après incubation le PH du milieu (devenu acide suite à la libération des AGL) est ramené à sa valeur initiale par addition de NaOH 0,05 mol/L. Le volume de NaOH versé est alors noté et correspond après conversion au nombre d'acides gras libérés (mol). Une unité lipase est la quantité d'enzyme qui permet la libération d'une μmole d'acide gras en une minute.

2.8.2 Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS, EC 3.1.1.3)

L'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible est mesurée quantitativement selon la méthode décrite par Kabbaj et al. (2003). Cette activité est dosée avec l'ester p-nitrophénylebutyrate (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en p-nitrophénol et l'acide butyrique. La libération du p-nitrophénol se traduit par l'apparition d'une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB dans le tampon (0,1 M NaH₂PO₄, pH = 7,25, 0,9% NaCl, 1mM dithiothreitol) à 37°C pendant 10 minutes. La réaction est stoppée par l'ajout d'un mélange méthanol / chloroforme / heptane (10/9/7). Après centrifugation à 8000 tr pendant 20 minutes, les solutions sont incubées pendant 3 minutes à 42°C. L'absorbance lue à la longueur d'onde de 400 nm permet de calculer la concentration en utilisant un coefficient d'extinction molaire de 12,75.10³ M⁻¹.cm⁻¹ pour le p-nitrophénol. Une unité enzymatique est la quantité d'enzyme capable de libérer une μmole de p-nitrophénol par minute et par mg de protéines.

2.9 Dosages urinaires

2.9.1 Protéinurie

Les protéines présentes dans les urines de 24h sont quantifiées par méthode colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne). Les protéines réagissent en milieu acide avec le rouge pyrogallol et le molybdate, en formant un complexe coloré. L'intensité de la couleur formée est mesurée à la longueur d'onde de 598 nm et elle est proportionnelle à la concentration de protéines dans l'échantillon. Les résultats sont exprimés en mg/24h.

2.9.2 Microalbuminurie

La microalbumine (μ ALB) est dosée par méthode turbidimétrique sur les urines de 24h (Kit Spinreact, Espagne). Les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-albumine humaine, sont agglutinées par la μ ALB présente dans l'échantillon. Le processus d'agglutination provoque un changement d'absorbance proportionnel à la concentration de μ ALB de l'échantillon et par comparaison avec un calibrateur de concentration connue, la teneur en μ ALB dans l'échantillon testé peut être déterminée. La lecture est réalisée à une longueur d'onde de 540 nm. Les résultats sont exprimés en mg/L.

2.9.3 Estimation du débit de la filtration glomérulaire (DFG)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé selon l'équation développée et validée par **Besseling et al. (2021)** sur la base de la mesure du poids corporel, de la créatinine plasmatique et de l'urée plasmatique.

$$DFGe = 5862 \times P^{0.695} \times C^{-1.150} \times U^{-0.391}$$

DFGe : DFG estimé (μ l/min) ; P : le poids corporel (g) ; C : la concentration de créatinine (mmol/L) ; U : l'urée (mmol/L).

2.10 Evaluation du statut oxydant/antioxydant

2.10.1 Biomarqueurs du statut oxydant

- Dosage du Peroxynitrite

Les taux de peroxynitrite sont mesurés au niveau du sérum (**Beckman et al., 1992 ; Van Uffelen et al., 1998**). Une solution de phénol (à raison de 5 mM préparée dans du PBS 50 mM) est mélangée avec l'échantillon et incubée pendant 2 heures. Après l'ajout du NaOH, (0,1M), la nitration du phénol par le peroxynitrite est mesurée au spectrophotomètre à 412 nm. La concentration est calculée en utilisant le coefficient d'extinction molaire ($\epsilon = 4400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Les résultats sont exprimés en $\mu\text{mol/L}$.

- **Dosage du Malondialdéhyde (MDA)**

Le dosage du Malondialdéhyde (MDA) est réalisé selon la méthode de **Draper et Hadley (1990)**, par un traitement acide à chaud, grâce à l'utilisation de l'acide thiobarbiturique (TBA). Le lysat érythrocytaire ou l'homogénat d'organes est incubé pendant 20 minutes à 100°C avec le TBA et l'acide trichloroacétique (TCA). Le TBA réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. Après incubation, refroidissement et centrifugation à 4000 t/min pendant 10 min, la lecture est réalisée sur le surnageant qui contient le MDA à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration en MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56 \cdot 10^5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$). Les résultats sont exprimés en $\mu\text{mol/L}$ ou en $\mu\text{mol/g}$.

- **Dosage des Protéines carbonylées (PCAR)**

Les dommages oxydatifs des protéines sont mesurés par la quantification des groupes carbonyles, basés sur la réaction avec le 2,4-dinitrophenyl hydrazine (DNPH) selon la méthode de **Levine et al. (1990)**. Le lysat érythrocytaire ou l'homogénat d'organes est incubé pendant une heure à température ambiante en présence de la dinitrophénylhydrazine (DNPH; préparée dans du HCl) ou avec seulement du HCl pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec du TCA et lavées 3 fois par l'éthanol : acétate d'éthyle 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA. Le culot est solubilisé dans une solution de guanidine. Les lectures se font aux longueurs d'onde de 350 et 375 nm. La concentration des groupements carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction ($\epsilon = 21.5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$). Les résultats sont exprimés en $\mu\text{mol/L}$ ou en $\mu\text{mol/g}$ de protéines.

- **Oxydation *in vitro* des lipoprotéines et détermination des diènes conjugués**

L'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode décrite par **Esterbauer et al. (1989)**. La formation des diènes conjugués résulte du réarrangement des doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) suite à l'abstraction radicalaire d'un hydrogène malonique. Le sérum est mélangé avec de l'eau physiologique et une solution de sulfate de cuivre (CuSO_4) à 100 μM et la densité optique est mesurée à $T = 0$ et $T = 2\text{h}$. Les diènes conjugués sont estimés en utilisant le coefficient d'extinction ($\epsilon = 29,50 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) à 234 nm. Les variations de l'absorbance des diènes conjugués (DO) en fonction du temps, permettent de déterminer trois phases consécutives : Phase de latence,

Phase de propagation, Phase de décomposition. Les marqueurs de l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines déterminées sont :

- Le taux initial des diènes conjugués (T0) exprimé en $\mu\text{mol/L}$.
- Le taux maximal des diènes conjugués (T2h) exprimé en $\mu\text{mol/L}$.
- Le taux maximal d'oxydation des lipoprotéines. Il est exprimé en nmol/L/min .

2.10.2 Biomarqueurs du statut antioxydant

- Détermination de l'activité de l'enzyme Paraoxonase (PON ; EC 3.1.8.1)

La mesure de l'activité de la paraoxonase sérique (PON) est déterminée selon la méthode décrite par **Kuo et La Du (1995)** utilisant l'acétate de phényle comme substrat de l'enzyme. Dans cette technique, l'enzyme paraoxonase hydrolyse l'acétate de phényle en phénol. La vitesse d'hydrolyse de l'acétate de phényle est mesurée en contrôlant l'augmentation de l'absorbance à la longueur d'onde de 270 nm et à une température de 25°C. L'échantillon est mis en présence d'une solution d'acétate de phényle (10 mM dans 20 mM Tris/HCl, pH = 8,0) et de CaCl_2 (1mM). La lecture se fait après 5 min d'incubation. L'activité enzymatique est calculée par rapport au coefficient d'extinction molaire du groupe phényle ($1310 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Une unité d'activité de cette enzyme est égale à 1 μmol de phénol formé par minute et est exprimée en U/mL.

- Détermination de l'activité de la Catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du lysat érythrocytaire et d'homogénats d'organes. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'**Aebi (1974)**. En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (lysate érythrocytaire dilué 1/100 ou homogénat d'organes), le H_2O_2 , et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH = 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif Titanium Oxyde Sulfate (TiOSO_4) est ajouté. La lecture se fait à la longueur d'onde de 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l. Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

- $A = \log A_1 - \log A_2$.
- A1 est la concentration de H_2O_2 de départ
- A2 est la concentration de H_2O_2 après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml et en U/min/g.

- **Détermination de l'activité de la Superoxyde Dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)**

L'activité de l'enzyme SOD est mesurée selon la méthode décrite par (Martin, 1987) qui repose sur la capacité de l'inhibition de l'auto-oxydation de l'hématoxyline par le superoxyde dismutase (SOD). L'hématoxyline est un colorant basique très utilisé en histologie. Son auto-oxydation génère un produit quinonoïde, l'hématéine. L'auto-oxydation de l'hématoxyline en hématéine est accompagnée d'une augmentation de l'absorbance à une longueur d'onde de 560 nm, à pH = 7,5 et est inhibée proportionnellement par la SOD. Le lysat érythrocytaire ou les homogénats d'organes sont mélangés avec le réactif d'hématoxyline préparé dans du tampon phosphate (KH_2PO_4 , 50 mM, EDTA 0,1 mM, pH = 7,5). Après incubation de 30 min, la lecture est faite à la longueur d'onde de 560 nm et les concentrations sont calculées à partir du coefficient d'extinction molaire ($\epsilon = 27 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). L'activité de la SOD est exprimée en U/min/mL ou en U/min/g.

- **Dosage du Glutathion réduit (GSH)**

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique (Ellman, 1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5-dithio-dis-2 nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Le lysat érythrocytaire ou l'homogénat d'organe est mis en incubation en présence du tampon KPO_4 (0,2 M ; pH=7,5) et du DTNB (3 mM) pendant 30 min. L'absorption de TNB est mesurée à la longueur d'onde de 412 nm et la concentration est calculée à partir du coefficient d'extinction molaire ($\epsilon=13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Les résultats sont exprimés en $\mu\text{mol/L}$ ou en $\mu\text{mol/g}$.

2.11 Etude histologique

Après la fixation des organes dans le formol pendant 12 heures, ils subissent une déshydratation par immersion dans des bains d'alcool de degrés croissants avant d'être inclus dans la paraffine fondue (55 à 57°C) qui s'incorpore avec l'échantillon et conserve les tissus pour permettre de faire des coupes histologiques avec un microtome. Les coupes subissent ensuite un ensemble de traitements destinés à en colorer les éléments plus ou moins spécifiques. La coloration des coupes des différents organes comporte une étape de déparaffinage dans un solvant (Xylène), et une étape de réhydratation assurée par une succession de bains d'alcools de titre décroissant. Après réhydratation, la coupe est colorée à l'Hématoxyline-Eosine. La lame est alors prête pour l'observation microscopique.

3. Analyse statistique

Toutes les expériences *in vitro* ont été réalisées en triplicata (n=3). Les valeurs présentent la moyenne \pm l'écart-type. Pour l'étude *in vivo*, la normalité de la distribution des données a été

vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables ne suivaient pas une distribution normale. Ainsi, le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les moyennes entre les différents groupes. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,,,) sont significativement différentes ($P < 0,05$). Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel R (version 4.3.0).

Résultats et interprétations

1. Etude *in vitro*

1.1 Teneurs en composés phénoliques et activité antioxydante de l'extrait

La parche de café séchée et broyée a subi une extraction assistée aux ultrasons dans un mélange éthanol/eau (80/20 v/v). Le rendement a été déterminé par rapport à 100 g de matériel végétal sec et est exprimé en pourcentage massique (p/p). Le rendement de cette extraction représente en moyenne 2,59 % (Tableau 7).

Le dosage des polyphénols totaux est réalisé par la méthode de Folin-Ciocalteu. La teneur en polyphénols a été déterminée à partir de la courbe d'étalonnage du contrôle positif (acide gallique) avec un $R^2 = 0,9992$ (Figure A1 en Annexes) ; elle est exprimée en mg équivalent d'acide gallique par gramme de matière sèche (mg EAG/g MS). Les résultats montrent que l'extrait de la parche de café contient en moyenne 47,57 mg EAG/g MS de polyphénols totaux. Le dosage des flavonoïdes totaux est réalisé par la méthode du trichlorure d'Aluminium. La teneur en flavonoïdes est exprimée en mg équivalent de catéchine par gramme de matière végétale sèche (mg EC/g MS) à partir de la courbe d'étalonnage effectuée ($R^2 = 0,9998$) (Figure A2 en Annexes). L'extrait de la parche de café contient en moyenne 12,05 mg EC/g MS de flavonoïdes (Tableau 7).

L'activité antioxydante de l'extrait de la parche de café a été évaluée par la mesure du pouvoir antiradicalaire (test de DPPH) et du pouvoir réducteur (test de FRAP).

La valeur CI50 qui est la concentration d'extrait qui réduit 50 % du radical libre DPPH représente en moyenne 199,5 µg/mL (Tableau 7) et a été calculée à partir de la courbe des pourcentages d'inhibition (Figure A3 en Annexes). L'activité réductrice du fer est exprimée en CE50 qui est la concentration efficace pour produire 50 % de l'effet réducteur. Elle représente en moyenne 281,25 µg/mL (Tableau 7) et a été calculée à partir de la courbe des pourcentages de pouvoir réducteur (Figure A4 en Annexes).

Tableau 7 : Teneurs en polyphénols et activité antioxydante de l'extrait de la parche de café

Rendement (%)	2,59 ± 0,54
Polyphénols totaux (mg EAG/g MS)	47,57 ± 0,24
Flavonoïdes totaux (mg EC/g MS)	12,05 ± 0,02
CI50 (µg/mL)	199,5 ± 2,85
CE50 (µg/mL)	281,25 ± 3,21

Chaque valeur représente la moyenne des trois mesures ± l'écart-type. CI50 : concentration responsable de 50% d'inhibition des radicaux DPPH. CE50 : concentration efficace pour produire 50 % de l'effet réducteur.

1.2 Analyses chromatographiques

1.2.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

L'analyse de l'extrait par CCM a révélé la présence de 10 tâches visibles sous UV (Figure 12). Les Rf correspondant aux différentes tâches sont rapportés dans le Tableau 8.

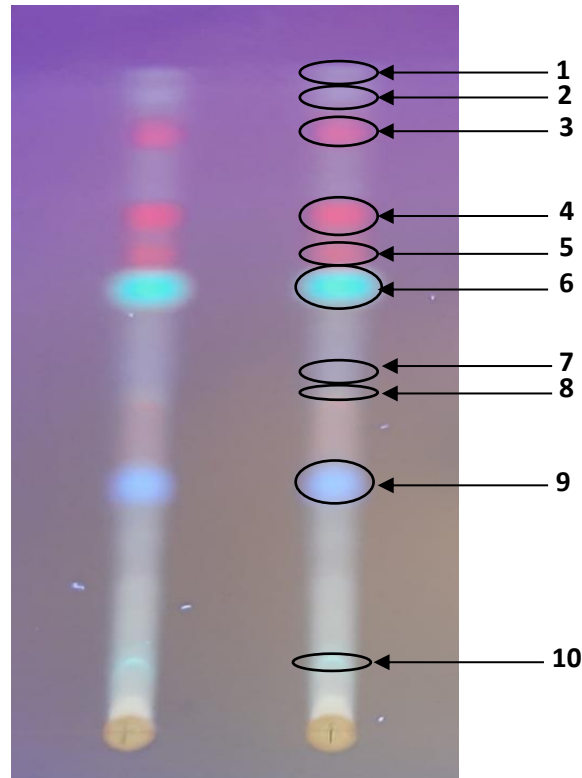


Figure 12 : Profil chromatographique de l'extrait de la parche de café sous UV à 365 nm

Tableau 8 : Rapports frontaux des tâches visualisées par CCM

Molécule	Couleur	Rf (cm)
1	Bleu clair	0,97
2	Bleu clair	0,93
3	Rouge	0,88
4	Rouge	0,76
5	Rouge	0,7
6	Vert	0,66
7	Bleu clair	0,55
8	Jaune clair	0,51
9	Bleu	0,37
10	Vert	0,11

1.2.2 Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC UV-Vis)

L'extrait de parche de café a été analysé par HPLC pour identifier ses composés bioactifs. Le chromatogramme montre la présence de 23 composés, parmi lesquels 10 ont été identifiés grâce à leurs temps de rétention correspondant à ceux des étalons de référence (Figure 13 et Tableau A1 en Annexes).

Selon le profil chromatographique, la caféine représente le pic principal (42%). Les acides phénoliques sont également présents dans l'extrait (15%). L'acide chlorogénique apparaît comme le deuxième composant bioactif majeur de l'extrait. D'autres acides phénoliques sont également présents tels que l'acide gallique, l'acide caféique, l'acide trans-cinnamique, l'acide p-coumarique, et l'acide vanillique. L'extrait de la parche de café contient également des flavonoïdes (8%) tels que la catéchine, l'épicatéchine et la quercétine.

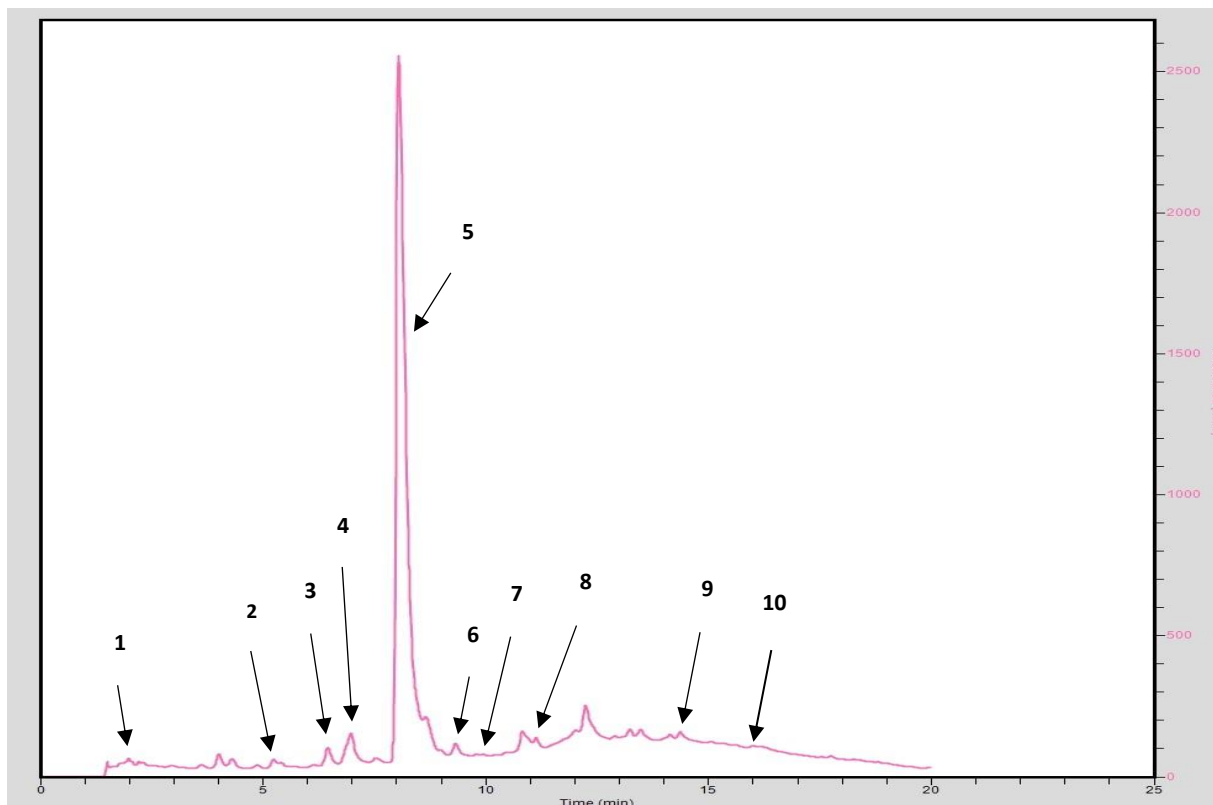


Figure 13 : Profil chromatographique de l'extrait de la parche de café à 254 nm
 (1) acide gallique, (2) catéchine, (3) acide chlorogénique, (4) acide caféique, (5) caféine, (6) épicatechine, (7) acide vanillique, (8) acide p-coumarique, (9) quercétine dihydrate, (10) acide trans-cinnamique.

1.2.3 Analyse par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

- Spectres RMN du proton 1H

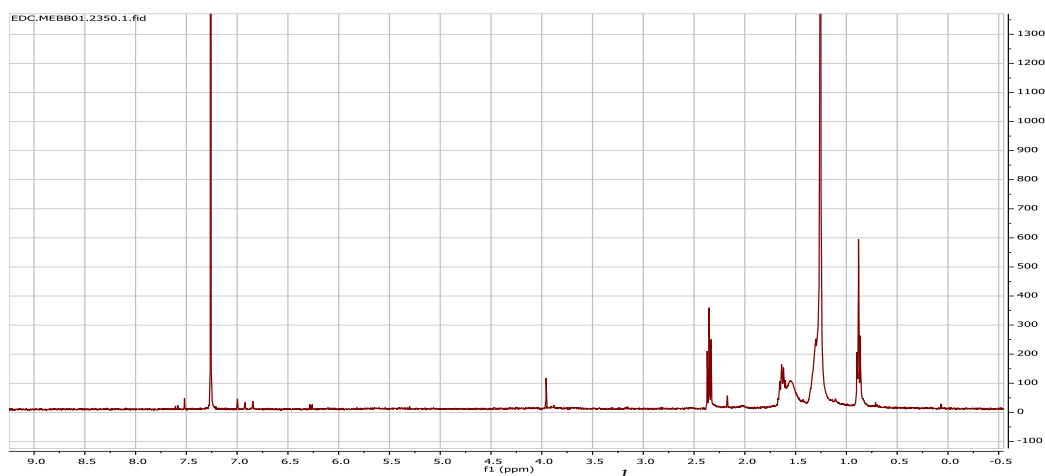


Figure 14 : Spectre RMN de 1H du composé 1

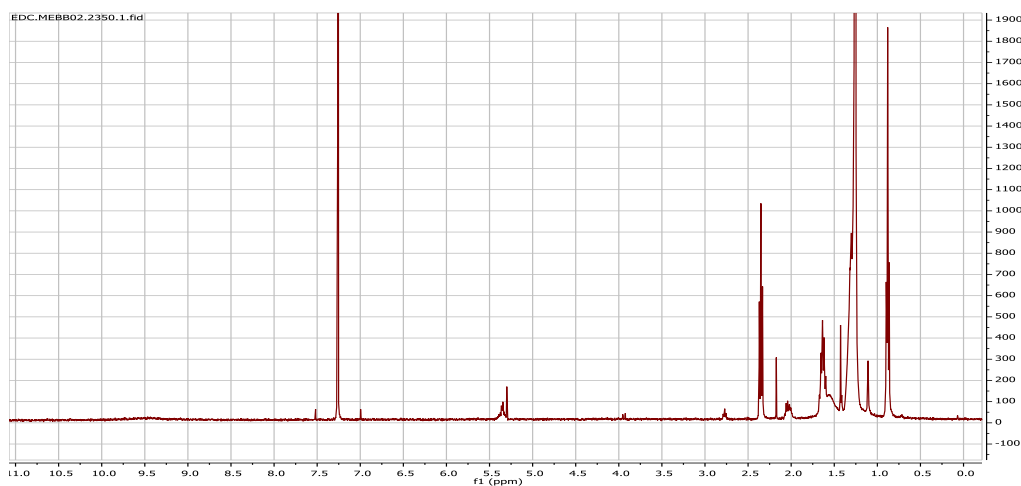


Figure 15 : Spectre RMN de 1H du composé 2

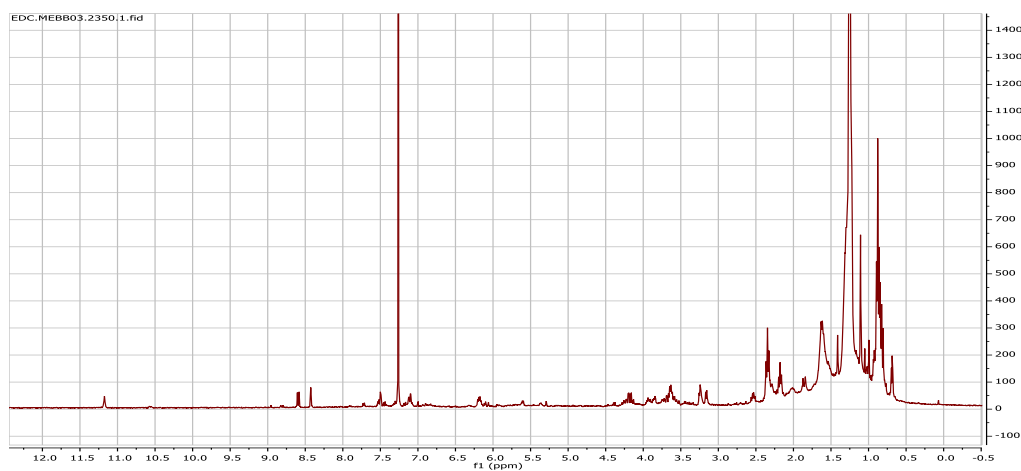


Figure 16 : Spectre RMN de 1H du composé 3

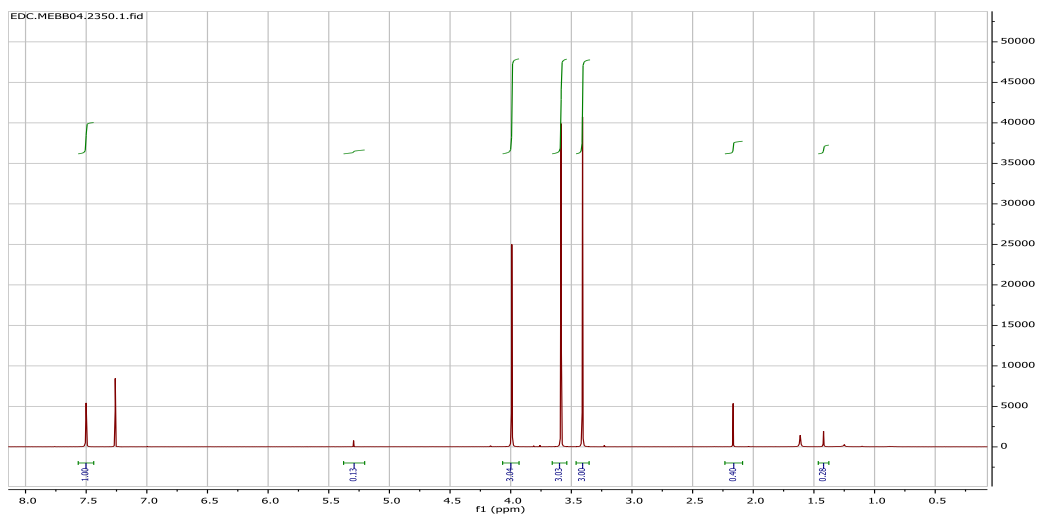


Figure 17 : Spectre RMN de 1H du composé 4

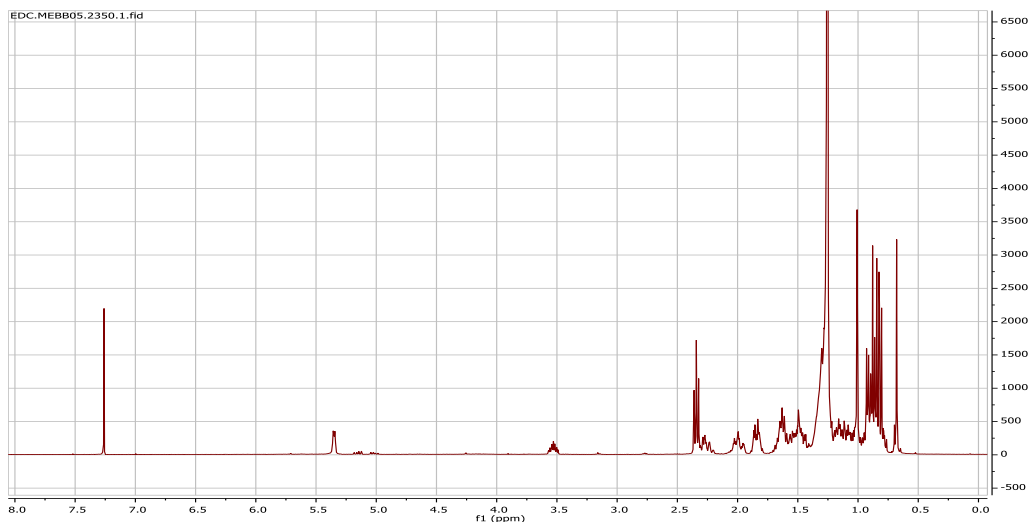


Figure 18 : Spectre RMN de 1H du composé 5

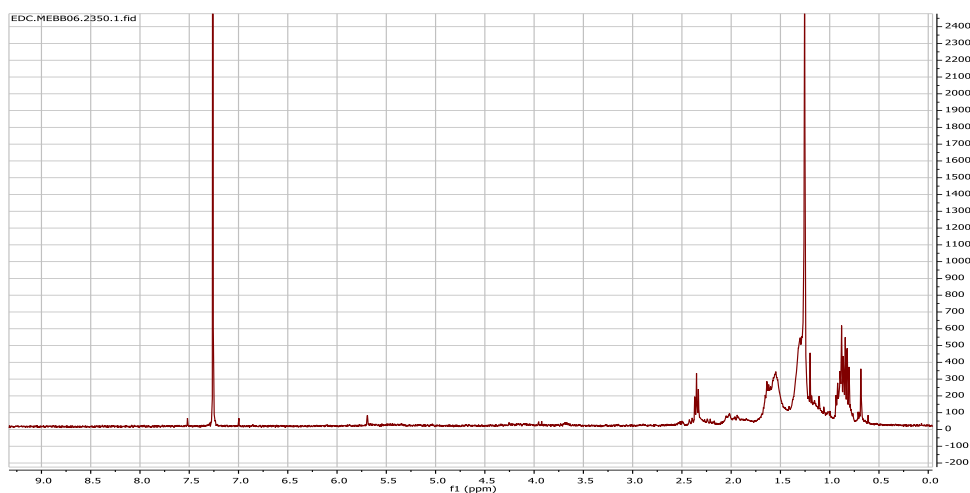


Figure 19 : Spectre RMN de 1H du composé 6

- Spectres RMN du carbone 13

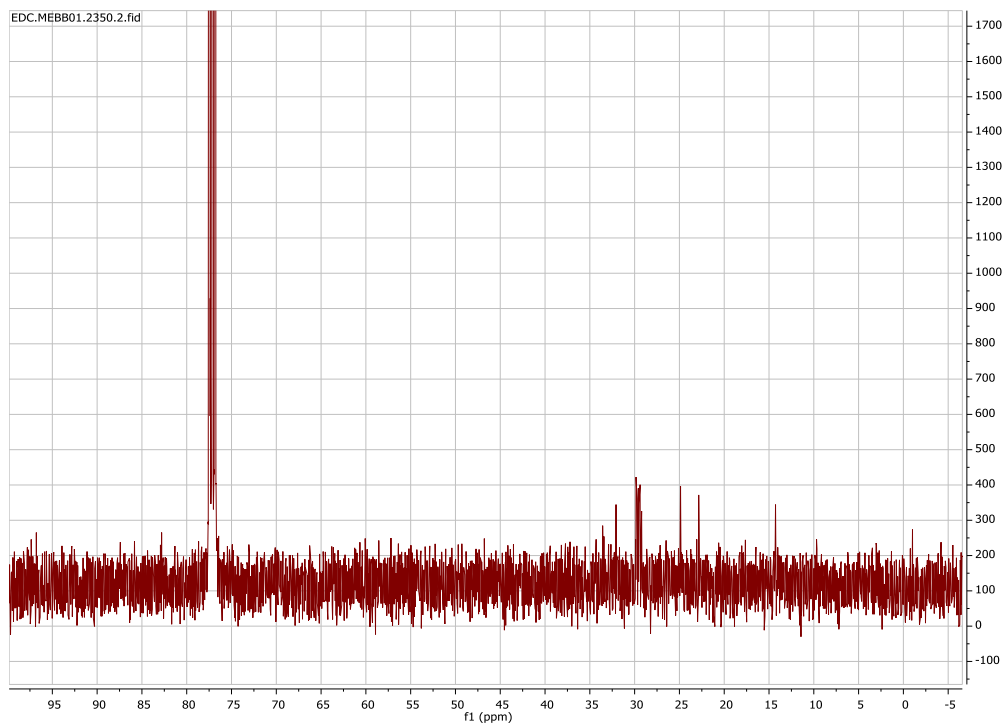


Figure 20 : Spectre RMN de ¹³C du composé 1

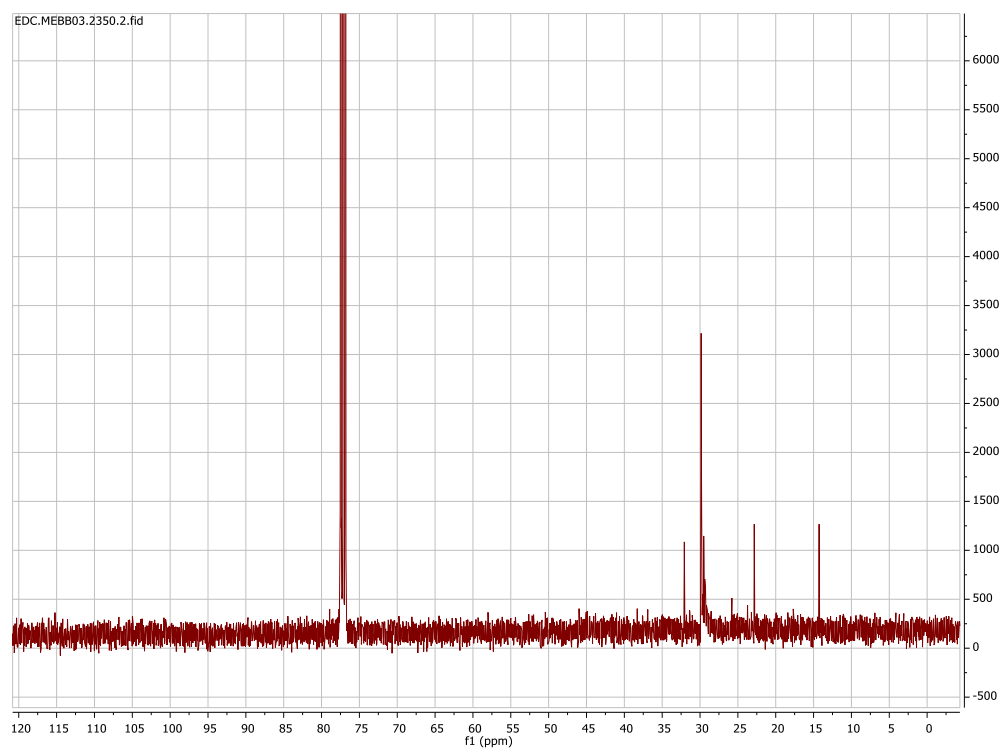


Figure 21 : Spectre RMN de ¹³C du composé 2

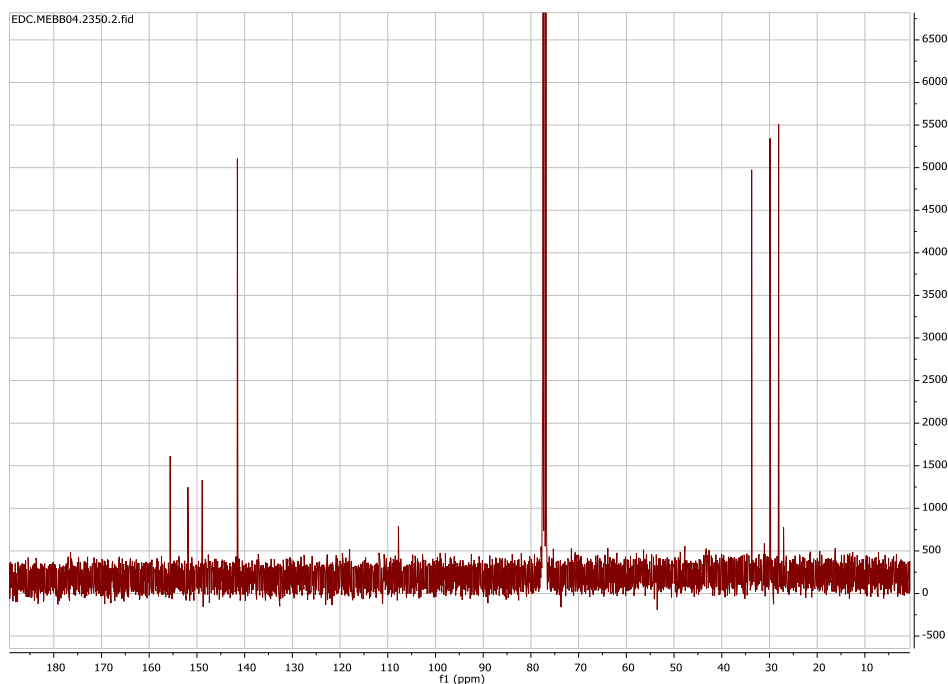


Figure 22 : Spectre RMN de ¹³C du composé 4

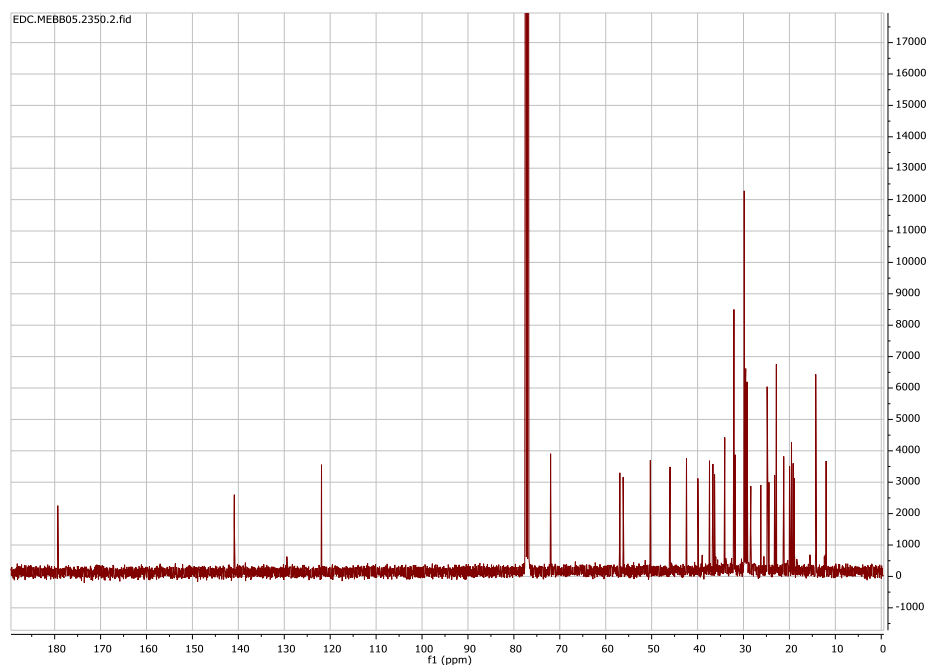


Figure 23 : Spectre RMN de ¹³C du composé 5

2. Etude *in vivo*

Les effets métaboliques de la consommation de l'extrait de la parche de café sont évalués chez les rats Wistar rendus diabétiques par streptozotocine et sont comparés à des rats témoins. Les rats témoins et diabétiques reçoivent un gavage quotidien avec l'extrait de la parche de café à raison de 100 ou 250 mg/kg p.c pendant 4 semaines.

2.1 Suivi glycémique

Le suivi de la glycémie à jeun des rats durant les 28 jours d'expérimentation est représenté dans la Figure 24 et le Tableau A2 en Annexes.

Les résultats montrent une différence hautement significative chez les rats diabétiques (groupe D) par rapport aux rats témoins (groupe T). Le gavage par l'extrait de la parche de café a entraîné une diminution significative et progressive de la glycémie chez les groupes (D100) et (D250) par rapport au groupe (D). Les rats diabétiques traités par 250 mg/kg de l'extrait de la parche de café (D250) ont montré une diminution significative du taux de la glycémie après seulement 7 jours d'administration. En outre, les rats témoins (T100) et (T250) ont maintenu des niveaux de glycémie stables grâce au traitement, tandis que les rats témoins contrairement aux rats témoins non gavés (groupe T).

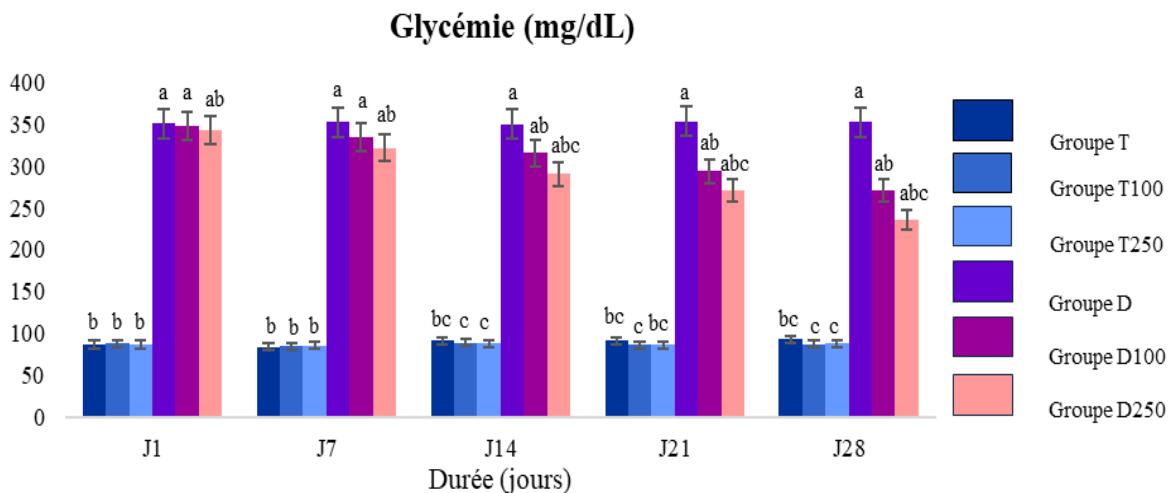


Figure 24 : Suivi de la glycémie chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type des lots durant chaque 7 jours. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.2 Suivi du poids corporel

Le suivi du poids corporel des rats durant les 28 jours d'expérimentation est représenté dans la Figure 25 et le Tableau A3 en Annexes.

Les résultats montrent une diminution hautement significative du poids corporel chez les rats diabétiques (groupe D) par rapport aux témoins (groupe T). Le gavage par l'extrait de la parche de café a entraîné un gain pondéral chez les groupes D100 et D250 par rapport au groupe D. Les deux doses de l'extrait ont empêché la perte de poids progressive causée par le diabète. De plus, une différence significative a été notée chez les rats témoins gavés (T100) et (T250) par rapport aux témoins non gavés (groupe T). L'extrait de parche de café a aidé à maintenir un poids corporel stable chez ces groupes.

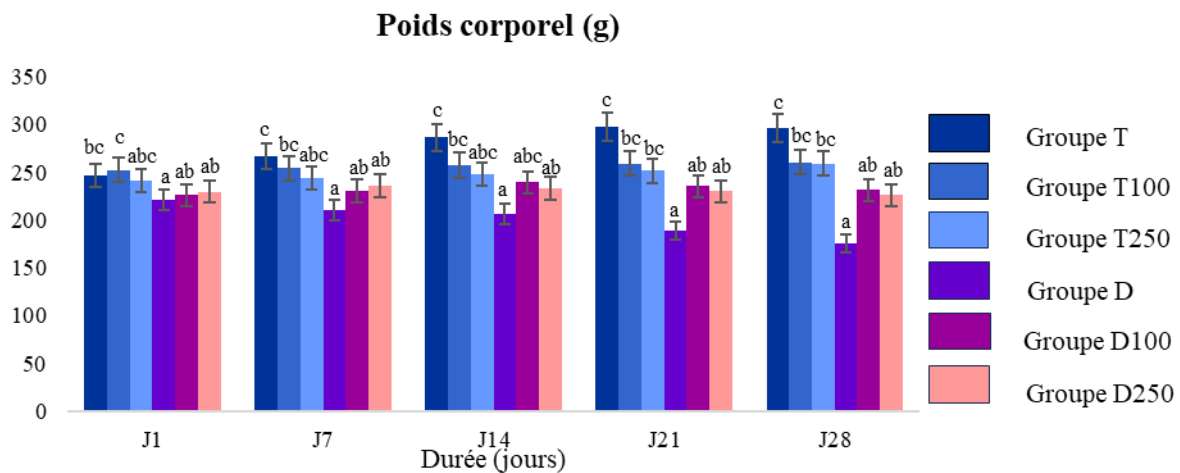


Figure 25 : Suivi du poids corporel chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type des lots durant chaque 7 jours. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.3 Consommation alimentaire, hydrique et diurèse

Les quantités de nourriture et d'eau consommées ainsi que les urines émises chez les différents lots sont présentées dans la Figure 26 et le Tableau A4 en Annexes.

Les résultats indiquent une augmentation significative de la consommation alimentaire et hydrique ainsi que la diurèse chez les rats diabétiques (D) par rapport aux rats témoins (T). Le gavage par l'extrait de la parche de café a permis de diminuer significativement ces symptômes chez les groupes D100 et D250 par rapport aux rats diabétiques non gavés (D).

Cette diminution est plus marquée chez les rats du lot D250. Une diminution a été observée également chez les rats témoins gavés (T100) et (T250) par rapport au groupe témoin non traité (T).

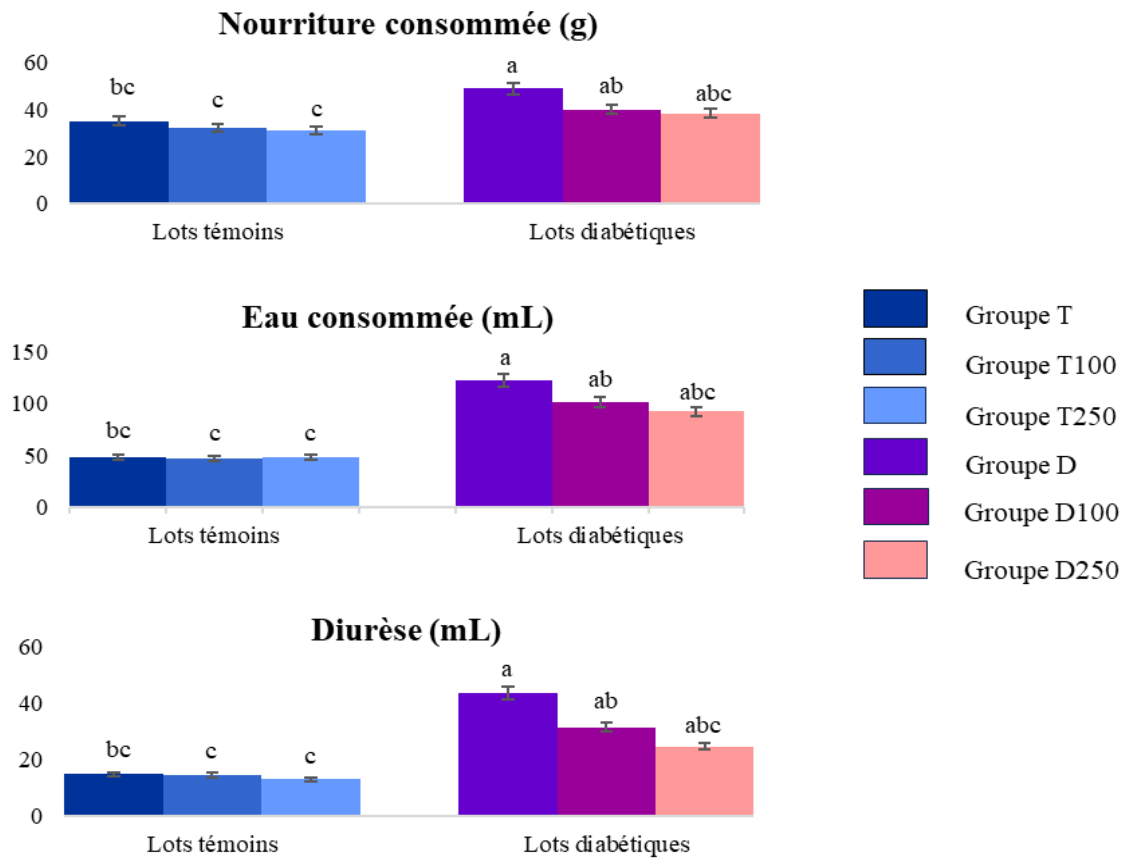


Figure 26 : Consommation alimentaire, hydrique et diurèse chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type de chaque lot durant les 28 jours d'expérimentation. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.4 Effets de l'extrait de la parche de café sur les paramètres biochimiques chez les rats

2.4.1 Taux sanguins de glucose, insuline et hémoglobine glyquée

Les effets de l'extrait de la parche de café sur les taux du glucose, de l'insuline et de l'hémoglobine glyquée chez les différents groupes expérimentaux sont représentés dans la Figure 27 et le Tableau A5 en Annexes.

Les teneurs en glucose et en HbA1c montrent une augmentation hautement significative chez les rats diabétiques (groupe D) par rapport aux témoins (groupe T). Le gavage par l'extrait de la parche de café a permis de réduire d'une façon significative la glycémie et l'HbA1c chez les rats diabétiques traités (D100) et (D250). L'effet est plus marqué chez les rats traités par la dose élevée (250 mg/kg). Les rats témoins traités (T100) et (T250) affichent une glycémie légèrement plus basse que celle des témoins non traités (groupe T). Aucune différence en hémoglobine glyquée n'est observée chez ces rats. Les teneurs sériques en insuline sont considérablement diminués chez les rats diabétiques (groupe D) par rapports aux témoins (groupe T). A la fin du traitement, une augmentation significative des niveaux d'insuline est notée chez les groupes (D100) et (D250). Le gavage par l'extrait de la parche de café ne provoque aucune variation de l'insulinémie entre les rats (T100 et T250) et les rats témoins (T).

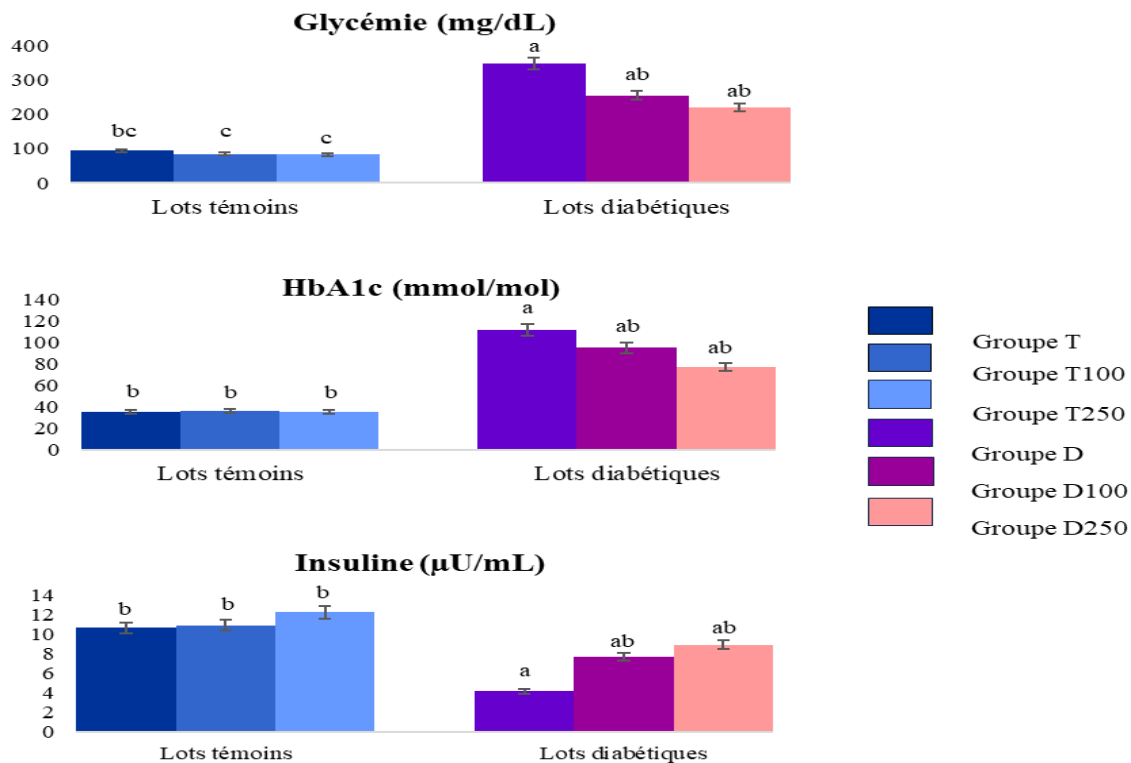


Figure 27 : Taux sanguins de glucose, insuline et hémoglobine glyquée chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.4.2 Profil lipidique

Les teneurs sériques en cholestérol total, triglycérides, HDL-C et LDL-VLDL-C sont représentés dans la Figure 28 et le Tableau A6 en Annexes.

Les résultats montrent une augmentation significative des taux de cholestérol total, triglycérides, LDL-VLDL-C et une diminution des taux du HDL-C chez le groupe diabétique (D) par rapport au groupe témoin (T). Le traitement par l'extrait de la parche de café a entraîné une diminution significative des lipides chez les groupes diabétiques traités (D100) et (D250) avec une restauration des niveaux du HDL-C. Ces effets sont plus marqués chez le groupe traité avec la dose de 250mg/kg (D250).

Une diminution dans les teneurs en CT, TG, LDL-VLDL-C et une augmentation en HDL-C sont également notées chez les groupes témoins traités (T100) et (T250) par rapport aux témoins non traités (T).

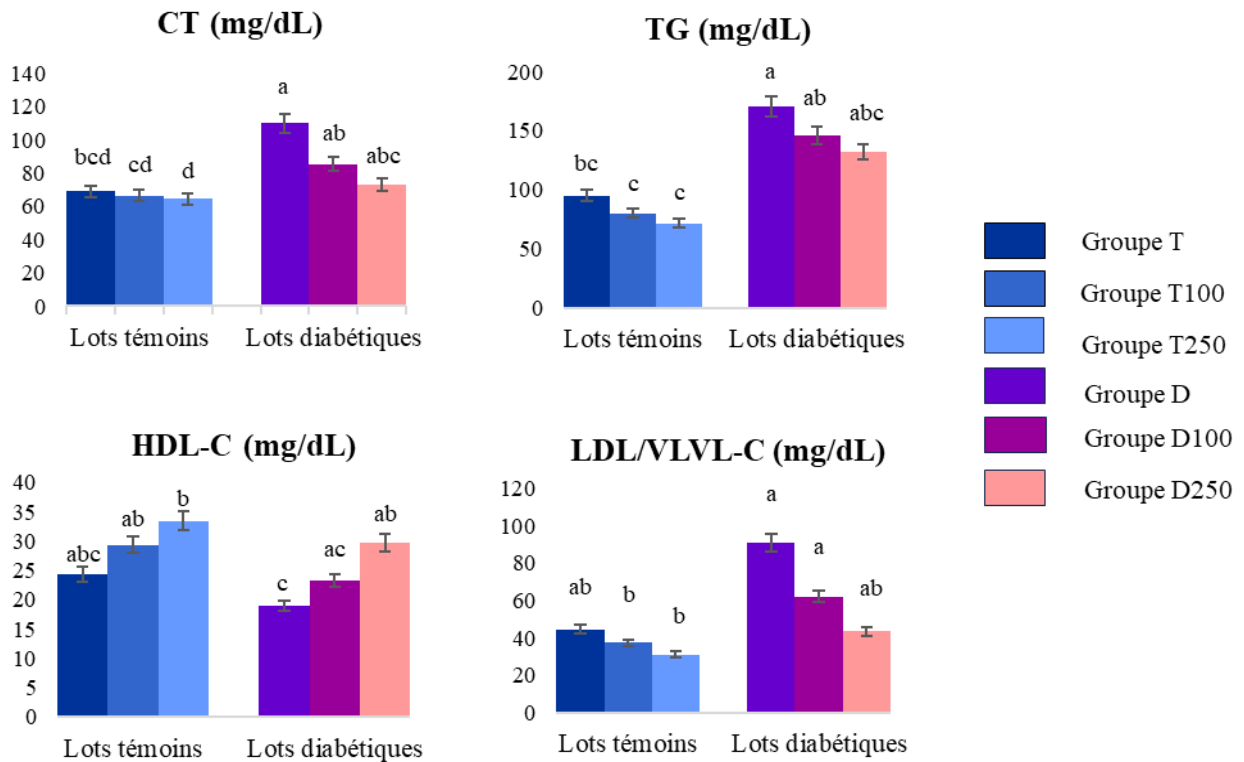


Figure 28 : Profil lipidique chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement

de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,,) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.4.3 Exploration de la fonction hépatique

Les activités des enzymes hépatiques (transaminases, phosphatase alcaline et lactate déshydrogénase) sont représentées dans la Figure 29 et le Tableau A7 en Annexes.

Les niveaux des enzymes hépatiques sont significativement élevés chez les rats diabétiques (D) par rapport aux témoins (T). Le gavage par l'extrait de la parche de café a provoqué une diminution significative de ces enzymes chez les rats diabétiques traités (D100) et (D250).

Une diminution des taux des transaminases (ASAT, ALAT) est observée chez les groupes témoins traités (T100) et (T250) comparés aux témoins non traités (T). Par contre, aucune différence n'est observée dans les niveaux de la PAL et LDH chez ces groupes.

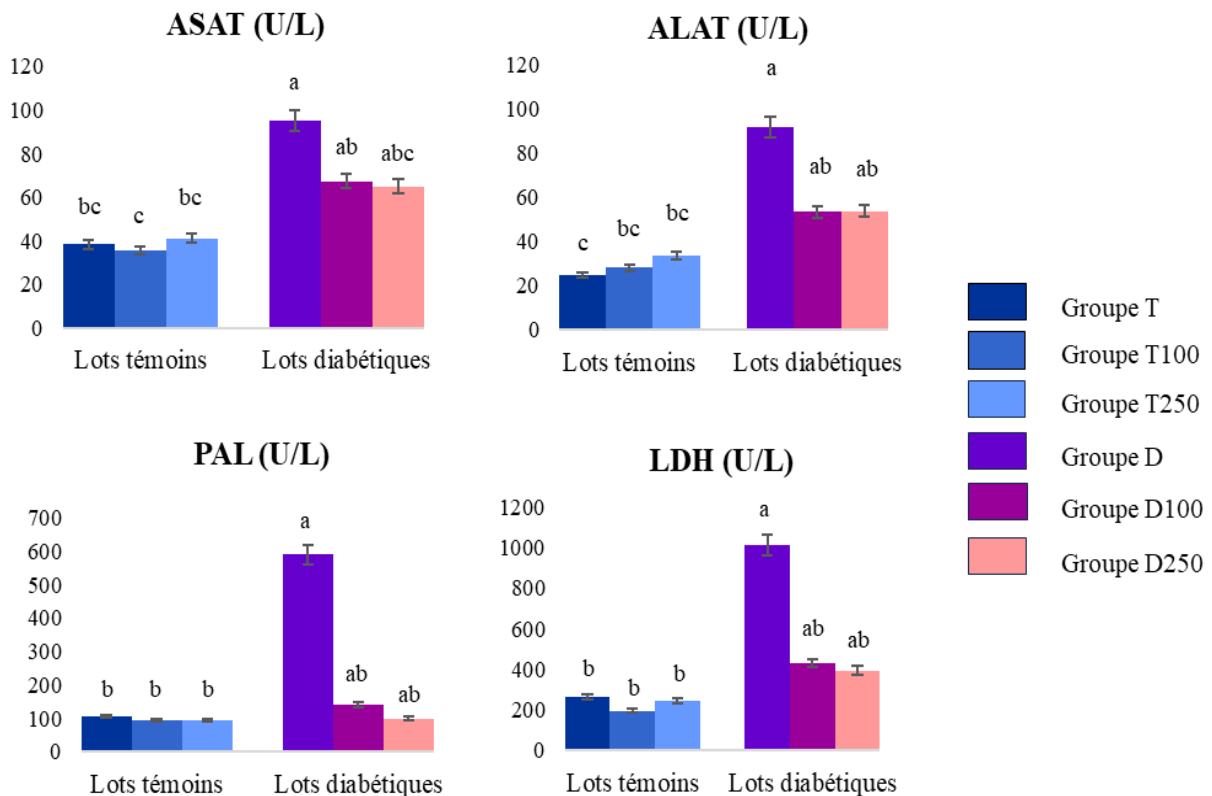


Figure 29 : Activités des enzymes hépatiques chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.4.4 Exploration de la fonction rénale

Les biomarqueurs de la fonction rénale (urée, créatinine, acide urique et débit de filtration glomérulaire) sont représentés dans la Figure 30 et le Tableau A8 en Annexes.

Les rats diabétiques du groupe D présentent des teneurs plasmatiques significativement élevées en urée, créatinine et acide urique, ainsi qu'un débit de filtration glomérulaire (DFG) significativement plus bas par rapport au groupe témoin (T). Le traitement par l'extrait de la parche de café a entraîné une diminution de ces biomarqueurs et une restauration du DFG chez les groupes diabétiques traités (D100) et (D250) par rapport au groupe D. Ces effets sont plus marqués chez le groupe D250.

L'extrait de la parche de café entraîne une diminution des biomarqueurs rénaux chez les groupes témoins gavés (T100) et (T250) par rapport aux témoins non gavés (T).

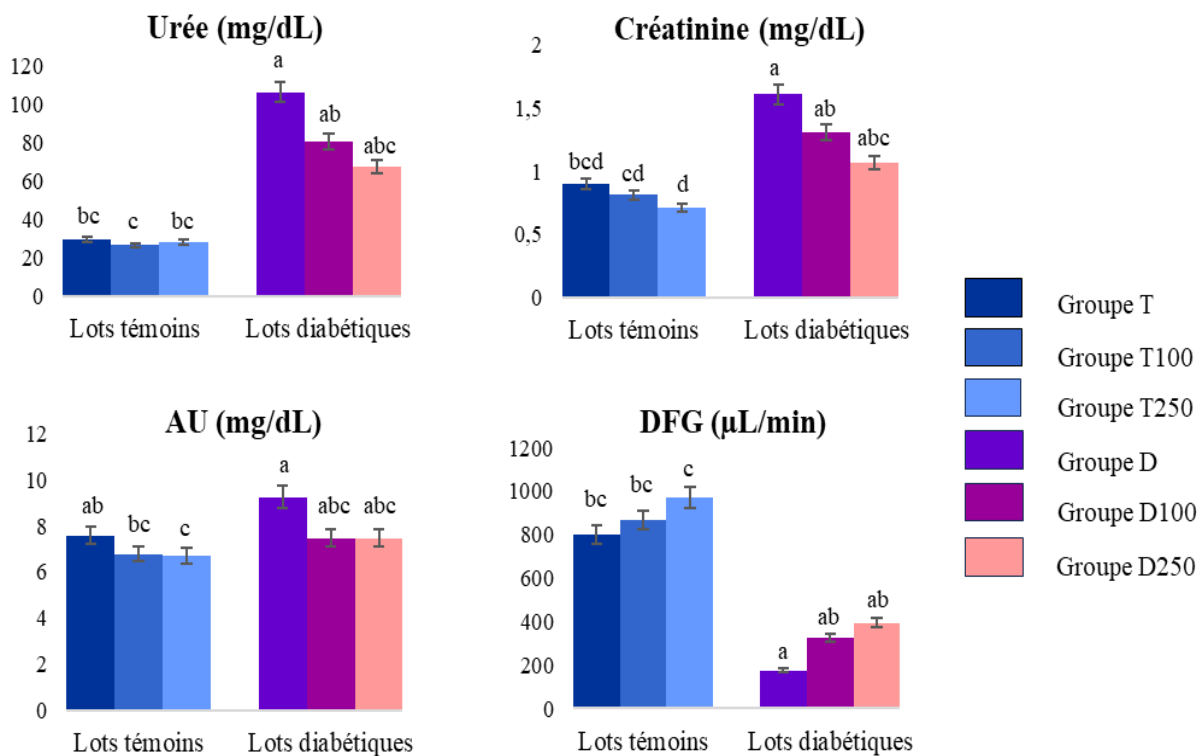


Figure 30 : Biomarqueurs de la fonction rénale chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.4.5 Exploration du métabolisme protéique

Les teneurs plasmatiques et urinaires en protéines et en albumine sont représentés dans la Figure 31 et le Tableau A9 en Annexes.

Les résultats indiquent une diminution significative des concentrations plasmatiques de protéines et d'albumine, et une augmentation significative de leurs concentrations urinaires chez le groupe témoin diabétique (D) comparativement aux témoins non diabétiques (T). Le traitement par l'extrait de parche de café chez les groupes D100 et D250 induit une augmentation significative des taux de protéines totales et d'albumine dans le plasma, ainsi qu'une diminution de la protéinurie et de la microalbuminurie. Cette augmentation est plus prononcée chez le groupe D250.

Le gavage par l'extrait de parche de café n'entraîne aucune modification des concentrations plasmatiques et urinaires en protéines totales et en albumine chez le groupe T100. Les témoins T250 présentent une légère augmentation de ces concentrations par rapport au groupe témoin non gavé (T). De plus, la microalbuminurie a diminué chez le groupe T250 par rapport aux témoins (T).

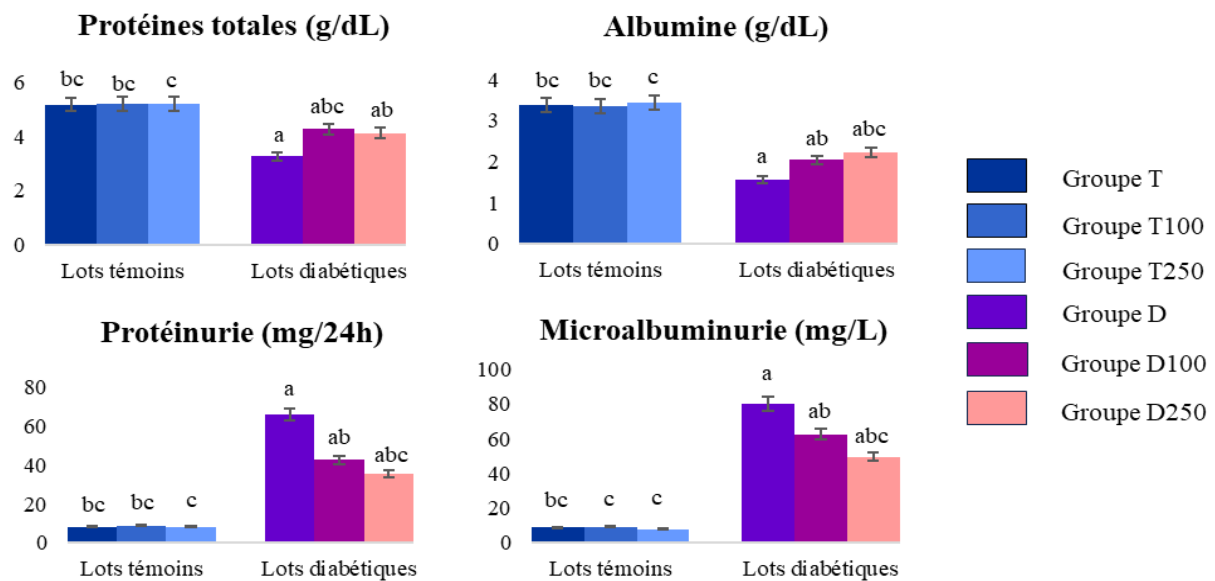


Figure 31 : Biomarqueurs du métabolisme protéique chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.4.6 Teneurs en lipides et en protéines au niveau des organes

Les teneurs en lipides et en protéines au niveau des différents organes (foie, muscle, tissu adipeux, reins et pancréas) sont représentées dans le Tableau 9.

- Cholestérol tissulaire :

Au niveau du foie, du tissu adipeux et des reins, une diminution significative des taux de cholestérol est observée chez le groupe D par rapport au groupe T. Le traitement par l'extrait de la parche de café entraîne une augmentation significative de ces taux chez les groupes D100 et D250. Aucune différence n'est observée chez les témoins gavés (T100) et (T250) par rapport aux témoins non gavés (T).

Au niveau du muscle et du pancréas, l'extrait ne provoque aucune variation des taux de cholestérol chez tous les groupes expérimentaux.

- Triglycérides tissulaires :

Au niveau du foie, du tissu adipeux, des reins et du pancréas, les teneurs en triglycérides sont significativement diminuées chez le groupe diabétique D comparé au groupe témoin T. Le traitement à l'extrait de la parche de café entraîne une augmentation significative des triglycérides au niveau des organes des rats traités T100, T250, D100 et D250.

Au niveau du muscle, aucune différence significative n'est observée chez tous les groupes expérimentaux.

- Protéines tissulaires :

Les teneurs en protéines hépatiques, musculaires et rénales sont significativement diminuées chez le groupe diabétique D comparé au groupe témoin T. Le gavage par l'extrait de la parche de café a entraîné une augmentation de ces taux chez les groupes diabétiques traités (D100) et (D250). Aucune différence significative n'a été observée chez les groupes témoins T100 et T250.

Au niveau du tissu adipeux, une augmentation significative des protéines est observée chez les groupes diabétiques (D, D100 et D250) comparativement aux groupes témoins (T, T100 et T250).

Le gavage par l'extrait de la parche n'affecte pas les teneurs en protéines au niveau du pancréas chez les groupes expérimentaux.

Tableau 9 : Teneurs en lipides et en protéines tissulaires chez les groupes expérimentaux.

Paramètres/lots	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
Foie							
Cholestérol (mg/g)	30,36±1,50 _{ab}	30,11±1,10 ^{ab}	30,21±1,30 ^{ab}	28,89±2,25 ^b	33,88±1,78 ^a	31,62±1,56 ^{ab}	0.006534
Triglycérides (mg/g)	66,16±3,02 ^a	63,80±8,55 ^a	62,56±14,83 ^{ab}	48,69±1,62 ^b	63,36±2,85 ^a	61,41±4,36 ^{ab}	0.006356
Protéines (mg/g)	48,89±2,51 _b	48,68±3,07 ^b	47,39±6,33 ^{ab}	40,51±1,39 ^a	45,05±1,92 ^{ab}	46,65±2,09 ^{ab}	0.003129
Muscle							
Cholestérol (mg/g)	32,30±1,88 _a	32,49±1,44 ^a	32,20±1,23 ^a	28,59±1,86 ^a	33,96±5,06 ^a	32,77±1,13 ^a	0.0355
Triglycérides (mg/g)	58,38±6,32 _a	57,16±5,80 ^a	57,89±1,54 ^a	53,04±5,53 ^a	61,51±4,88 ^a	59,54±2,56 ^a	0.0881
Protéines (mg/g)	84,76±3,90 _b	86,07±10,30 ^b	88,75±9,11 ^b	50,03±2,55 ^a	67,32±2,74 ^{ab}	69,74±6,63 ^{ab}	0,000047
Tissu adipeux							
Cholestérol (mg/g)	29,73±1,34 _{ab}	29,33±1,38 ^{ab}	29,91±1,22 ^{ab}	22,60±2,13 ^b	33,87±2,01 ^a	33,31±1,92 ^a	0,000030
Triglycérides (mg/g)	63,89±3,04 _a	60,46±2,67 ^a	52,44±2,16 ^{ab}	41,60±4,78 ^b	68,58±22,06 ^a	55,44±6,76 ^{ab}	0.000508
Protéines (mg/g)	15,58±2,05 _b	15,37±2,69 ^b	18,20±3,02 ^{ab}	28,49±2,23 ^a	29,04±1,79 ^a	26,91±3,28 ^{ab}	0,000044
Reins							
Cholestérol (mg/g)	33,54±1,56 _a	32,43±1,81 ^{ab}	32,67±1,62 ^{ab}	28,29±2,19 ^b	32,13±1,89 ^{ab}	33,73±1,07 ^a	0.008973
Triglycérides (mg/g)	63,98±1,94 _a	60,67±2,25 ^{ab}	61,68±4,46 ^{ab}	54,37±1,94 ^b	69,84±20,07 ^{ab}	66,42±4,73 ^a	0.001881
Protéines (mg/g)	36,59±5,71 _{ab}	37,84±5,78 ^{ab}	38,48±5,47 ^{ab}	28,78±2,19 ^b	37,79±6,62 ^{ab}	39,68±6,47 ^a	0.03064
Pancréas							
Cholestérol (mg/g)	29,46±2,40 _a	29,76±1,73 ^a	29,72±3,03 ^a	30,46±1,20 ^a	32,55±1,43 ^a	30,18±2,20 ^a	0.1712
Triglycérides (mg/g)	68,68±15,1 _{1^b}	62,93±16,69 ^{ab}	54,38±20,79 ^{ab}	46,69±3,23 ^a	60,51±6,12 ^{ab}	58,14±9,91 ^{ab}	0.03752
Protéines (mg/g)	30,51±1,91 _a	30,55±3,61 ^a	33,53±4,74 ^a	28,68±2,24 ^a	30,93±6,63 ^a	29,22±5,38 ^a	0.379

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.4.7 Activités des lipases tissulaires

Les activités des lipases LPL et LHS tissulaires sont représentées dans la Figure 32 et le Tableau A10 en Annexes.

- Activité de l'enzyme LPL :

L'activité de la LPL hépatique, musculaire et adipocytaire est significativement diminuée chez le groupe diabétique D comparé au groupe témoin T. Le traitement par l'extrait de la parche de café entraîne une augmentation significative de son activité chez les groupes D100 et D250. Cette augmentation d'activité est observée également chez les groupes témoins gavés par l'extrait (T100) et (T250) par rapport aux témoins non gavés (T).

- Activité de l'enzyme LHS :

L'extrait de la parche de café n'affecte pas l'activité de la lipase hormono-sensible adipocytaire chez les différents groupes expérimentaux.

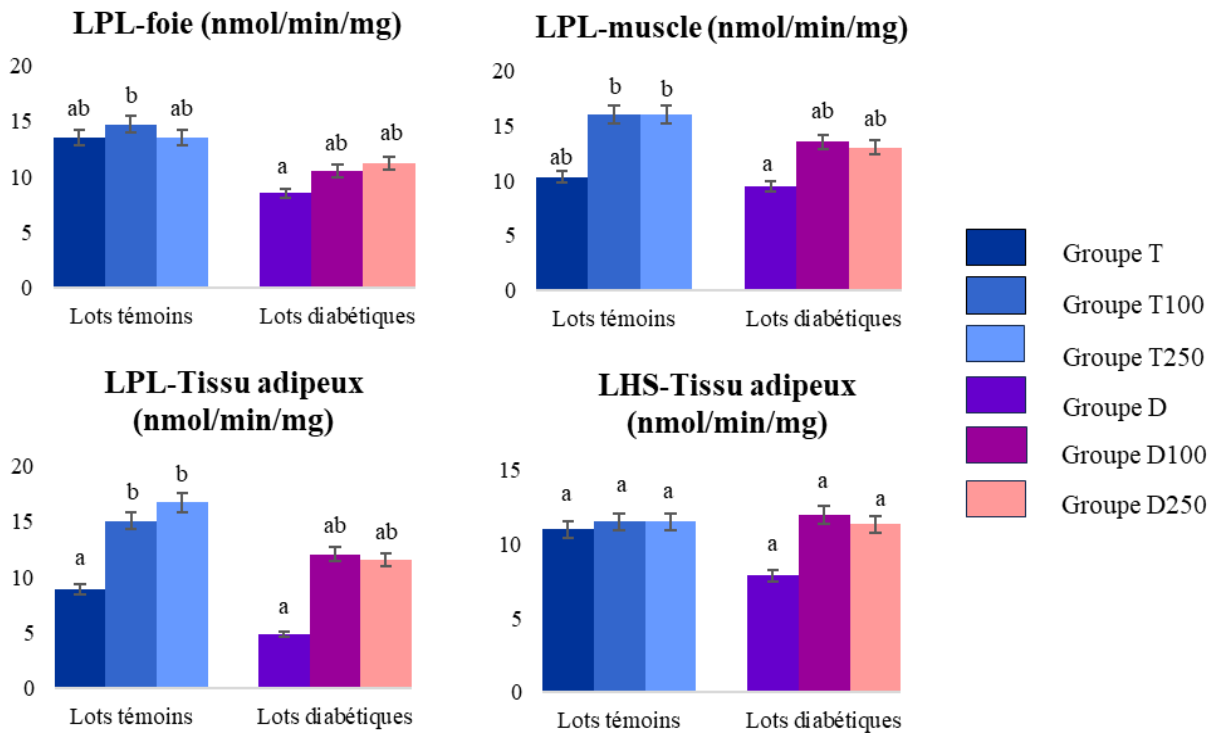


Figure 32 : Activités des lipases tissulaires chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.5 Evaluation des biomarqueurs du stress oxydatif

2.5.1 Biomarqueurs circulants du statut redox

Les marqueurs sériques et érythrocytaires du statut pro-oxydant/antioxydant des différents groupes expérimentaux sont mentionnés dans la Figure 33 et le Tableau A11 en Annexes.

Les taux de peroxynitrite chez les diabétiques non traités D sont significativement augmentés par rapport aux témoins T. Le traitement par l'extrait de la parche de café a induit une diminution significative des taux de peroxynitrite chez les groupes D100 et D250. Chez les groupes témoins, une diminution est également notée chez le groupe T250 par rapport au groupe témoin T.

Les diènes conjugués et le taux d'oxydation des lipoprotéines sont significativement élevés chez les rats diabétiques D comparativement aux témoins T. Le traitement par l'extrait de la parche de café a induit une réduction significative des diènes conjugués aussi bien chez les témoins T100 et T250 que chez les diabétiques D100 et D250. Le taux d'oxydation a également diminué suite au traitement chez les groupes T250, D100 et D250.

Les teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées (PCAR) sont significativement plus élevées chez les diabétiques non traités D par rapport aux témoins T. L'extrait de la parche de café entraîne une diminution significative du MDA et des PCAR chez les groupes diabétiques D100 et D250. Aucune différence significative n'est notée chez les groupes témoins T, T100 et T250.

L'activité de la paraoxonase sérique (PON) des rats diabétiques D est significativement diminuée par rapport aux rats témoins T. Suite au traitement, cette activité est augmentée aussi bien chez les groupes diabétiques D100 et D250 que chez les témoins T100 et T250.

Les taux érythrocytaires du GSH sont significativement réduits chez les rats diabétiques D comparés aux rats T. Le traitement par l'extrait de la parche de café induit une augmentation significative du GSH chez les groupes D100 et D250. Chez les groupes témoins (T, T100 et T250), aucune différence significative n'est observée.

L'activité érythrocytaire de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) est significativement faible chez le groupe des diabétiques D comparés aux témoins T. Après le traitement, on remarque une augmentation significative de cette activité chez les groupes diabétiques D100 et D250 et le groupe témoin traité T250 comparé au groupe témoin T.

L'activité de la catalase érythrocytaire chez le groupe des diabétiques D est significativement diminuée par rapport à celle du groupe T. Le traitement par l'extrait induit une augmentation de l'activité catalase chez les diabétiques D100 et D250. Chez les groupes des témoins, la dose de 100mg/kg induit une augmentation significative de la catalase érythrocytaire.

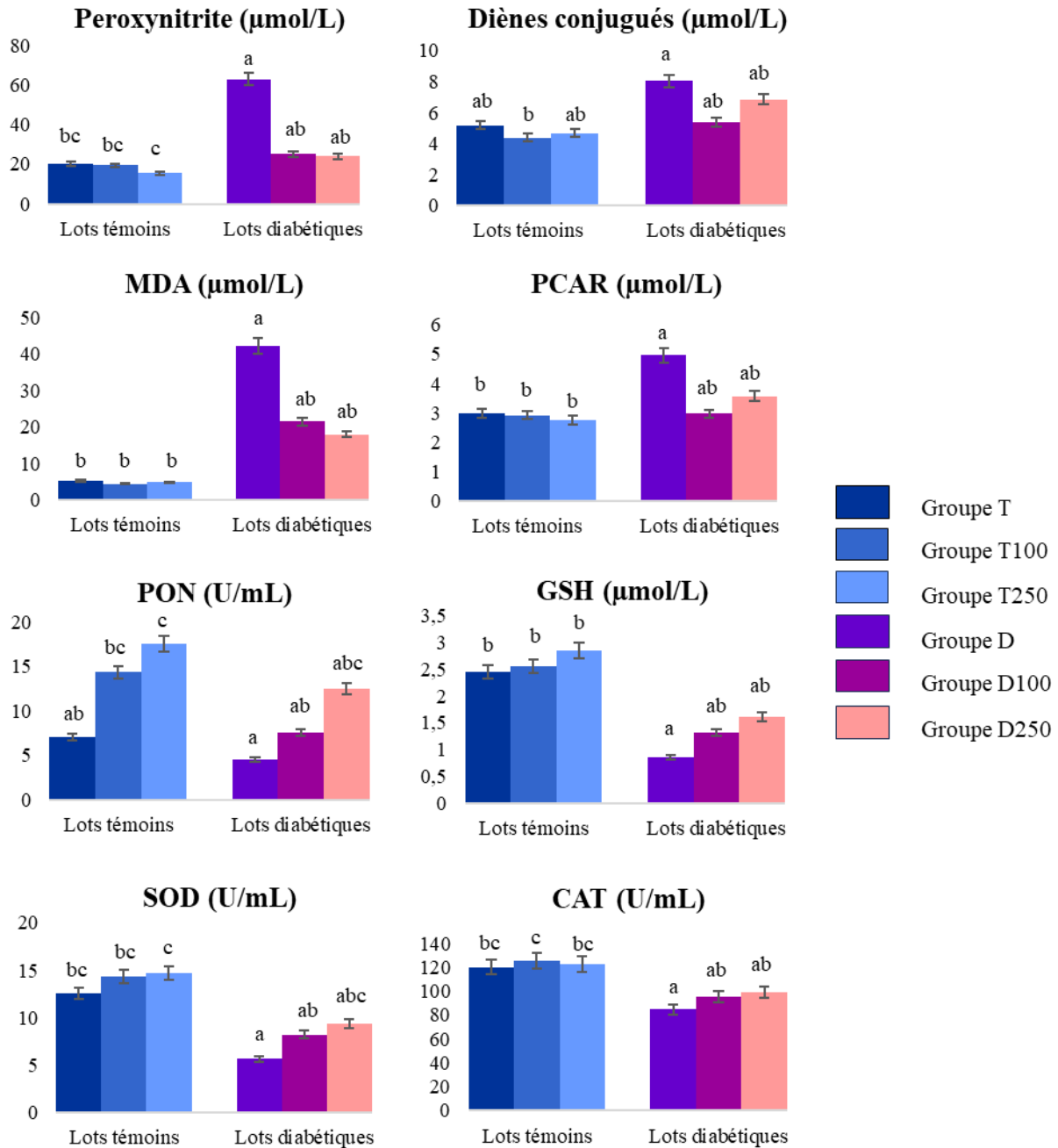


Figure 33 : Biomarqueurs circulants du statut redox chez les groupes expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

2.5.2 Biomarqueurs tissulaires du statut redox

Les marqueurs tissulaires du statut oxydant/antioxydant au niveau des différents organes (foie, muscle, tissu adipeux, reins et pancréas) sont mentionnés dans le Tableau 10.

- Au niveau du foie

Les teneurs hépatiques en MDA et en PCAR sont significativement augmentées chez le groupe diabétique D comparativement aux témoins T. Chez les groupes diabétiques traités D100 et D250, l'extrait de la parche de café induit une réduction significative du MDA et des PCAR. Chez les groupes témoins T100 et T250, seul le taux de MDA est diminué, alors qu'aucune différence significative n'est notée dans les taux des PCAR.

Les activités hépatiques de la SOD et de la CAT sont significativement faibles chez les diabétiques D comparés aux témoins T. Le traitement par l'extrait de la parche de café entraîne une augmentation significative de la SOD et la CAT hépatiques aussi bien chez les groupes diabétiques D100 et D250 que chez les témoins T250.

Les taux du GSH hépatique sont significativement bas chez le groupe diabétique D comparé aux témoins T. Une augmentation significative est constatée chez les témoins et les diabétiques traités à l'extrait T100, T250, D100 et D250 comparés aux groupes non traités.

- Au niveau du muscle

Au niveau du muscle, les teneurs en MDA et PCAR sont augmentées chez les rats diabétiques D par rapport aux rats témoins T. Le traitement à l'extrait de la parche de café induit une diminution significative du MDA musculaire chez les groupes diabétiques et témoins traités. Cet effet est plus marqué chez les groupes traités par la dose de 250mg/kg (T250 et D250). Une diminution des teneurs de PCAR est également observée chez les groupes traités, notamment les diabétiques D100 et D250 et les témoins T250.

Les activités musculaires de la catalase et la SOD sont significativement diminuées chez les rats du groupe D comparés aux rats T. Pour la SOD, l'extrait induit une restauration de cette activité chez tous les lots traités (T100, T250, D100 et D250). Une augmentation de l'activité de la catalase musculaire est observée également chez les diabétiques D100 et D250 ainsi que les témoins T100. Ces groupes présentent des teneurs similaires en catalase.

Le GSH musculaire est significativement plus bas chez le groupe diabétique D comparé aux témoins T. Suite au traitement, les niveaux du GSH ont augmenté significativement aussi bien chez les témoins (T100 et T250) que chez les diabétiques (D100 et D250).

- Au niveau du tissu adipeux

Les niveaux du MDA et des PCAR adipocytaires sont significativement augmentés chez le groupe diabétique D comparativement aux témoins T. Le traitement à l'extrait provoque une diminution significative des taux du MDA chez tous les lots traités (T100, T250, D100 et D250). Une diminution des PCAR est également notée chez les groupes diabétiques (D100 et D250). Cependant, le traitement n'influence pas les taux des protéines carbonylées adipocytaires chez les groupes témoins.

L'activité de la catalase au niveau du tissu adipeux est significativement diminuée chez les diabétiques D comparés aux témoins T. Le traitement induit une augmentation de cette activité chez les groupes T250, D100 et D250.

Les niveaux du GSH adipocytaire chez les diabétiques D sont significativement diminués comparés aux T. Une augmentation significative est notée chez les diabétiques traités et les témoins traités par la dose de 250mg/kg. Il est à noter que les niveaux du GSH sont similaires chez les groupes T250 et D250.

L'activité adipocytaire n'est pas influencée par le traitement. Aucune différence significative n'est observée chez les groupes expérimentaux.

- Au niveau des reins

Les niveaux du MDA et PCAR au niveau des reins sont significativement augmentés chez les diabétiques D comparés aux témoins T. Le traitement à l'extrait de la parche induit une réduction significative du MDA et des PCAR chez les groupes diabétiques traités (D100 et D250). Aucune différence significative n'est observée chez les témoins gavés (T100 et T250). Les activités de la SOD et de la catalase rénales sont significativement faibles chez les diabétiques D comparativement aux témoins T. Le traitement à l'extrait de la parche de café a restauré les niveaux de la SOD chez les groupes témoins et diabétiques traités. L'activité de la SOD est similaire chez les groupes T100, T250 et D250. L'extrait a induit une augmentation significative de l'activité catalase chez les diabétiques D100 et D250 ainsi que les témoins T250.

Les niveaux du glutathion sont significativement réduits chez les diabétiques D comparés aux témoins. Suite au traitement, une augmentation significative est observée chez tous les groupes expérimentaux.

- Au niveau du pancréas

Le MDA et les protéines carbonylées pancréatiques sont significativement augmentés chez le groupe D comparés au groupe T. Une diminution significative du MDA et des PCAR est notée chez les groupes diabétiques traités par les deux doses de l'extrait. Chez les groupes

témoins T100 et T250, le traitement provoque une diminution du MDA mais n'affecte pas les niveaux des PCAR.

L'activité pancréatique de la catalase est significativement réduite chez les diabétiques non traités (D) comparés aux témoins (T). Suite au traitement à l'extrait de la parche, une augmentation significative de la CAT est observée chez les groupes T100, T250, D100 et D250.

Les niveaux du GSH sont significativement diminués chez le groupe D comparé au groupe T. L'extrait de la parche de café induit une augmentation significative du GSH pancréatique chez tous les groupes témoins et diabétiques traités.

Concernant l'activité de la SOD, aucune différence significative n'est observée chez les groupes expérimentaux. Le traitement n'affecte pas son activité au niveau du pancréas.

Tableau 10 : Biomarqueurs tissulaires du statut redox chez les groupes expérimentaux.

Paramètres/lots	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
Foie							
MDA (µmol/g)	2,93±0,34 ^{ab}	2,61±0,37 ^b	2,67±0,28 ^b	10,24±2,15 ^a	3,64±0,81 ^{ab}	3,15±0,70 ^{ab}	0.001057
PCAR (µmol/g)	8,02±1,14 ^b	7,44±1,56 ^b	7,59±1,10 ^b	17,17±1,27 ^a	11,33±1,17 ^{ab}	11,01±1,74 ^{ab}	0,000038
SOD (U/g)	6,68±1,16 ^{ab}	7,06±1,47 ^{ab}	7,52±0,38 ^b	4,98±0,79 ^a	5,98±0,67 ^{ab}	5,83±0,96 ^{ab}	0.007111
CAT(U/g)	44,45±7,11 ^{bc}	46,28±7,17 ^{bc}	46,55±7,45 ^c	20,81±3,43 ^a	28,27±2,17 ^{abc}	25,53±3,60 ^{ab}	0,000024
GSH (µmol/g)	3,31±0,26 ^{ac}	3,78±0,11 ^{bc}	4,19±0,37 ^b	1,67±0,38 ^a	3,63±0,20 ^{abc}	3,57±0,18 ^{abc}	0,000062
Muscle							
MDA (µmol/g)	1,93±0,29 ^{abc}	1,45±0,48 ^{bc}	1,20±0,39 ^c	3,16±0,56 ^a	2,52±0,43 ^{ab}	1,99±0,84 ^{abc}	0.000383
PCAR (µmol/g)	8,25±1,23 ^{ab}	8,15±0,77 ^{ab}	6,48±1,90 ^a	13,17±1,40 ^b	8,95±1,03 ^{ab}	5,61±1,11 ^a	0.000151
SOD (U/g)	5,63±0,85 ^{ab}	6,10±0,43 ^b	6,97±1,17 ^b	3,57±0,76 ^a	6,07±1,69 ^{ab}	6,18±2,16 ^{ab}	0.004642
CAT (U/g)	28,49±2,24 ^b	27,11±3,27 ^{ab}	29,94±2,27 ^b	18,88±3,95 ^a	25,20±4,84 ^{ab}	27,38±3,41 ^{ab}	0.003274
GSH (µmol/g)	1,85±0,28 ^{bc}	2,09±0,13 ^a	2,67±0,30 ^a	1,39±0,32 ^c	2,09±0,11 ^{abc}	2,43±0,23 ^{ab}	0,000061

Tissu adipeux							
MDA (µmol/g)	1,58±0,36 ^{ab}	1,35±0,29 ^b	1,08±0,28 ^b	3,63±0,40 ^a	1,89±0,76 ^{ab}	2,07±0,56 ^{ab}	0.000212
PCAR (µmol/g)	2,12±0,29 ^b	2,13±0,15 ^b	1,98±0,15 ^b	3,88±0,50 ^a	2,49±0,29 ^{ab}	2,15±0,35 ^{ab}	0.000792
SOD (U/g)	6,32±2,13 ^a	7,05±2,59 ^a	7,44±1,93 ^a	5,57±1,36 ^a	6,72±0,89 ^a	6,28±0,30 ^a	0.444
CAT (U/g)	27,93±3,09 ^{bc}	28,89±3,73 ^{bc}	31,04±4,32 ^c	14,50±4,06 ^a	20,33±3,07 ^{ab}	23,06±3,02 ^{abc}	0,000073
GSH (µmol/g)	1,74±0,11 ^{ab}	1,79±0,12 ^{ab}	2,30±0,16 ^a	0,93±0,24 ^b	1,83±0,07 ^{ab}	2,30±0,13 ^a	0,000016
Reins							
MDA (µmol/g)	1,95±0,94 ^b	1,79±0,40 ^b	1,72±0,35 ^b	6,66±1,30 ^a	2,52±0,63 ^{ab}	2,77±1,24 ^{ab}	0.001652
PCAR (µmol/g)	2,15±0,82 ^b	2,35±0,50 ^b	2,31±0,28 ^b	4,50±0,47 ^a	2,65±0,74 ^{ab}	2,49±0,59 ^{ab}	0.009419
SOD (U/g)	5,91±0,86 ^{ab}	6,77±0,17 ^a	8,36±1,94 ^a	3,81±0,62 ^b	6,65±0,79 ^{ab}	7,67±1,95 ^a	0.001332
CAT (U/g)	25,70±2,27 ^{bc}	26,09±1,33 ^{bc}	31,00±1,65 ^c	12,57±2,23 ^a	22,58±2,12 ^{ab}	22,97±1,70 ^{ab}	0,000026
GSH (µmol/g)	1,03±0,20 ^{ab}	1,23±0,06 ^b	1,26±0,11 ^b	0,59±0,06 ^a	0,90±0,37 ^{ab}	1,09±0,17 ^{ab}	0.000302
Pancréas							
MDA (µmol/g)	1,87±0,31 ^{ab}	1,62±0,37 ^b	1,21±0,50 ^b	6,38±1,87 ^a	2,14±0,82 ^{ab}	2,03±0,67 ^{ab}	0.001441
PCAR (µmol/g)	0,92±0,39 ^b	0,92±0,50 ^b	1,05±0,26 ^b	2,52±0,22 ^a	2,04±0,13 ^{ab}	2,06±0,33 ^{ab}	0,000003
SOD (U/g)	5,26±0,73 ^a	5,53±0,38 ^a	5,56±0,71 ^a	4,23±0,86 ^a	5,61±0,93 ^a	5,76±2,05 ^a	0.1582
CAT (U/g)	27,03±1,93 ^{ab}	28,72±1,43 ^b	28,84±2,29 ^b	18,87±3,14 ^a	26,03±4,10 ^{ab}	25,54±3,52 ^{ab}	0.004126
GSH (µmol/g)	1,40±0,15 ^{ac}	1,63±0,13 ^{bc}	1,94±0,11 ^b	1,20±0,07 ^a	1,58±0,10 ^{abc}	1,57±0,09 ^{abc}	0,000056

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

2.6 Etude histopathologique

2.6.1. Histologie du pancréas chez les groupes expérimentaux

Les coupes histologiques du pancréas chez les groupes T et D sont représentées dans la Figure 34. L'histologie du pancréas chez le groupe témoin T révèle un aspect normal montrant des îlots de Langerhans normaux de contours réguliers avec des cellules β arrondis pâles et ovoïdes au centre, le tout incorporées dans la partie exocrine du pancréas. L'histologie du pancréas chez le groupe diabétique D révèle un aspect rétréci des îlots de Langerhans avec un contour irrégulier et des signes de dégénérescence et de nécrose. La plupart des cellules β sont ovoïdes peux dense, dans le tout est incorporées dans la partie exocrine du pancréas.

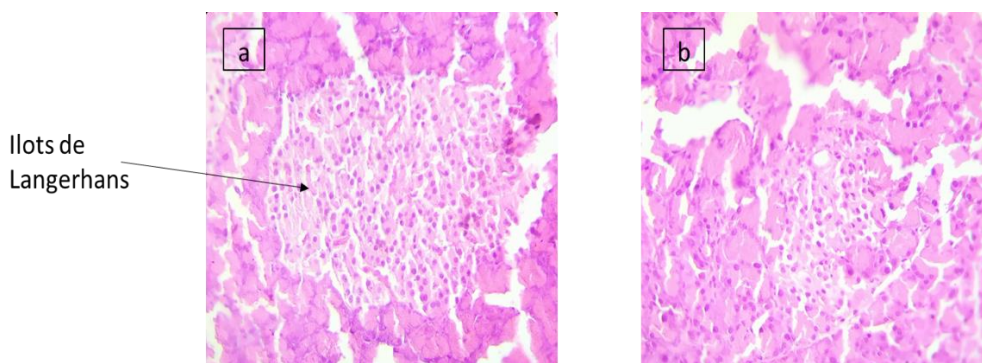


Figure 34 : Coupes histologiques du pancréas chez les groupes expérimentaux (G x 40)

a : Coupe histologique du foie d'un rat témoin (groupe T) ; *b :* Coupe histologique du foie d'un rat diabétique non traité (groupe D)

2.6.2. Histologie du foie chez les groupes expérimentaux

Les coupes histologiques du foie chez les différents groupes expérimentaux sont représentées dans la Figure 35. L'examen histologique du foie chez le groupe témoin T révèle un aspect normal du parenchyme hépatique sans particularité. En revanche, chez le groupe diabétique D, une désorganisation marquée de l'architecture trabéculaire des hépatocytes avec dilatation des sinus hépatiques autour de la veine centro-lobulaire est observée. De plus, des hépatocytes binucléés sont aussi présents avec un nucléoplasme plus ou moins clair présentant un ou deux nucléoles. Chez les groupes diabétiques traités D100 et D250, la dilatation des sinus hépatiques autour de la veine centro-lobulaire est rétablie. Le traitement a atténué également la désorganisation de l'architecture trabéculaire des hépatocytes. Cependant, quelques hépatocytes binucléés persistent.

2.6.3. Histologie des reins chez les groupes expérimentaux

Les coupes histologiques des reins chez les différents groupes expérimentaux sont représentées dans la Figure 36. L'examen histologique du rein chez le groupe témoin T a montré un aspect normal du parenchyme rénal ; glomérulaire et tubulaire. Les tubules étaient en grande partie intacts sans présence d'infiltrats mononucléaires dans l'interstitium. En revanche chez le groupe diabétique D, une dilatation notable des espaces capsulaires (capsules de Bowman) était évidente, témoignant de la pathologie. Après traitement avec l'extrait chez les groupes D100 et D250, une légère dilatation des capsules de Bowman a été observée dans des régions spécifiques, tandis que la densité et le nombre total de capsules sont restés intacts.

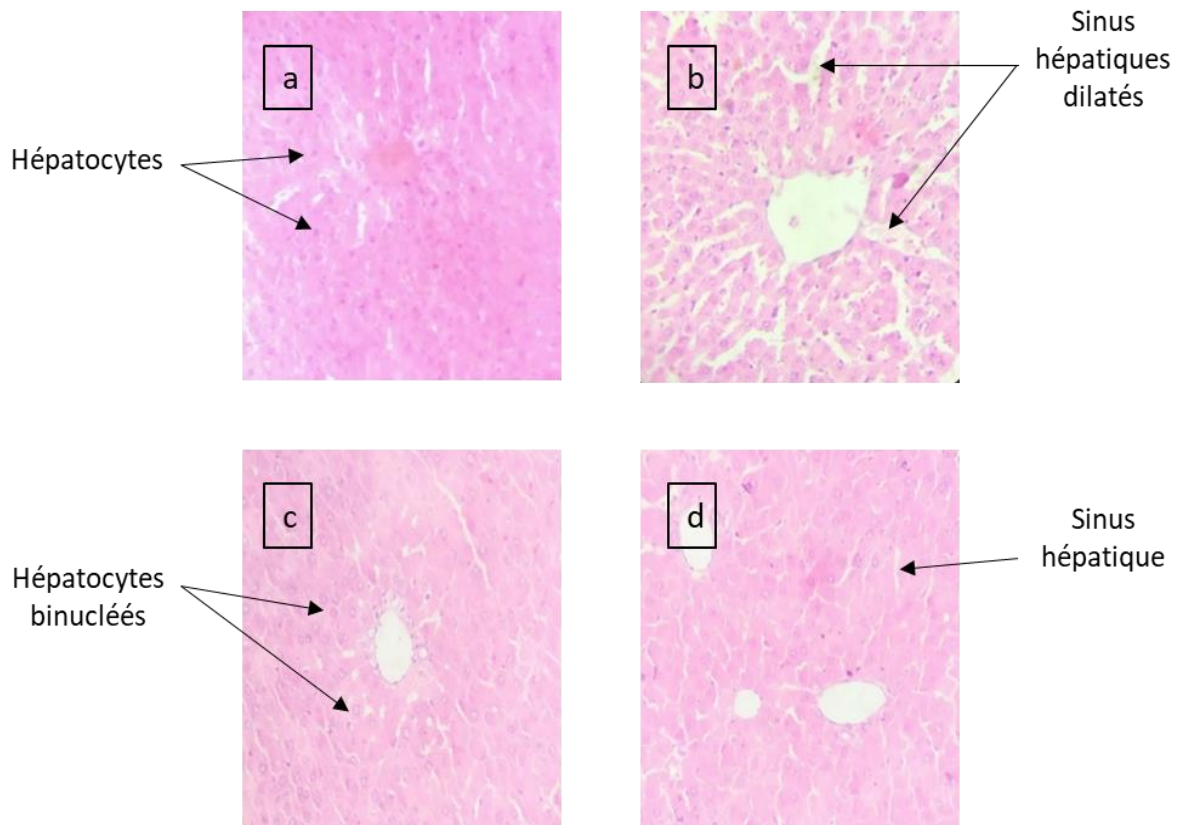


Figure 35 : Coupes histologiques du foie chez les groupes expérimentaux (G x 40)

a : Coupe histologique du foie d'un rat témoin (groupe T) ; *b* : Coupe histologique du foie d'un rat diabétique non traité (groupe D) ; *c* : Coupe histologique du foie d'un rat diabétique traité par la dose de 100 mg/kg de l'extrait (groupe D100) ; *d* : Coupe histologique du foie d'un rat diabétique traité par la dose de 250 mg/kg de l'extrait (groupe D250).

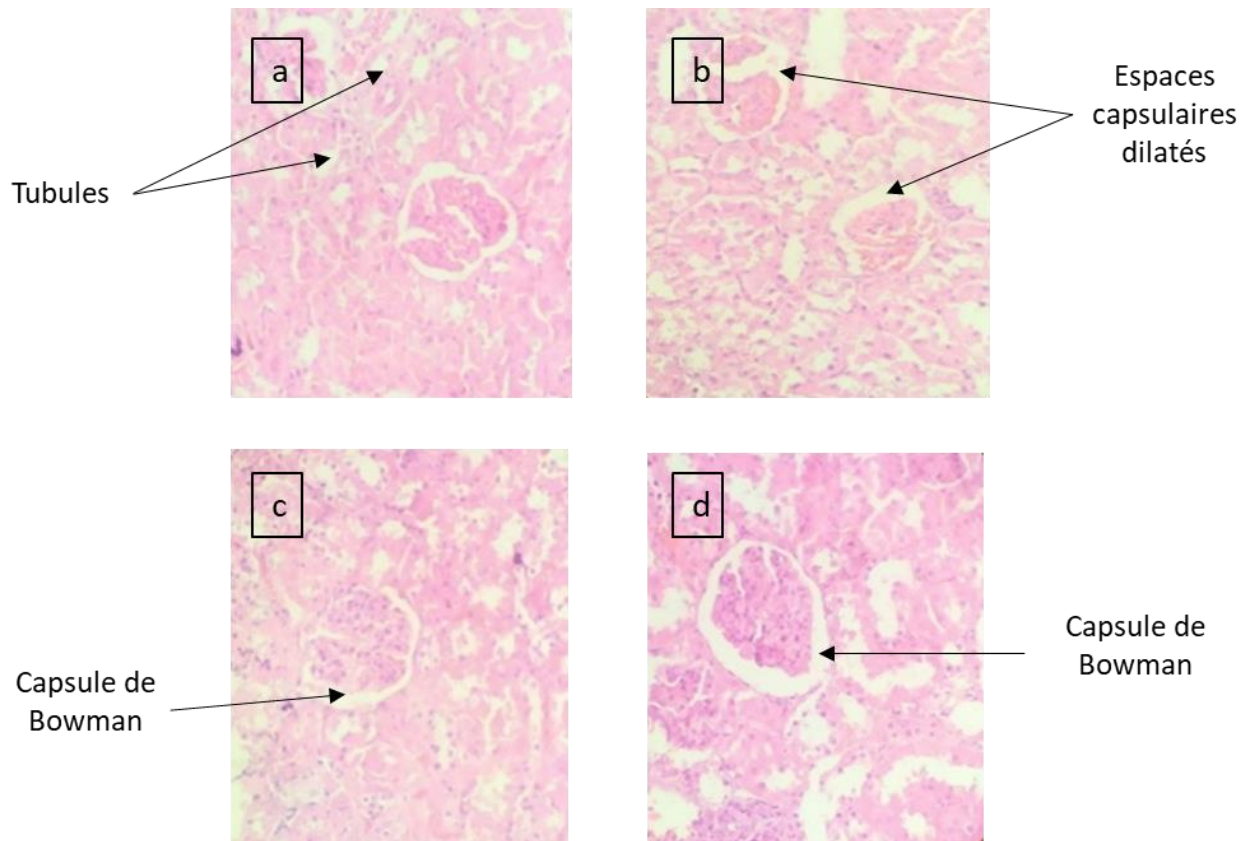


Figure 36 : Coupes histologiques du rein chez les groupes expérimentaux (G x 40)

a : Coupe histologique du rein d'un rat témoin (groupe T) ; *b* : Coupe histologique du rein d'un rat diabétique non traité (groupe D) ; *c* : Coupe histologique du rein d'un rat diabétique traité par la dose de 100 mg/kg de l'extrait (groupe D100) ; *d* : Coupe histologique du rein d'un rat diabétique traité par la dose de 250 mg/kg de l'extrait (groupe D250).

Discussion

Les dernières années ont connu un intérêt croissant pour l'utilisation des sous-produits du café dans des applications à valeur ajoutée. Cela a été motivé par des préoccupations environnementales et aussi en raison de leur richesse en métabolites secondaires notamment les composés phénoliques aux propriétés biologiques remarquables (**Conde et Mussato, 2016**). Les polyphénols et les flavonoïdes d'origine naturelle ont un rôle préventif contre plusieurs maladies et présentent diverses activités biologiques et pharmaceutiques, en particulier des propriétés antioxydantes et antidiabétiques (**Del Castillo et al., 2016**). À cet égard, les composés phénoliques, consommés dans le cadre de l'alimentation, pourraient être considérés comme une stratégie nutritionnelle préventive pour diminuer la prévalence des maladies chroniques (**Iriondo-De hond et al., 2017**).

L'extraction des composés bioactifs à partir de sources naturelles est une étape cruciale, fortement influencée par le choix du solvant (**Costa et al., 2014**). L'éthanol et l'eau sont considérés comme les solvants les plus efficaces pour extraire les composés phénoliques de la parche de café (**Iriondo-DeHond et al., 2020**). Afin de récupérer le maximum de composés bioactifs de la parche de café, l'éthanol a été choisi comme solvant pour ses propriétés d'extraction supérieures et sa nature non toxique, et une technique d'extraction émergente a été utilisée (EAU).

Un facteur essentiel dans la détermination de l'activité biologique d'un échantillon est sa teneur en composés phénoliques et leur activité antioxydante. Les méthodes colorimétriques de Folin-Ciocalteu et de chlorure d'aluminium ont été utilisées pour déterminer le contenu phénolique total et le contenu flavonoïque total de l'extrait de la parche de café. Les résultats ont montré des taux de 47,57 mg EAG/g et 12,05 mg EC/g, respectivement de polyphénols totaux et de flavonoïdes. Ces quantités se sont révélées plus élevées que celles rapportées dans des études précédentes ayant utilisé d'autres méthodes d'extraction, telles que l'extraction solide-liquide conventionnelle (**Ballestros et al., 2014**), l'extraction assistée par champ électrique pulsé (**Barbosa-Pereira et al., 2018**), et le prétraitement hydrothermal (**Conde et Mussato, 2016**). L'utilisation de l'extraction assistée aux ultrasons a démontré une récupération nettement supérieure des composés phénoliques par rapport aux techniques traditionnelles d'extraction (**Wen et al., 2019**).

Les effets biologiques des composés phénoliques ont suscité un intérêt croissant dans de nombreuses études récentes, en raison de leur potentiel bénéfique pour la santé humaine (**Shahidi et Ambigaipalan, 2015**). Ces avantages sont principalement liés à la fois à leurs actions antioxydantes directes et indirectes. Les polyphénols peuvent non seulement céder des

électrons aux espèces oxydantes, neutraliser les radicaux libres et chélater les ions métalliques, mais aussi atténuer indirectement la production d'espèces réactives de l'oxygène en améliorant l'activité des enzymes antioxydantes ou en inhibant les enzymes qui induisent des effets pro-oxydants (**Ballard et Maróstica, 2018**). Les flavonoïdes présentent plusieurs propriétés, mais celle liée à leur capacité à neutraliser les radicaux libres et à agir comme des antioxydants est sans aucun doute la plus pertinente. Au sein des classes de flavonoïdes, la capacité antioxydante varie en fonction du type de groupe fonctionnel et de son arrangement autour de la structure nucléaire (**Kaleem et Ahmad, 2018**).

De nombreux auteurs établissent un lien entre diverses caractéristiques biologiques des plantes et leurs métabolites secondaires, en particulier les composés phénoliques. En raison de cela, la divulgation de telles substances a évolué en une étape initiale essentielle vers une utilisation idéale (**Ed-Dahmani et al., 2024**). Dans la présente étude, les tests DPPH et FRAP ont été réalisés afin d'évaluer la capacité antioxydante de l'extrait de la parche de café. Il est important d'utiliser des tests impliquant différents mécanismes d'action pour prendre en compte la composition des extraits, qui agissent à travers divers mécanismes tels que la prévention de l'initiation des chaînes, la liaison des catalyseurs ioniques de métaux de transition, la décomposition des peroxydes, la prévention de l'abstraction continue d'hydrogène, la capacité réductrice et la capture de radicaux (**Gali et al., 2018**). L'activité antioxydante de l'extrait par le test de DPPH a été évaluée avec des valeurs de 199,5 µg/mL et 281,25 µg/mL pour la CI50 et la CE50 respectivement pour les tests DPPH et FRAP. Bien que ces résultats soient inférieurs à celles de l'acide ascorbique, elles restent comparables aux études antérieures qui ont démontré le potentiel des extraits de la parche de café à piéger les radicaux DPPH et réduire les ions ferreux (**Ballestros et al., 2014 ; Costa et al., 2014 ; Nzekoue et al., 2020 ; Wen et al., 2019**).

Les composés phénoliques et les flavonoïdes présentent une corrélation linéaire avec les potentiels de piégeage des radicaux libres et la chélation des ions métalliques (**Withouck et al. 2019**). Les composés phénoliques bioactifs exercent leurs effets antioxydants en neutralisant directement les radicaux libres et en générant ainsi des espèces radicalaires moins réactives ou en interrompant la réaction d'oxydation en chaîne (**Venkatesan et al., 2019**). Les effets de capture de radicaux DPPH et le pouvoir réducteur de l'extrait de la parche de café suggèrent sa capacité à agir en tant que donneur d'électrons, empêchant ainsi les dommages oxydatifs. Dans cette étude, une relation positive a été constatée entre les teneurs en composés phénoliques et l'activité antioxydante de l'extrait de la parche de café. Les résultats obtenus

sont en bon accord avec les données de la littérature où les auteurs ont confirmé la corrélation entre l'activité antioxydante et le contenu en composés phénoliques (**Boudjou et al., 2013**).

L'analyse de l'extrait de la parche de café par HPLC rapporte la présence de 23 composés, dont 10 ont été identifiés sur la base de leurs temps de rétention (TR) correspondant aux standards. La caféine représente le pic majeur. Le deuxième composant majoritaire est l'acide chlorogénique. D'autres acides phénoliques sont également présents comme l'acide gallique, l'acide caféique, l'acide trans-cinnamique, l'acide p-coumarique, et l'acide vanillique. L'extrait contient également des flavonoïdes tels que la catéchine, l'épicatéchine et la quercétine. Ces résultats fournissent des preuves que l'extrait de la parche de café est riche en molécules bioactives, ce qui est cohérent avec des recherches précédentes (**Nzekoue et al., 2020 ; Zengin et al., 2020**). Les activités biologiques de l'extrait dépendent fortement de sa teneur en molécules bioactives.

Jusqu'à présent, aucune investigation n'a été réalisée concernant l'isolement et l'identification des composés bioactifs présents dans la parche de café. Dans cette étude, nous avons entrepris une séparation par chromatographie sur colonne afin d'identifier et de quantifier les molécules bioactives responsables des activités biologiques de la parche de café. Cette approche méthodologique offre la possibilité de révéler des informations détaillées sur les phytoconstituants contenus dans ce sous-produit.

La séparation du brut réactionnel a résulté en l'obtention de six composés purs, présentant un profil chromatographique en couche mince (CCM) se manifestant sous forme d'une seule tache. Toutefois, il est important de mentionner qu'en raison de l'indisponibilité de la spectrométrie de masse, l'identification précise de ces molécules n'a pas été réalisée. En outre, les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) n'ont pas fourni suffisamment d'informations pour déterminer leur structure avec certitude.

La complexité inhérente à la pathogenèse du diabète sucré ainsi que la persistance des complications qui lui sont associées ont suscité un intérêt croissant pour la recherche de thérapies efficaces allant au-delà des agents antidiabétiques conventionnels. La quête de traitements efficaces pour le diabète et ses complications est devenue une priorité urgente (**Boye et al., 2020**). Les sous-produits du café représentent des sources durables de composés bioactifs possédant des propriétés bénéfiques pour la santé (**Iriondo-DeHond et al., 2020**). Des études *in vitro* suggèrent que les composés bioactifs présents dans l'extrait de la parche de café interviennent dans plusieurs voies impliquées dans la pathogenèse du diabète, ce qui

contribue à réduire les complications de cette maladie (**Del Castillo et al., 2016**). Afin de tester les effets antidiabétiques *in vivo* de l'extrait de la parche de café et de comprendre pleinement son interaction avec les différents systèmes corporels, cette étude a été menée sur un modèle animal, des rats mâles de souche Wistar. Le diabète expérimental a été induit par la streptozotocine.

L'hyperglycémie induite par la streptozotocine (STZ) est une approche expérimentale couramment utilisée dans l'étude du diabète sucré en raison de la capacité de la STZ à cibler sélectivement et à détruire les cellules β des îlots pancréatiques de Langerhans responsables de la production d'insuline (**Furman, 2021**). L'administration de la streptozotocine (STZ) aux rats a provoqué une perte de poids notable, une polyphagie, une polydipsie et une polyurie. Sur le plan biologique, cette intervention a induit une hyperglycémie significative, accompagnée d'une diminution des taux d'insuline et d'une augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Ces résultats caractérisent les traits classiques du diabète sucré.

La masse corporelle est une mesure fiable pour évaluer l'homéostasie métabolique et la bonne santé. Les différences de poids corporel entre les groupes avant l'induction du diabète n'étaient pas significatives. La réduction de la masse corporelle observée chez les rats diabétiques peut être attribuée à une déficience en insuline, entraînant le catabolisme des protéines et des lipides (**Gad-Elkareem et al., 2019**). L'extrait de la parche de café a eu un impact positif sur la masse corporelle et a rétabli l'équilibre entre le catabolisme et l'anabolisme, potentiellement en facilitant la décomposition des réserves de graisses alternatives et des protéines tissulaires, générant ainsi de l'énergie pour compenser la baisse de la masse corporelle. Ce mécanisme aide à réguler l'état hyperglycémique et la consommation d'énergie chez les rats diabétiques. **Martinez-Saez et al. (2014)** ont rapporté que l'extrait de parche de café présente un potentiel intéressant pour la régulation du poids corporel et la prévention du diabète. Ils ont également décrit une nouvelle boisson antioxydante à base de parche de café, mettant en avant ses effets physiologiques positifs dus aux concentrations actives et à la bioaccessibilité de la caféine et de l'acide chlorogénique. Nos résultats sont en accord avec des données de littérature (**de Oliveira Carvalho et al., 2016 ; Punithavathi et al., 2011 ; Karle et al., 2022**).

La polyphagie, la polydipsie et la polyurie sont des signes et symptômes métaboliques bien établis du diabète sucré. Cette étude a révélé une augmentation de l'apport alimentaire, de la production d'urine et de la consommation hydrique dans le groupe diabétique D. De plus, des améliorations de l'apport alimentaire, de la soif et de la production d'urine ont été observées chez les groupes sous traitement par rapport au groupe D. Ces résultats sont cohérents avec

des recherches antérieures (**Chutia et al., 2022 ; Kaikini et al., 2020 ; Miaffo et al., 2021**). Dans le diabète sucré, l'homéostasie glucidique est généralement altérée, ce qui entraîne une hyperglycémie et ses symptômes associés de polyphagie, polydipsie et polyurie. Les interventions thérapeutiques visent généralement à rétablir le contrôle de la glycémie, ce qui contribue à atténuer l'hyperglycémie (**Nna et al., 2018**). Dans cette étude, l'extrait de parche de café a réduit les trois symptômes classiques du diabète sucré (polyphagie, polydipsie et polyurie), qui ont été surveillés de manière hebdomadaire pendant toute la durée de l'expérimentation. Cette amélioration peut être attribuée à la baisse de la glycémie observée chez les rats traités.

La streptozotocine (STZ) est l'un des principaux agents diabétogènes qui présentent une toxicité spécifique aux cellules β -pancréatiques principalement par alkylation de l'ADN et génération de radicaux libres. Ces événements cellulaires entraînent la nécrose des cellules β pancréatiques suivie d'une diminution de la sécrétion et de l'action de l'insuline ainsi que d'un épisode d'hyperglycémie. Dans cette optique, la restauration des cellules β altérées ainsi que la protection du pancréas, est indispensable pour un traitement efficace du diabète (**Boye et al., 2020**). L'administration de la STZ aux rats a montré une augmentation des taux de glycémie et d'hémoglobine glyquée ainsi qu'une diminution des taux d'insuline chez le groupe D par rapport aux témoins. L'effet anti-hyperglycémique de l'extrait chez les rats traités a été indiqué par une amélioration des taux de glycémie, d'insuline et d'HbA1c. Ces résultats sont conformes à des études antérieures (**Babaiedarzi et al., 2022 ; Chutia et al., 2022 ; Guglielmetti et al., 2019**). Sur la base de ces résultats, il a été observé que l'extrait de la parche de café présentait un effet dose-dépendant dans la récupération des cellules β pancréatiques altérées, conduisant par la suite à la restauration de la sécrétion d'insuline. Ces effets ont abouti à une réduction de l'hyperglycémie chez les rats traités.

Le taux de glucose sanguin à jeun est un indicateur vital de l'état du diabète. L'extrait de la parche de café semble contribuer à la régulation de la glycémie par le biais de mécanismes d'action complémentaires, y compris des interactions avec les transporteurs intestinaux de sucres, les hormones et les voies de signalisation qui affectent le métabolisme du glucose, en particulier l'AMPK (**Andrade et al., 2020**). Les composés bioactifs de l'extrait de la parche de café peuvent avoir le potentiel d'améliorer la capture et la tolérance du glucose, de modifier la sensibilité à l'insuline et d'influencer la sécrétion d'insuline (**Babaiedarzi et al., 2022**). En effet, la caféine et l'acide chlorogénique présents dans la parche de café et leurs métabolites ont démontré un effet cytoprotecteur contre le risque de diabète dans les tissus pancréatiques,

augmentant ainsi la sensibilité et la sécrétion d'insuline (**Del Castillo et al., 2014**). De plus, **Peixoto et al. (2022)** ont lié l'effet antidiabétique de l'extrait de la parche de café à des inhibitions significatives de la capture du [1,2-3H(N)]-désoxy-D-glucose et du 14C-D-fructose, résultant principalement d'une diminution de l'expression des gènes du transporteur de glucose 2 (GLUT2) et du transporteur de glucose sodium-dépendant 1 (SGLT1). L'augmentation observée de la sécrétion d'insuline chez les rats traités peut être attribuée à la stimulation de la régénération des îlots de Langerhans, probablement due à la présence de substances similaires à l'insuline dans l'extrait de la parche de café.

Dans le diabète sucré, une variété de protéines subit une glycation non enzymatique, ce qui pourrait être la cause des complications à long terme de cette maladie. L'hémoglobine glycosylée est la mesure des niveaux moyens de glucose dans le sang au cours des 6 à 8 semaines précédentes, durant la durée de vie des globules rouges. Il a été démontré qu'elle est un paramètre important du contrôle glycémique chez les patients diabétiques (**Punithavathi et al., 2011**). L'objectif particulier de la maîtrise glycémique est d'atteindre une plage normale d'HbA1c, car le fait de maintenir une bonne maîtrise glycémique est crucial pour réduire le risque de complications microvasculaires du diabète à long terme (**Currie et al., 2010**). Les taux élevés d'hémoglobine glyquée observés dans cette étude indiquent un diabète sucré. Des améliorations des niveaux d'HbA1c ont été notées chez les rats traités par rapport aux diabétiques non traités (D). Cet effet révèle la propriété anti-glycosylante de l'extrait de la parche de café. Ceci peut être dû à l'inhibition de la sécrétion et de l'activité des enzymes hydrolytiques telles que l' α -glycosidase, entraînant une libération ralentie du glucose (**Del Castillo et al., 2014**). De plus, il est plausible que l'extrait de la parche de café facilite l'érythropoïèse tout en favorisant l'apoptose des globules rouges âgés contenant des niveaux plus élevés d'HbA1c que leurs homologues plus jeunes, ce qui contribue à réduire la concentration d'hémoglobine glyquée (**Boye et al., 2020**).

La dyslipidémie émerge comme un facteur de risque important de maladie cardiovasculaire dans le diabète sucré. Le métabolisme des lipides est principalement coordonné par le foie, qui métabolise activement les acides gras comme source d'énergie et produit continuellement des particules de cholestérol à très faible densité (VLDL) pour fournir un approvisionnement constant en acides gras aux tissus périphériques (**Alves-Bezerra et Cohen, 2018**). Le profil lipidique du groupe D était significativement altéré par rapport au groupe témoin. Une diminution marquée du HDL, ainsi qu'une augmentation du CT, des TG et du LDL ont été observées. Le traitement à l'extrait de la parche a rétabli la baisse du HDL dans la plage

normale et a réduit les niveaux du CT, des TG et du LDL d'une manière dose-dépendante. Ces données sont en accord avec plusieurs rapports précédents (**Chandramohan et Pari, 2021 ; Miaffo et al., 2021 ; Olatunji et al., 2021 ; Srivastava et al., 2020**).

L'hypercholestérolémie est la principale anomalie lipidique observée dans le diabète sucré. Les niveaux de cholestérol étaient augmentés dans le groupe D en raison de l'augmentation de la cholestérogénèse, de l'absorption du cholestérol altérée et du processus de lipolyse accru. De plus, la déficience en insuline entraîne une augmentation du flux d'acides gras vers le foie, ce qui augmente la production de cholestérol (**Chandramohan et Pari, 2021**). Les résultats de cette étude montrent que l'extrait de la parche de café a réduit l'hypercholestérolémie chez les rats traités, ce qui pourrait être dû à son effet anti-hyperlipidémique via une sécrétion accrue d'insuline.

L'hypertriglycéridémie est l'une des principales causes d'anomalies lipidiques qui entraîne un retard de la clairance des lipoprotéines riches en TG et la formation des LDL. La déficience en insuline provoque l'inactivation de l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL) responsable de l'hydrolyse des TG, ce qui engendre ainsi une hypertriglycéridémie (**Suzuki et al., 2016**). Dans notre étude, le traitement par l'extrait de la parche de café a entraîné une diminution des niveaux de TG, ce qui pourrait être dû à une sécrétion accrue d'insuline résultant d'une augmentation de l'activité de la LPL.

Le HDL-C participe à l'élimination du cholestérol en excès des cellules périphériques ainsi qu'au transport inverse du cholestérol de ces cellules vers le foie (**Farbstein et Levy, 2012**). Le HDL-C protège également contre l'athérosclérose en inhibant l'expression induite par les cytokines des molécules d'adhésion des cellules endothéliales. Dans le cas du diabète sucré, des modifications dans la composition du HDL entraînent une réduction du transport inverse du cholestérol, principalement due à une hausse des triglycérides et à une diminution de la teneur en cholestérol dans le HDL (**Camont et al., 2011**). Les résultats ont révélé que le traitement par l'extrait de la parche de café a augmenté le niveau du HDL-C chez les rats traités, ce qui suggère un rôle essentiel dans la régulation du transport inverse du cholestérol via une sécrétion accrue d'insuline.

La glycosylation provoque une augmentation du LDL-C qui peut engendrer la formation de peroxydes lipidiques. Ces derniers ont été directement associés au développement de l'athérosclérose chez les personnes atteintes de diabète sucré (**Kondo et al., 2001**). L'hypercholestérolémie observée chez les rats diabétiques induits par la STZ est attribuée à

une augmentation de l'absorption intestinale et à une synthèse accrue de cholestérol. Les lipoprotéines de ces rats sont sujettes à l'oxydation et démontrent une cytotoxicité, une caractéristique qui peut être prévenue par le traitement par l'insuline ou les antioxydants (**Srivastava et al., 2020**). L'administration orale de l'extrait a permis de normaliser les taux de LDL-C, probablement en régulant l'hydrolyse de certaines lipoprotéines, ainsi que leur capture sélective et leur métabolisme, via une sécrétion accrue d'insuline.

La lipoprotéine lipase (LPL) est une enzyme multifonctionnelle produite par de nombreux tissus, notamment le tissu adipeux, les muscles cardiaque et squelettique, les îlots de Langerhans et les macrophages. Son activité est régulée par des facteurs nutritionnels, hormonaux et environnementaux (**Ramesh et al., 2013**). La LPL catalyse l'hydrolyse des particules riches en triglycérides, telles que les chylomicrons et les VLDL, fournissant ainsi des acides gras non estérifiés et du 2-monoacylglycérol pour une utilisation tissulaire (**Young et Zechner, 2013**). L'activité de la LPL nécessite la présence d'insuline. Ainsi, dans le diabète sucré, en raison de la déficience en insuline, l'expression et l'activité de la LPL sont réduites, entraînant un métabolisme altéré des lipoprotéines riches en triglycérides et conduisant à une hypertriglycéridémie (**Kalaivani et Sankaranarayanan, 2019**). Le traitement à l'extrait de la parche de café a stimulé l'action de la LPL grâce à l'augmentation de la sécrétion d'insuline.

Le diabète est également associé à un déséquilibre lipidique dans les tissus. Nos résultats ont montré une diminution des niveaux de cholestérol libre et de triglycérides dans les tissus périphériques des rats diabétiques D comparés aux témoins. L'extrait de parche de café a rétabli ces niveaux à la normale. Ces résultats sont conformes aux travaux de **Wang et al. (2012)**, mais contredisent les conclusions de **Jayachandran et al. (2019)** qui ont trouvé des niveaux plus élevés de lipides dans les tissus des rats diabétiques.

Plusieurs études ont associé les effets bénéfiques du café à ses composés bioactifs, qui sont également présents dans la parche de café. Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer comment ces composés régulent le métabolisme des lipides notamment la modulation de la signalisation cellulaire, l'inhibition de la lipase pancréatique, la régulation des enzymes liées au métabolisme hépatique des lipides, la réduction de l'accumulation de graisses hépatiques dans le modèle animal et la suppression des gènes impliqués dans l'adipogénèse dans le tissu adipeux viscéral (**Farias-Pereira et al., 2019 ; Kim et al., 2014 ; Narita et al., 2012**). Le caractère liporégulateur de l'extrait de la parche de café pourrait résulter de son potentiel à inhiber l'activité de la lipase pancréatique, une enzyme clé dans la digestion des lipides. En effet, en utilisant une lignée cellulaire d'adipocytes, **Rebollo-**

Hernanz et al. (2019-b) ont démontré que l'extrait de la parche de café était capable d'inhiber la différenciation cellulaire, d'augmenter le métabolisme lipidique des adipocytes et d'induire la lipolyse par la régulation des lipases. Ces effets semblent se produire principalement par l'inactivation des voies de signalisation ERK, JNK et NF- κ B. De plus, une boisson à base de parche de café a montré la capacité de réduire l'accumulation de graisses grâce à des doses physiologiquement actives de composés bioactifs (**Martinez-Saez et al., 2014**). Notre étude apporte un appui de ces résultats *in vitro* sur le modèle animal.

Le foie joue un rôle central dans de nombreux processus métaboliques du corps, notamment le métabolisme des lipides et des glucides. De plus, il sert de régulateur clé de l'homéostasie glucidique et de l'élimination de l'insuline (**Makinde et al., 2020 ; Zhao et al., 2020**). La mesure des marqueurs de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, PAL, LDH), revêt une importance clinique et toxicologique, car les variations de leurs niveaux sont indicatives de dommages tissulaires et d'un dysfonctionnement hépatique. Une libération accrue de ces enzymes par les cellules indique une nécrose cellulaire et une perte de l'intégrité fonctionnelle de la membrane cellulaire du foie (**Kavishankar et al., 2014**). L'aspartate aminotransférase (ASAT) est un indicateur sensible de lésions hépatiques aiguës, et une élévation de cette enzyme dans des maladies non hépatiques est inhabituelle. L'alanine aminotransférase (ALAT) est une enzyme du parenchyme hépatique plus spécifique que l'ASAT (**Shah, 2002**). Les transaminases ont également été liées à la réaction des acides aminés en céto-acide, ce qui entraîne une acidocétose diabétique, une complication grave du diabète (**Balakrishnan et al., 2019 ; Goboza et al., 2019**). Les niveaux élevés d'ASAT, ALAT, PAL et LDH chez les rats diabétiques du groupe D sont corrélés à un dysfonctionnement hépatique et une nécrose cellulaire de nombreux tissus. Ceci peut résulter de la perte de l'intégrité fonctionnelle de la membrane cellulaire dans le foie (**Swamy et al., 2018**). Les résultats de cette étude ont indiqué que le traitement par l'extrait de la parche de café a considérablement réduit les niveaux d'enzymes hépatique vers des niveaux normaux. Cela est conforme aux investigations précédentes (**Latifi et al., 2019 ; Olatunji et al., 2021 ; Onyekachukwu et al., 2021 ; Balakrishnan et al., 2019**). La diminution des biomarqueurs hépatiques indique la sécurité d'utilisation de l'extrait de la parche de café (**Iriondo-DeHond et al., 2019 ; Nolasco et al., 2022**) pour atténuer les dommages hépatiques induits par le diabète sucré.

Dans la néphropathie diabétique, la progression du dysfonctionnement rénal est le résultat d'une protéinurie progressive, d'une augmentation de l'acide urique et de l'accumulation d'urée et de créatinine (**Latha et Daisy, 2010**). L'urée et la créatinine sont des métabolites

azotés qui reflètent le débit de filtration glomérulaire (DFG) (**Gad-Elkareem et al., 2019**). La déficience en insuline entraîne un échec du transport du glucose vers les tissus extra-hépatiques, ce qui stimule la néoglucogenèse comme méthode alternative de fourniture de glucose (**Rui, 2014**). Ce système est ensuite maintenu par une protéolyse accrue, qui régule la libération d'acides aminés libres dans le plasma, lesquels sont déaminés dans le foie, entraînant une augmentation des niveaux d'urée dans le sang (**Balakrishnan et al., 2019**). La créatinine est un produit métabolique de la créatine musculaire, et son niveau dans le sérum est relatif à la masse maigre du corps. Des niveaux élevés de créatinine dans le sang indiquent une fonction rénale réduite (**Di Micco et al., 2013**). L'acide urique (AU) est un métabolite des purines et un marqueur de la détérioration rénale (**Balakrishnan et al., 2019**). L'augmentation significative des teneurs d'urée, de créatinine et d'AU dans le groupe D par rapport au groupe témoin suggère un dysfonctionnement rénal et des perturbations métaboliques induites par le diabète. **Chutia et al. (2022)**, rapportent que cette augmentation pourrait être liée à une réduction de la filtration glomérulaire induite par l'impact de l'hypertension sur la fonction rénale. Par la suite, cette diminution peut contribuer à une augmentation de la réabsorption de l'urée tout en réduisant sa sécrétion, expliquant ainsi les niveaux élevés d'urée dans le sang. De plus, l'augmentation de la concentration en créatinine peut être liée à une diminution de son élimination en raison de la baisse du DFG. Dans notre étude, l'administration de l'extrait de la parche de café a réduit les niveaux des biomarqueurs rénaux et a favorisé la filtration glomérulaire, suggérant que les composés bioactifs contenus dans l'extrait possèdent des activités néphroprotectrices contre la détérioration due au diabète. Des recherches antérieures ont également exprimé ces résultats (**Choudhari et al., 2017 ; Jayaraman et al., 2018 ; Nie et al., 2020 ; Nithiya et Udayakumar, 2018**).

L'albumine, est une protéine porteuse majeure qui représente 50 % des protéines sériques. Les protéines totales sériques reflètent la quantité d'albumine et de globuline circulantes dans le sang. Un manque de protéines et d'albumine sériques suggère des dommages chroniques au foie (**Gad-Elkareem et al., 2019**). Le diabète sucré est associé à des troubles dans le métabolisme protéique (**Michaelides et al., 2016**). Les teneurs sériques en protéines totales et en albumine sont généralement réduites au cours du diabète sucré (**Hu et al., 2004**). Cette réduction est attribuée à des dommages localisés dans le réticulum endoplasmique (RE), entraînant une perte du P450, ce qui conduit à une défaillance fonctionnelle et à une diminution de la synthèse protéique (**Naskar et al., 2010**). Cependant, des concentrations élevées des protéines et de l'albumine sont observées dans l'urine. La microalbuminurie et la

protéinurie sont des biomarqueurs classiques et importants de la néphropathie diabétique (Ichinose et al., 2007 ; Dronavalli et al., 2008). Elles sont principalement consécutives à une lésion glomérulaire, qui est générée par des anomalies de l'endothélium glomérulaire et une perméabilité accrue de la paroi capillaire, provoquant ainsi la perte de protéines de poids moléculaire élevé et d'albumine dans l'urine (Phillips et Steadman, 2002 ; D'Amico et Bazzi, 2003). Dans cette étude, les rats diabétiques D ont présenté des niveaux réduits de protéines sériques et d'albumine, ainsi qu'une augmentation de l'excrétion quotidienne d'albumine et de protéines totales par rapport aux rats témoins. Ces résultats sont en accord avec des investigations précédentes (Figueira et al., 2017 ; Karle et al., 2022 ; Ren et al., 2017). Avec le traitement à l'extrait de la parche de café, les teneurs sériques en protéines totales et en albumine ont augmenté et la protéinurie et l'albuminurie ont diminué. Ces résultats révèlent que l'extrait de la parche de café peut réguler le métabolisme des protéines et prévenir leur excrétion rénale. Le mécanisme impliqué semble mettre en jeu les molécules bioactives présentes dans l'extrait, qui possèdent des activités néphroprotectrices, réparent les cellules et les tissus des îlots endommagés, et favorisent la sécrétion d'insuline.

L'hyperglycémie déclenche divers processus, dont la glycation des protéines, conduisant à la formation de produits finaux de glycation avancée. La plupart des complications du diabète sucré sont associées aux AGE (Del Castillo et al., 2016). Dans ce sens, la recherche de sources naturelles d'inhibiteurs de la formation des AGE représente un défi scientifique. Une étude menée par Fernandez-Gomez et al. (2018) a montré que l'extrait de la parche de café peut être considéré comme une source naturelle de divers inhibiteurs de la formation des AGE *in vitro* agissant par différentes voies, prévenant ainsi les complications du diabète, y compris la néphropathie diabétique.

Des preuves évidentes rapportent l'implication du stress oxydatif dans la pathogénèse du diabète sucré. L'altération des cellules β du pancréas est l'un des processus physiopathologiques primaires impliqués dans le début du diabète et la progression de ses complications. Une hyperglycémie persistante et chronique entraîne un besoin incessant de libération d'insuline. Cela favorise et déclenche l'activation de plusieurs voies de signalisation du stress oxydatif qui entraîne la surproduction de radicaux libres. L'implication du stress oxydatif dans la pathogénèse du diabète est due à la glycosylation non enzymatique des protéines, à l'auto-oxydation du glucose, à une déficience des enzymes antioxydantes et à la formation de peroxydes. Des niveaux accrus de radicaux libres ainsi que l'échec des systèmes antioxydants endogènes causent généralement une dysfonction et une nécrose cellulaires

(Andrade et al., 2020 ; Babaiedarzi et al., 2022 ; Ni et al., 2019). La STZ cible généralement les cellules β du pancréas, causant des dommages oxydatifs, ce qui entraîne une faible sécrétion d'insuline. La dégénérescence des îlots pancréatiques résultant du stress oxydatif affecte négativement les taux d'insuline et entraîne une hyperglycémie persistante (Nna et al., 2018).

Les résultats de notre étude montrent que les rats diabétiques du groupe D présentaient un statut redox altéré et un stress oxydatif manifeste. Les taux des biomarqueurs oxydatifs circulants tels que le peroxy-nitrite, les diènes conjugués, le MDA et les protéines carbonylées étaient significativement hauts, tandis que ceux du GSH et les activités des enzymes antioxydantes de la PON, la SOD et la catalase étaient significativement réduites. Ces résultats indiquent un niveau élevé de stress oxydatif ainsi qu'une diminution de la défense antioxydante enzymatique et non-enzymatique dans les conditions diabétiques. En revanche, l'extrait de la parche de café a rétabli les niveaux sériques et érythrocytaires du statut oxydant en réduisant les niveaux de peroxy-nitrite, des diènes conjugués, du MDA et des PCAR et a renforcé le système de défense antioxydant en modulant l'activité de la PON, la SOD, la CAT et les niveaux du GSH. Ces résultats sont conformes à des études précédentes (Benyelles et al., 2023 ; Olatunji et al., 2021 ; Roxo et al., 2019 ; Vikhe et al., 2022).

Les rats du groupes D présentaient également un stress oxydatif tissulaire, avec des niveaux de MDA et PCAR augmentés, et des activités réduites de la SOD et CAT par rapport au groupe témoin. L'extrait de la parche de café a amélioré le statut oxydant/antioxydant des rats traités en réduisant les marqueurs pro-oxydants et en augmentant la défense antioxydante. Conformément à nos résultats, des études précédentes ont rapporté des observations similaires (Balakrishnan et al., 2019 ; Kavishankar et al., 2014 ; Nna et al., 2018 ; Gilani et al., 2021).

De nombreuses études ont rapporté que des conditions d'hyperglycémie chronique conduisent à une série de réactions biochimiques, entraînant la production accrue des ERO comme le peroxy-nitrite et un état de stress oxydatif (Asmat et al., 2016). La peroxydation lipidique est considérée comme un indicateur du stress oxydatif, dans lequel les radicaux libres interagissent avec les acides gras polyinsaturés (AGPI), entraînant la formation des diènes conjugués, du MDA et du 4-hydroxynonéol (4-HNE), ce qui cause ensuite des effets négatifs tels que la nécrose cellulaire et l'inflammation (Ayala et al., 2014). Des preuves évidentes indiquent que la peroxydation lipidique joue un rôle majeur dans le développement du diabète, en modifiant le microenvironnement de la membrane cellulaire, ce qui peut altérer les

activités des enzymes et des récepteurs membranaires (**Dmitriev et Titov, 2010**). L'oxydation des protéines, marquée par la formation de protéines carbonylées, est un signe fréquent de stress oxydatif au cours du diabète. Les PCAR résultent de la réaction entre les radicaux libres et les acides aminés des protéines, contribuant au dysfonctionnement cellulaire et aux complications diabétiques (**Singh et al., 2001**). Nos résultats suggèrent que l'hyperglycémie a augmenté la génération des ERO via la glycation non enzymatique des protéines et l'auto-oxydation du glucose. Ainsi, des dommages à l'intégration structurelle et fonctionnelle des tissus en résultent, comme confirmé par une détérioration oxydative accrue des lipides membranaires et des protéines dans les conditions diabétiques.

Le stress oxydatif est également associé à une réduction des activités enzymatiques antioxydantes. La catalase (CAT) réduit le peroxyde d'hydrogène et protège les tissus des radicaux hydroxyles hautement réactifs (**Kavishankar et al., 2014**). La superoxyde dismutase (SOD) catalyse la conversion de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (**Selvan et al., 2008**). La PON circule préférentiellement en association avec les HDL, et son activité antioxydante est liée à sa capacité à hydrolyser les peroxydes lipidiques au sein des lipoprotéines, principalement les LDL (**Gugliucci et Menini, 2015 ; Brites et al., 2017**). Dans notre étude, le stress oxydatif était évident pour les rats du groupe D qui présentait des activités enzymatiques antioxydantes plus faibles que celles du groupe témoin. La diminution des activités enzymatiques peut être le résultat de l'accumulation de produits toxiques due aux dommages oxydatifs (**Punithavathi et al., 2011**). De plus, l'amélioration du statut antioxydant peut être due suite à une diminution de l'inflammation et de l'apoptose cellulaires (**Nna et al., 2018**). Le GSH est une enzyme du groupe thiol, présente dans les organismes vivants et qui joue un rôle central dans les systèmes de défense antioxydante. La diminution du contenu en GSH chez les rats diabétiques et son retour subséquent vers la normale chez les rats traités avec l'extrait révèle l'effet antioxydant de l'extrait de la parche de café. Les explications du mécanisme possible sous-jacent incluent la prévention de la déplétion du GSH et la destruction des radicaux libres (**Birk et al., 2013**). Ces deux facteurs contribuent aux propriétés antioxydantes de l'extrait.

Les résultats de cette investigation sur les biomarqueurs du stress oxydatif montrent que l'extrait de la parche de café possède des effets antioxydants significatifs et robustes, en régulant à la hausse les activités des systèmes de défense enzymatique des rats diabétiques traités tout en réduisant simultanément la production des ERO et en protégeant les cellules β pancréatiques du stress oxydatif induit par la STZ. Ces données corroborent bien avec les

résultats des tests *in vitro* (DPPH et FRAP) obtenus précédemment. En effet, l'extrait de la parche de café a montré un effet important de piégeage du radical DPPH ce qui témoigne de son potentiel antioxydant et sa capacité à réduire les radicaux libres. Plus encore, l'activité FRAP indique la capacité de l'extrait à donner un électron et à réduire les produits intermédiaires oxydés du processus de peroxydation lipidique impliqué dans le diabète.

Plusieurs travaux ont été menés pour identifier les mécanismes par lesquels les sous-produits du café exercent leurs effets biologiques. Les auteurs illustrent que les composés bioactifs contenus dans ces extraits sont fortement associés aux biomarqueurs de l'inflammation, du stress oxydatif, de l'adipogenèse et de la résistance à l'insuline (**Andrade et al., 2022**). Dans une étude *in vitro*, l'acide chlorogénique et la caféine ont réduit efficacement les marqueurs inflammatoires et la production des ERO (**Rebollo-Hernanz et al., 2019-a**).

La parche de café est riche en molécules bioactives responsables en grande partie de sa capacité antioxydante telles que l'acide chlorogénique et la caféine, ainsi que des composés formés lors de la torréfaction du café (mélanoïdines) (**Bessada et al., 2018 ; Tores de la Cruz et al., 2019**). Une étude *in vitro* sur l'extrait de la parche de café a démontré une amélioration de la défense antioxydante des cellules β pancréatiques contre les dommages oxydatifs, réduisant ainsi le stress oxydatif et les dommages protéiques (**Fernandez-Gomez et al., 2016**) et protégeant contre les dommages oxydatifs à l'ADN (**Iriondo-DeHond et al., 2017**). De plus, **Rebollo-Hernanz et al. (2019)** ont montré que la parche de café pouvait moduler la phosphorylation de la voie de signalisation du récepteur à l'insuline et stimuler la translocation de GLUT-4, augmentant ainsi la capture du glucose. Les résultats de notre étude apportent un appui de ces investigations *in vivo* sur le modèle animal.

Dans la présente étude, les altérations histopathologiques du foie chez les rats du groupe D ont montré une désorganisation marquée de l'architecture trabéculaire des hépatocytes avec dilatation des espaces sinusoïdaux. En revanche, le traitement à l'extrait de la parche de café a significativement amélioré les changements dégénératifs des hépatocytes jusqu'à un aspect presque normal. L'extrait de la parche de café a montré une meilleure préservation des hépatocytes en diminuant la dilatation des espaces sinusoïdaux sans désorganisation de l'architecture trabéculaire des hépatocytes. Dans le diabète sucré, la détérioration du glycogène hépatique et de la gluconéogenèse est augmentée, tandis que l'utilisation du glucose est réduite (**Lisman et al., 2010**). Les changements physiopathologiques du foie dans les conditions diabétiques sont dus à la glycosylation des protéines entraînant des anomalies dans l'histoarchitecture hépatique (**Ntimbane et al., 2009**). La néphropathie diabétique est

l'impact accélérateur et létal du diabète sucré, caractérisé principalement par le développement de la microalbuminurie conduisant à l'albuminurie et finalement à une insuffisance rénale (**Heras et al., 2012**). Dans les reins des rats diabétiques D, nous avons illustré une dilatation prononcée des capsules de Bowman et des glomérules, accompagné de dommages importants aux cellules néphritiques. Le traitement à l'extrait chez les rats diabétiques a montré une restauration notable de l'histoarchitecture rénale. Des études antérieures ont rapporté que la STZ induit la libération d'oxyde nitrique, ce qui provoque l'alkylation et la fragmentation de l'ADN, conduisant à l'apoptose (**Espino et al., 2011**). Ces évaluations histologiques sont en accord avec des études antérieures (**Karle et al., 2022 ; Madić et al., 2021**).

L'amélioration significative vers une histologie normale du foie et du rein après le traitement à l'extrait de la parche de café est probablement due à la présence de composés bioactifs tels que les polyphénols et les flavonoïdes. Il est bien connu que les polyphénols ont un effet profond sur la régulation du stress oxydatif, réduisant l'inflammation, améliorant l'oxydation des acides gras β , inhibant la lipogenèse et prévenant la fibrose hépatique. De plus, des flavonoïdes tels que la quercétine ont une activité hépatoprotectrice (**Madić et al., 2021**). Les molécules bioactives de la parche pourraient également restaurer la physiologie rénale par différents mécanismes moléculaires tels que la stimulation du métabolisme du glucose, la régulation du statut glycémique sanguin, la réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et des AGE (**Fernandez-Gomez et al., 2018 ; Khanra et al., 2017**).

Les résultats de cette étude indiquent que le traitement par l'extrait de parche de café a eu des effets bénéfiques, aussi bien chez les rats diabétiques que chez les témoins en absence de diabète. Ces effets étaient particulièrement significatifs avec la dose élevée de 250 mg/kg. Cela suggère que cette dose pourrait être plus efficace pour obtenir une amélioration des résultats cliniques. Cette réponse dose-dépendante semble offrir les effets bénéfiques souhaités, suggérant son potentiel comme traitement efficace. Toutefois, des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats et garantir la sécurité à long terme de cette posologie.

Conclusion

La gestion des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire constitue un enjeu majeur pour notre société contemporaine. Dans ce contexte, cette étude revêt une importance particulière, car elle démontre le potentiel de valorisation de la parche de café, un sous-produit de l'industrie du café souvent perçu comme un déchet. En effet, l'exploitation des extraits de la parche de café propose une approche innovante pour la valorisation de ce sous-produit. La parche de café se révèle être une source précieuse de composés bioactifs.

Les résultats de notre étude ont mis en lumière des avancées prometteuses quant aux effets bénéfiques de l'extrait de la parche de café comme agent antidiabétique, ce qui ouvre de nouvelles perspectives dans la lutte contre le diabète, une maladie chronique en pleine expansion mondiale.

En effet, l'extrait de la parche de café a amélioré la sécrétion d'insuline, hormone clé dans la régulation du métabolisme, contribuant ainsi à un meilleur contrôle glycémique.

De plus, des effets favorables sur le profil lipidique ont été constatés. Le diabète sucré a été associé à une élévation des taux de lipides sanguins, notamment le cholestérol et les triglycérides. L'extrait de la parche de café semble inverser ces effets néfastes en diminuant les niveaux de lipides dans le sang, protégeant ainsi des complications cardiovasculaires du diabète.

Plus encore, le diabète a été associé à des complications sérieuses au niveau du foie et des reins, perturbant ainsi leur fonctionnement normal. L'extrait de parche de café a révélé des effets protecteurs sur ces organes vitaux en réduisant les biomarqueurs biologiques et en inversant l'histoarchitecture rénale et hépatique. Cela contribue à prévenir des complications microvasculaires telles que la néphropathie diabétique.

Par ailleurs, l'extrait de la parche de café a démontré une capacité à neutraliser les radicaux libres, réduisant ainsi le stress oxydatif, un facteur clé dans la pathogenèse du diabète. En outre, les propriétés antioxydantes ont clairement contribué à restaurer la défense enzymatique et non enzymatique, protégeant ainsi des dommages cellulaires.

Les composés bioactifs présents dans la parche de café, notamment les composés phénoliques, ont joué un rôle crucial dans la médiation de ces effets, principalement grâce à leurs propriétés antioxydantes. Les résultats de cette étude ont en effet mis en évidence la présence de nombreux composés bioactifs. Cependant, il n'est pas encore clairement établi quel composé est responsable de cette activité. La chromatographie sur colonne offre un

potentiel pour isoler et caractériser les composés responsables de l'activité de l'extrait de parche de café. De ce fait, comme perspective future, notre objectif est de mener une purification plus poussée afin d'identifier les molécules bioactives séparées et de tester leurs activités biologiques *in vitro* et *in vivo*.

En conclusion, la valorisation de la parche de café comme agent antidiabétique représente une stratégie innovante et multifonctionnelle, alliant santé publique et durabilité. Cependant, malgré les résultats prometteurs de cette étude, des recherches supplémentaires sont indispensables pour établir des protocoles d'utilisation sûrs et efficaces. Des essais cliniques à grande échelle sont nécessaires pour confirmer les bénéfices antidiabétiques de la parche de café chez l'homme, déterminer les doses optimales et identifier d'éventuels effets secondaires.

Cette approche nécessite une collaboration continue entre les chercheurs, les industriels et les décideurs politiques pour surmonter les défis et exploiter pleinement le potentiel thérapeutique de la parche de café. En développant des produits à base de parche de café, nous aurons l'opportunité de proposer des solutions naturelles et efficaces contre le diabète, tout en promouvant une utilisation plus responsable et durable des ressources agricoles.

Références bibliographiques

- Ault A. (1998). *Techniques and experiments for organic chemistry*, 6th edition, University Science Books, California
- Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. (2009). Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. Feb;32(2):281–6.
- Aebi H. (1974). Catalase. In *Methods of Enzymatic analysis*, Bergmayer H.U. (Ed) chemie, 2nd edn, Weinheim, F.R.G. 2: 673-
- ALGERIE ECO (2019). <https://www.algerie-eco.com/2019/01/11/lalgerie-a-importe-plus-de-74-000-tonnes-de-cafe-du-vietnam-en-2018/>
- Alves, R. C., Rodrigues, F., Nunes, M. A., Vinha, A. F., & Oliveira, M. B. P. P. (2017). State of the art in coffee processing by-products. In M. R. Ball (Ed.), *Handbook of coffee processing by-products sustainable applications* (p. 22). London, UK: Nikki Levy.
- Alves-Bezerra, M., Cohen, D.E. (2018). Triglyceride metabolism in the liver. *Compr. Physiol.* 8(1), 1–22. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170012>
- Ameca, G. M., Cerrilla, M. E. O., Cordoba, P. Z., Cruz, A. D., Hernandez, M. S., & Haro, J. H. (2018). Chemical composition and antioxidant capacity of coffee pulp. *Ciencia E Agrotecnologia*, 42, 307–313.
- American Diabetes Association. (2016). Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. Dec 23;39(Suppl. 1):S13–22.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Jan;37 Suppl 1:S81–90
- Anastopoulos I, Karamesouti M, Mitropoulos AC, Kyzas GZ. (2017) A review for coffee adsorbents. *Journal of Molecular Liquids*. 229:555-565
- Andrade N, Peixoto JAB, Oliveira MBPP, Martel F and Alves RC (2022). Can coffee silverskin be a useful tool to fight metabolic syndrome? *Front. Nutr.* 9:966734. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.966734>
- Andrade, C., Gomes, N.G.M., Duangsrissai, S., Andrade, P.B., Pereira, D.M., Valentão, P. (2020). Medicinal plants utilized in Thai Traditional Medicine for diabetes treatment: Ethnobotanical surveys, scientific evidence and phytochemicals. *J. Ethnopharmacol.* 263, 113177. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113177>
- Andrade, K. S., Goncalvez, R. T., Maraschin, M., Ribeiro-do-Valle, R. M., Martinez, J., & Ferreira, S. R. (2012). Supercritical fluid extraction from spent coffee grounds and coffee husks: Antioxidant activity and effect of operational variables on extract composition. *Talanta*, 88, 544–552
- Arya, S. S., Venkatram, R., More, P. R., & Vijayan, P. (2021). The wastes of coffee bean processing for utilization in food: a review. In *Journal of Food Science and Technology* (Vol. 59, Issue 2, pp. 429–444). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13197-021-05032-5>

- Aryaeian, N., Sedehi, S. K., & Arablou, T. (2017). Polyphenols and their effects on diabetes management: A review. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 31, 134. <https://doi.org/10.14196/mjiri.31.134>
- Asfandiyarova N., Kolcheva N., Ryazantsev I., Ryazantsev V. (2007). Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus; *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 3, pp. 57-60
- Asmat U., Abad K., Ismail K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review, *Saudi Pharm. J.* 24. 547–553
- Ateş, G. and Elmacı, Y. (2018). Physical, chemical and sensory characteristics of fiber-enriched cakes prepared with coffee silverskin as wheat flour substitution. *J. Food Meas. Charact.* 13 (1): 755–763. <https://doi.org/10.1007/s11694-018-9988-9>
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014 Jan 4;383(9911):69–82
- Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 1–31.
- Azam S, Hadi N, Khan NU, Hadi SM. (2003). Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. *Med Sci Monit.* Sep;9(9):BR325–30.
- Babaiedarzi, A., Ghanbari, S., Mehrad seresht, M., & Nasiri, M. (2022). Antidiabetic effects of *Scrophularia striata* ethanolic extract via suppression of Pdx1 and Ins1 expression in pancreatic tissues of diabetic rats. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13698-w>
- Bae, J.H., Park, J.H., Im, S.S. and Song, D.K. (2014). Coffee and Health, *Integrative Medicine Research*, 3, 189-191
- Balakrishnan, B.B., Krishnasamy, K., Mayakrishnan, V., Selvaraj, A. (2019). Moringa concanensis Nimmo extracts ameliorates hyperglycemia-mediated oxidative stress and upregulates PPAR γ and GLUT4 gene expression in liver and pancreas of streptozotocinnicotinamide induced diabetic rats. *Biomed. Pharmacother.* 112, 108688. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108688>
- Ballard C. R.; Maróstica M. R. (2018). *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications*; Elsevier Amsterdam: The Netherlands.
- Ballesteros, L.F., Teixeira, J.A., Mussatto, S.I. (2014). Selection of the Solvent and Extraction Conditions for Maximum Recovery of Antioxidant Phenolic Compounds from Coffee Silverskin. *Food Bioprocess Technol.* 7(5), 1322–1332. <https://doi.org/10.1007/s11947-013-1115-7>
- Bando Y, Ushiogi Y, Okafuji K, Toya D, Tanaka N, Fujisawa M. (2001). The relationship of fasting plasma glucose values and other variables to 2-h postload plasma glucose in Japanese subjects. *Diabetes Care.* Jul;24(7):1156–60.

- Barbosa-Pereira, L., Guglielmetti, A., Zeppa, G. (2018). Pulsed Electric Field Assisted Extraction of Bioactive Compounds from Cocoa Bean Shell and Coffee Silverskin. *Food Bioprocess Technol.* 11(4), 818–835. <https://doi.org/10.1007/s11947-017-2045-6>
- Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH (2013). The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS ONE.* 8(2):e57873
- Beckman JS, Ischiropoulos H, Zhu L, van der Woerd M, Smith C, Chen J, Harrison J, Martin JC, Tsai M (1992). Kinetics of superoxide dismutase and iron –catalyzed nitration of phenolics by peroxyxynitrite. *Arch Biochem Biophys* 298: 438-445.
- Belhadj M., Arbouche Z., Brouri M., Malek R., Semrouni M., Zekri S., Nadir D., Abrouk S. (2019). BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 13, Issue 2, [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30055-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30055-0)
- Benyelles, M., Merzouk, H., Merzouk, A.Z., Imessaoudene, A., Medjdoub, A., Mebarki, A. (2023). Valorization of Encapsulated Coffee Parchment Extracts as Metabolic Control for High Fructose Diet-Induced Obesity, Using Wistar Rat as Animal Model. *Waste and Biomass Valorization.* <https://doi.org/10.1007/s12649-023-02144-1>
- Berlett BS, Stadtman ER. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem.* Aug;272(33):20313–6.
- Bertoncelj J., Dobersek U., Jamnik M., Golob T. (2007). Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey, *Food Chemistry*, 105: 822-828
- Bertone, E., Venturello, A., Giraudo, A., Pellegrino, G. and Geobaldo, F. (2016) Simultaneous determination by NIR spectroscopy of the roasting degree and Arabica/Robusta ratio in roasted and ground coffee, *Food Control*, 59, 683-689.
- Bessada, S.M.F., Alves, R.C., and Oliveira, M.B.P.P. (2018b). Applications C. coffee silverskin : a review on potential cosmetic applications. *Cosmetics* 5 (1): –5. <http://www.mdpi.com/2079-9284/5/1/5>
- Bessada, S.M.F., Alves, R.C., Costa, A.S.G., Nunes, M.A., Oliveira, M.B.P.P. (2018a). Coffea canephora silverskin from different geographical origins: A comparative study. *Sci. Total Environ.* 645, 1021–1028. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.201>
- Besseling, P. J., Pieters, T. T., Nguyen, I. T. N., de Bree, P. M., Willekes, N., Dijk, A. H., Bovee, D. M., Hoorn, E. J., Rookmaaker, M. B., Gerritsen, K. G., Verhaar, M. C., Gremmels, H., & Joles, J. A. A plasma creatinine- And urea-based equation to estimate glomerular filtration rate in rats. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 320(3), F518–F524. (2021). <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00656.2020>
- Bigagli, E., & Lodovici, M. (2019). Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/5953685>

- Birk J., Meyer M., Aller I., Hansen H.G., Odermatt A., Dick T.P., Meyer A.J., Appenzeller-Herzog C. (2013). Endoplasmic reticulum: reduced and oxidized glutathione revisited, *J. Cell. Sci.* 126 1604–1617.
- Blinova, L., Sirotiak, M., Bartosov' a, A., & Sold' an, M. (2017). Review: Utilization of waste from coffee production. *Research papers Faculty of Materials Science and Technology in Trnava*, 25, 91–101.
- Borrelli, R. C., Esposito, F., Napolitano, A., Ritieni, A., & Fogliano, V. (2004). Characterization of a new potential functional Ingredient: coffee silverskin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 1338–1343.
- Boudjou S.; Oomah B. D.; Zaidi F.; Hosseinian F. (2013). Phenolics Content and Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Legume Fractions. *Food Chem.* 138 (2–3), 1543–1550. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.108>
- Bouwens L, Rooman I. (2005). Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev.* 85(4):1255–1270.
- Boye, A., Acheampong, D. O., Gyamerah, E. O., Asiamah, E. A., Addo, J. K., Mensah, D. A., Brah, A. S., & Ayiku, P. J. (2020). Glucose lowering and pancreato-protective effects of *Abrus Precatorius* (L.) leaf extract in normoglycemic and STZ/Nicotinamide – Induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 258. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112918>
- Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. (2017). Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin.* 8:66–77.
- Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 813– 820.
- Butt, M.S. and Sultan, M.T. (2011). Coffee and its consumption: Benefits and risks, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51, 363–373
- Camont, L., Chapman, M.J., Kontush, A. (2011). Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol. Med.* 17(10), 594–603. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.05.013>
- Campos-Vega, R., Loarca-Pina, G., Vergara-Castaneda, H. A., & Oomah, B. D. (2015). Spent coffee grounds: A review on current research and future prospects. *Trends in Food Science & Technology*, 45, 24–36
- Capanoglu, E.; Nemli, E.; Tomas-Barberan, F. (2022). Novel approaches in the valorization of agricultural wastes and their applications. *J. Agric. Food Chem.* 70, 6787–6804.
- Castillo, M., Ibanez, E., Amigo-Benavent, M., Herrero, M., Plaza, M., & Ullate, M. (2013). Application of products of coffee silverskin in anti-ageing cosmetics and functional food. *Espanha*.
- Ceriello (2006). Oxidative stress and diabetes-associated complications; *Endocr. Pract.*, 12 (1)

- Ceron, J. J.; Tecles, F.; Tvarijonaviciute, A. (2014). Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: an update. *BMC Vet. Res.* 10, 74.
- Chandramohan, R., & Pari, L. (2021). Antihyperlipidemic effect of tyrosol, a phenolic compound in streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 31(7), 507–516. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.1926030>
- Chaves-Ulate, E. C., & Esquivel-Rodríguez, P. (2019). Ácidos clorogénicos presentes en el café: Capacidad antimicrobiana y antioxidante. *Agronomía Mesoamericana*, 30, 299–311.
- Chiari, B. G., Trovatti, E., Pecoraro, E., Corrêa, M. A., Cicarelli, R. M. B., Ribeiro, S. J. L., et al. (2014). Synergistic effect of green coffee oil and synthetic sunscreen for health care application. *Industrial Crops and Products*, 52, 389–393.
- Cho, Y.-H., Bahuguna, A., Kim, H.-H., Kim, D.-i., Kim, H.-J., Yu, J.-M., et al. (2017). Potential effect of compounds isolated from *Coffea arabica* against UV-B induced skin damage by protecting fibroblast cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 174, 323–332.
- Choudhari, V.P., Gore, K.P., Pawar, A.T. (2017). Antidiabetic, antihyperlipidemic activities and herb-drug interaction of a polyherbal formulation in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Ayurveda. Integr. Med.* 8(4), 218–225 <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2016.11.002>
- Chutia, D., Tyagi, C.K., Bhuyan, N.R. (2022). Isolation, characterization, and biological evaluation of ethanolic extract of Ajos sacha in Streptozotocin-induced hyperglycemia in Wistar albino rats. *S. Afr. J. Bot.* 148, 526–536. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.05.035>
- Claridge, T. D. W. (2016). *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*. Elsevier.
- Clifford, M.N., Williams, T., Bridson, D. (1989). Chlorogenic acids and caffeine as possible taxonomic criteria in *Coffea* and *Psilanthus*. *Phytochemistry*. 28, 829-838, [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(89\)80124-4](https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)80124-4)
- Conde, T., Mussatto, S.I. (2016). Isolation of polyphenols from spent coffee grounds and silverskin by mild hydrothermal pretreatment. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 46(4), 406–409. <https://doi.org/10.1080/10826068.2015.1084514>
- Costa, A. S. G., Alves, R. C., Vinha, A. F., Costa, E., Costa, C. S. G., Nunes, M. A., Agostinho A. Almeida, Alice Santos-Silva, and M. Beatriz P.P. Oliveira. (2017). Nutritional, chemical and antioxidant/pro-oxidant profiles of silverskin, a coffee roasting by-product. *Food Chemistry*, 267, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.03.106>.
- Costa, A.S.G., Alves, R.C., Vinha, A.F., Barreira, S.V.P., Nunes, M.A., Cunha, L.M., Oliveira, M.B.P.P. (2014). Optimization of antioxidants extraction from coffee silverskin, a roasting by-product, having in view a sustainable process. *Ind. Crops. Prod.* 53, 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.01.006>

- Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. (2014). Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 19(Suppl 27):7–19
- Currie, C.J., Peters, J.R., Tynan, A., Evans, M., Heine, R.J., Bracco, O.L., Zagar, T., Poole, C.D. (2010). Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375(9713), 481–489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)
- Daels-Rakotoarison, D.A., Seidel, V., Gressier, B., Brunet, C., Tillequin, F., Bailleul, F., Luyckx, M., Dine, T., Cazin, M., Cazin, J.-C. (2000). Neurosedative and antioxidant activities of phenylpropanoids from *Ballota nigra*. *Arzneimittelforschung* 50, 16-23.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*. Mar; 329(1-2):23–38.
- Dalle-Donne, R. Rossi, R. Colombo, D. Giustarini, and A. Milzani. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease,” *Clinical Chemistry*, vol. 52, no. 4, pp. 601–623.
- D'Amico, G., Bazzi C. (2003). Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 12:639–643.
- Davis A.P., Govaerts R., Bridson D.M., Stoffelen P. (2006). An annotated taxonomic conspectus of the genus *Coffea* (Rubiaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*. 152, 465-512. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2006.00584.x>
- De Araújo, F. F., de Paulo Farias, D., Neri-Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2021). Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. In *Food Chemistry* (Vol. 338). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>
- De Oliveira Carvalho, H., Souza, B. S. F., dos Santos, I. V. F., Resque, R. L., Keita, H., Fernandes, C. P., & Carvalho, J. C. T. (2016). Hypoglycemic effect of formulation containing hydroethanolic extract of *Calophyllum brasiliense* in diabetic rats induced by streptozotocin. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5), 634–639. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.04.004>
- Del Castillo MD, Ibañez ME, Amigo M. (2013). Application of products of coffee silverskin in anti-ageing cosmetics and functional food. Patent WO 2013/004873.
- Del Castillo, M.D., Fernandez-Gomez, B., Martinez-Saez, N., Iriundo DeHond A., Martirosyan, D.M., Mesa, M.D. (2016). Coffee Silverskin Extract for Aging and Chronic Diseases. In: *Functional Foods for Chronic Diseases*. (ed: Martirosyan DM), 386–409. Scotts Valley: CreateSpace Independent Publishing Platform.
- Del Castillo, M.D., Fernandez-Gomez, B., Ullate, M., Mesa, M.D. (2014). Uso de productos de la cascarilla de café para la prevención y tratamiento de las patologías que conforman el síndrome metabólico y sus factores de riesgo. Patente P201431848. ES2577889 B1
- Delgado, S. R., Arbelaez, A. F. A., and Rojano, B. (2019). Antioxidant capacity, bioactive compounds in coffee pulp and implementation in the production of infusions. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 18, 235–248.

- Di Micco L., Quinn R.R., Ronksley P.E., Bellizzi V., Lewin A.M., Cianciaruso B., Ravani P. (2013). Urine creatinine excretion and clinical outcomes in CKD, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 8. 1877–1883.
- Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, Ilkova H. (2002). Assessment of DNA base oxidation and glutathione level in patients with type 2 diabetes. *Mutat Res. Aug;505(1-2):75–81.*
- Dmitriev L.F., Titov V.N. (2010). Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases, *Ageing Res. Rev.* 9. 200–210.
- Draper HH, Hadley M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 186:421-482.
- Droge W. (2011). Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol. Rev.*, 82. pp. 47-95
- Dronavalli, S., Duka I., and Bakris G. L. (2008). The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 4:444–452.
- Duangjai, A., Suphrom, N., Wungrath, J., Ontawong, A., Nuengchamnon, N., and Yosboonruang, A. (2016). Comparison of antioxidant, antimicrobial activities and chemical profiles of three coffee (*Coffea arabica* L.) pulp aqueous extracts. *Integrative Medicine Research*, 5, 324–331
- Dutra, E.R., Oliveira, L.S., Franca, A.S., Ferraz, V.P. and Afonso, R.J.C.F. (2001). A preliminary study on the feasibility of using the composition of coffee roasting exhaust gas for the determination of the degree of roast, *Journal of Food Engineering*, 47, 241-246.
- Echeverria, M.C.; Nuti, M. (2017). Valorisation of the residues of coffee agro-industry: Perspectives and limitations. *Open Waste Manag. J.* 10, 13–22.
- Echeverry D, Buitrago L, Montes F, Mejía I, González MP. (2005). Café para cardiólogos. *Revista Colombiana de Cardiología.*11(8):357-365
- Ed-Dahmani, I., El Fadili, M., Kandsi, F., Conte, R., El Atki, Y., Kara, M., Assouguem, A., Touijer, H., Lfitat, A., Nouioura, G., Slighoua, M., Ullah, R., Al-Tamimi, J. H., Taleb, M., & Abdellaoui, A. (2024). Phytochemical, Antioxidant Activity, and Toxicity of Wild Medicinal Plant of *Melilotus albus* Extracts, In Vitro and In Silico Approaches. *ACS omega*, 9(8), 9236–9246. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08314>
- Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S, Essien UN. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord.* 12(1):60.
- Ellman GL. (1959). Tissue sulphydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 82(1): 70-77
- Erejuwa O.O. (2012). Oxidative stress in diabetes mellitus: is there a role for hypoglycemic drugs and/or antioxidants; *Oxid. Stress Dis.* pp. 217-246

- Espino, J., Pariente, J.A., Rodríguez, A.B. (2011). Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. *World J. Diabetes* 2(6), 82–91. <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i6.82>
- Esposito, B., Sessa, M. R., Sica, D., & Malandrino, O. (2020). Towards circular economy in the agri-food sector. A systematic literature review. In *Sustainability (Switzerland)* (Vol. 12, Issue 18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/SU12187401>
- Esquivel, P., and Jiménez, V. M. (2012). Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Research International*, 46(2), 488–495. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.05.028>
- Esterbauer H, Stregl G, Puhl H, Rotheneder M. (1989). Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic. Biology Medical*. 6(1): 67-75.
- Evans J. L., Goldfine I. D., Maddux B. A., and Grodsky G. M. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?, *Diabetes*, vol. 52, no. 1, pp. 1–8.
- Farbstein, D., Levy, A.P. (2012). HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 10(3), 353–361. <https://doi.org/10.1586/erc.11.182>
- Farias, D. de P., Neri-Numa, I. A., de Araújo, F. F., & Pastore, G. M. (2020). A critical review of some fruit trees from the Myrtaceae family as promising sources for food applications with functional claims. *Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125630> Elsevier Ltd.
- Farias-Pereira, R., Park, C.S., Park, Y. (2019). Mechanisms of action of coffee bioactive components on lipid metabolism. *Food Sci. Biotechnol.* 28(5), 1287–1296. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00662-0>
- Fatani H., Babakr A. T., NourEldin E. M., and Almarzouki A. A. (2016.). Lipid peroxidation is associated with poor control of type-2 diabetes mellitus, *Diabetes & Metabolic Syndrome*, vol. 10, no. 2, Supplement 1, pp. S64–S67.
- Fernandez-Gomez, B., Lezama, A., Amigo-Benavent, M. et al. (2016). Insights on the health benefits of the bioactive compounds of coffee silverskin extract. *J. Funct. Foods* 25 (6): 197–207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.001>
- Fernandez-Gomez, B., Nitride, C., Ullate, M., Mamone, G., Ferranti, P., del Castillo, M.D. (2018). Inhibitors of advanced glycation end products from coffee bean roasting by-product. *Eur. Food Res. Technol.* 244(6), 1101–1110. <https://doi.org/10.1007/s00217-017-3023-y>
- Fernandez-Gomez, B., Ullate, M., Picariello, G. et al. (2015). New knowledge on the antiglycoxidative mechanism of chlorogenic acid. *Food Funct.* 6 (6): 2081–2090.
- Figueira, M. F., Castiglione, R. C., de Lemos Barbosa, C. M., Ornellas, F. M., da Silva Feltran, G., Morales, M. M., da Fonseca, R. N., & de Souza-Menezes, J. (2017). Diabetic rats present higher urinary loss of proteins and lower renal expression of megalin, cubilin, CIC-5, and CFTR. *Physiological reports*, 5(13), e13335. <https://doi.org/10.14814/phy2.13335>

- Fonseca V, Inzucchi SE, Ferrannini E. (2009). Redefining the diagnosis of diabetes using glycated hemoglobin. *Diabetes Care*. Jul;32(7):1344–5.
- Forbes JM, Cooper ME. (2013); Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. Jan;93(1):137–88.
- Forman HJ, Zhang H, Rinna A. (2009). Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*. Jan;30(1-2):1–12.
- Franca A.S and Oliveira L.S (2016). Coffee and Its By-Products as Sources of Bioactive Compounds; In: *Coffee: Production, Consumption and Health Benefits*, Chapter 1, 1-28
- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 1, e78. <https://doi.org/10.1002/cpz1.78>
- Gad-Elkareem, M. A. M., Abdelgadir, E. H., Badawy, O. M., & Kadri, A. (2019). Potential antidiabetic effect of ethanolic and aqueous-ethanolic extracts of *Ricinus communis* leaves on streptozotocin-induced diabetes in rats. *PeerJ*, 2019(2). <https://doi.org/10.7717/peerj.6441>
- Gajdosik A, Gajdosikova A, Stefek M, Navarova J, Hozova R. (1999). Streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats. *Gen Physiol Biophys*. 18:54–62.
- Gali, L., Bedjou, F. (2018). Antioxidant and anticholinesterase effects of the ethanol extract, ethanol extract fractions and total alkaloids from the cultivated *Ruta chalepensis*. *S. Afr. J. Bot.* <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.04.011>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- George, S.E., Ramalakshmi, K. and Rao, L.J.M. (2008). A Perception on Health Benefits of Coffee, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 48, 464-486.
- Geremu, M., Tola, Y. B., & Sualeh, A. (2016). Extraction and determination of total polyphenols and antioxidant capacity of red coffee (*Coffea arabica* L.) pulp of wet processing plants. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 3, 25
- Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. (2014). Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiol Hung*. 101(4): 408–420.
- Ghasemi, A., & Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI journal*, 22, 274–294. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5720>
- Gilani S, Jamal, Bin-Jumah M, Nasser, Al-Abbasi F.A., Nadeem M, Shahid, Afzal M., Sayyed N., Kazmi I. (2021). Fustin ameliorates hyperglycemia in streptozotocin induced type-2 diabetes via modulating glutathione/Superoxide dismutase/Catalase expressions, suppress lipid peroxidation and regulates histopathological changes, *Saudi Journal of Biological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.07.070>

- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. (1995). Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress?; *Metabolism*, 44 (3)
- Global Burden of Disease Collaborative Network (2019). Risk Factor Collaborators. “Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019”. *Lancet*. 2020; 396:1223–1249.
- Goboza, M., Aboua, Y.G., Chegou, N., Oguntibeju, O.O. (2019). Vindoline effectively ameliorated diabetes-induced hepatotoxicity by docking oxidative stress, inflammation and hypertriglyceridemia in type 2 diabetes-induced male Wistar rats. *Biomed. Pharm.* 112, 108638. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108638>
- Gómez-Caravaca, A. M., Verardo, V., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., & Caboni, M. F. (2014). Phenolic compounds and saponins in plants grown under different irrigation regimes. In R. R. Watson (Ed.), *Polyphenols in Plants: Isolation, purification and extract preparation* (1st ed., pp. 37–48). Tucson, AZ, USA: Elsevier.
- Gotteland M, de Pablo VS. (2007). Algunas verdades sobre el café. *Revista Chilena de Nutricion*. 34(2):105-115
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. Apr 17;370(16):1514–23.
- Guglielmetti, A., D’Ignoti, V., Ghirardello, D. et al. (2017). Optimisation of ultrasound and microwave-assisted extraction of caffeoylquinic acids and caffeine from coffee silverskin using response surface methodology. *Ital. J. Food Sci.* 29 (3): 409–423.
- Guglielmetti, A., Fernandez-Gomez, B., Zeppa, G., del Castillo, M.D. (2019). Nutritional quality, potential health promoting properties and sensory perception of an improved gluten-free bread formulation containing inulin, rice protein and bioactive compounds extracted from coffee byproducts. *Polish J. Food. Nutri. Sci.* 69(2), 157–166. <https://doi.org/10.31883/pjfn-2019-0012>
- Gugliucci A, Menini T. (2015). Paraoxonase 1 and HDL maturation. *Clin Chim Acta*. 439:5–13
- Gülçin, İ, Huyut, Z., Elmastaş, M., & Aboul-Enein, H. (2009). Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*, 3 (1). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2009.12.008>
- Hall, S., Desbrow, B., Anoopkumar-Dukie, S., Davey, A.K., Arora, D., McDermott, C., Schubert, M.M., Perkins, A.V., Kiefel, M.J. and Grant, G.D. (2015). A review of the bioactivity of coffee, caffeine and key coffee constituents on inflammatory responses linked to depression, *Food Research International*, 76, 626-636.
- Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. (2015). Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. May;6(4):598–612.
- Hancock JT, Desikan R, Neill SJ. (2001). Role of reactive oxygen species in cell signalling pathways. *Biochem Soc Trans*. May;29(Pt 2):345–50.

- Heeger, A., Kosinska-Cagnazzo, A., Cantergiani, E., & Andlauer, W. (2017). Bioactives of coffee cherry pulp and its utilisation for production of Cascara beverage. *Food Chemistry*, 221, 969–975
- Heckman M A, Weil J, Gonzalez de Mejia E. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci. Apr*;75(3):R77–87.
- Heleno, S. A., Martins, A., João, M., Queiroz, R. P., & Ferreira, I. C. F. R. (2015). Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. *Food Chemistry*, 173, 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.057>
- Heras, M. M., Rodríguez, N. del C., & González, J. F. N. (2012). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Renal and Cardiovascular Disease and the Effects of its Pharmacological Blockade. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 03(01). <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000171>
- Higdon, J.V. and Frei, B. (2006). Coffee and health: A review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46, 101–123
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet. Oct*;131 Suppl 3:S173–211
- Howells L, Musaddaq B, McKay AJ, Majeed A. (2016). Clinical impact of lifestyle interventions for the prevention of diabetes: an overview of systematic reviews. *BMJ Open. 21*;6(12):e013806; <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013806>
- Hu F-L, Xuan H-Z & Zhan Y-F. (2004). Effect of proplis on protein metabolism in diabetes mellitus SD rats. *Bee Technology* 1 2–3.
- Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. (2016). Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ. Nov 23*;355: i5953; <https://doi.org/10.1136/bmj.i5953>
- Ichinose, K., Kawasaki E., and Eguchi K. (2007). Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 27:554–564.
- IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>
- Immanuel J, Simmons D. (2017). Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *Curr Diab Rep. Oct 2*;17(11):115
- INSERM, CEEA. (2017). La réglementation et le dispositif éthique de l'expérimentation animale. https://www.inserm.fr/Modèles_animaux.

- International Coffee Organization. Coffee report and outlook. Decembre 2023. <https://icocoffee.org/>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: 2015. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- Inzucchi S.E. (2002). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA 287 360–372. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.360>
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. (2015). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. Dec 23;38(1):140–9
- Iriondo-DeHond, A., Aparicio García, N., Fernandez-Gomez, B., Guisantes-Batan, E., Velázquez Escobar, F., Blanch, G. P., et al. (2019). Validation of coffee by-products as novel food ingredients. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 51, 194–204
- Iriondo-DeHond, A., Haza, A.I., Ávalos, A., del Castillo, M.D., Morales, P. (2017). Validation of coffee silverskin extract as a food ingredient by the analysis of cytotoxicity and genotoxicity. Food Res. Int. 100, 791–797. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.08.012>
- Iriondo-DeHond, A., Herrera, T., & Del Castillo, M. D. (2020). Health benefits of silverskin. Food Wastes and By-products: Nutraceutical and Health Potential, 353-371.
- Iriondo-DeHond, A., Martorell, P., Genoves, S., Ramon, D., Stamatakis, K., Fresno, M., et al. (2016). Coffee silverskin extract protects against accelerated aging caused by oxidative agents. Molecules, 21, 14.
- Iriondo-DeHond, A., Ramírez, B., Escobar, F.V., and Del Castillo, M.D. (2019). Antioxidant properties of high molecular weight compounds from coffee roasting and brewing byproducts. Bioactive Compounds Health Disease 2 (3): 48–63.
- Jamieson D. (1986). The relation of free radical production to hyperoxia; Ann. Rev. Physiol., 48, pp. 703-719
- Janissen, B., & Huynh, T. (2018). Chemical composition and value-adding applications of coffee industry by-products: A review. Resources, Conservation and Recycling, 128, 110–117.
- Jayachandran, M., Zhang, T., Wu, Z., Liu, Y., & Xu, B. (2020). Isoquercetin regulates SREBP-1C via AMPK pathway in skeletal muscle to exert antihyperlipidemic and anti-inflammatory effects in STZ induced diabetic rats. Molecular Biology Reports, 47(1), 593–602. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05166-y>

- Jayaraman, R., Subramani, S., Sheik Abdullah, S. H., & Udaiyar, M. (2018). Antihyperglycemic effect of hesperetin, a citrus flavonoid, extenuates hyperglycemia and exploring the potential role in antioxidant and antihyperlipidemic in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 97, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.102>
- Jiménez-Zamora, A., Pastoriza, S., and J a, R.-H. (2015). Revalorization of coffee by-products. Prebiotic, antimicrobial and antioxidant properties. *LWT – Food Sci. Technol.* 61 (1): 12–18. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0023643814007348>
- Johansson EB, Tjalve H. (1978). Studies on the tissue-disposition and fate of [14C] streptozotocin with special reference to the pancreatic islets. *Acta Endocrinol.* 89(2):339–351.
- Kabbaj O, Yoon SR, Holm C, Rose J, Vitale ML, Pelletier MR. (2003). Relationship of the hormone-sensitive lipase-mediated modulation of cholesterol metabolism in individual compartments of the testis to serum pituitary hormone and testosterone concentrations in a seasonal breeder, the mink (*Mustela vison*). *Biol. Reprod.* 68: 722–73
- Kaikini, A. A., Dhodi, D., Muke, S., Peshattiwar, V., Bagle, S., Korde, A., Sarnaik, J., Kadwad, V., Sachdev, S., & Sathaye, S. (2020). Standardization of type 1 and type 2 diabetic nephropathy models in rats: Assessment and characterization of metabolic features and renal injury. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(3), 295–307. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_239_19
- Kajimoto Y, Kaneto H. (2004). Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 1011:168–76.
- Kalaivani K, Sankaranarayanan C. (2019). Isopulegol ameliorates dyslipidemia by modulating adipokine secretion in high fat diet/streptozotocin induced diabetic rats. *J Drug Deliv Ther.* 9(4-A):126–136.
- Kaleem M.; Ahmad A. (2018). *Therapeutic, Probiotic and Unconventional Foods*; Academic Press, pp 137–155.
- Karle, P. P., Dhawale, S. C., Mandade, R. J., & Navghare, V. V. (2022). Screening of *Manilkara zapota* (L) P. Royen stem bark ethanolic extract for in vitro α -glucosidase inhibition, preliminary antidiabetic effects, and improvement of diabetes and its complications in alloxan-induced diabetes in Wistar rats. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1). <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00783-3>
- Karunanyake EH, Hearse DJ, Mellows G. (1974). The synthesis of C14Streptozotocin and its distribution and excretion in the rat. *Biochem J.* 142:673–683
- Kavishankar, G. B., Moree, S. S., & Lakshmidēvi, N. (2014). Hepatoprotective and antioxidant activity of N-Trisaccharide in different experimental rats. *Phytomedicine*, 21(8–9), 1026–1031. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.033>
- Khanra, R., Bhattacharjee, N., Dua, T.K., Nandy, A., Saha, A., Kalita, J., Manna, P., Dewanjee, S. (2017). Taraxerol, a pentacyclic triterpenoid, from *Abroma augusta* leaf

- attenuates diabetic nephropathy in type 2 diabetic rats. *Biomed. Pharm.* 94, 726–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.112>
- Kilpatrick ES. (2008). Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J Clin Pathol.* Sep;61(9):977–82.
- Kim, D.-O., Chun, O.K., Kim, Y.J., Moon, H.-Y., Lee, C.Y. (2003). Quantification of polyphenolics and their antioxidant capacity in fresh plums. *Journal of agricultural and food chemistry* 51, 6509-6515.
- Kim, J., Jang, J.Y., Cai, J., et al. (2014). Ethanol extracts of unroasted *Coffea canephora robusta* beans suppress adipogenesis in preadipocytes and fat accumulation in rats fed a high-fat diet. *Food Sci Biotechnol.* 23(6), 2029-2035.31
- King, A., & Austin, A. (2017). Chapter 10 - Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6/00010-3>
- King, A., Bowe, J. (2016). Animal models for diabetes: understanding the pathogenesis and finding new treatments. *Biochem. Pharmacol.* 99, 1–10.
- Kleinwächter, M., Bytof, G. and Selmar, D. (2015). Coffee Beans and Processing, In: V.R. Preedy (Ed.), *Coffee in Health and Disease Prevention* (pp. 73-81), San Diego: Academic Press.
- Komes D, Bušić A. (2014). Antioxidants in coffee. In: Preedy V, editor. *Processing and Impact on Antioxidants in Beverages*. San Diego: Academic Press; pp. 25-32. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124047389000039>
- Kondo, A., Muranaka, Y., Ohta, I., Notsu, K., Manabe, M., Kotani, K., Saito, K., Maekawa, M., Kanno, T. (2001). Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL. *Clin. Chem.* 47(5), 893–900
- Kuo CL, La Du BN. (1995). Comparison of purified and rabbit serum paraoxonases. *Drug Metabolism and Disposition.* 23 : 935-944
- Lachenmeier, D. W., & Schwarz, S. (2020). Coffee By-Products. <https://doi.org/10.32545/encyclopedia202005.0016.V2>
- Latha, P.C.R. and Daisy, P. (2010). Influence of Terminalia bellerica Roxb. Fruits Extract on Biochemical Parameters in Streptozotocin Diabetic Rats. *International Journal of Pharmacology*,6,89-96. <http://dx.doi.org/10.3923/ijp.2010.89.96>
- Latifi, E., Mohammadpour, A. A., H, B. F., & Nourani, H. (2019). Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin extract in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 110, 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.152>
- Lee Y-G, Cho E-J, Maskey S, Nguyen D-T, Bae H-J. (2023). Value-Added Products from Coffee Waste: A Review. *Molecules.* 28(8):3562. <https://doi.org/10.3390/molecules28083562>

- Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 51(2):216–226.
- Lestari, W.; Hasballah, K.; Listiawan, M.; Sofia, S. (2022). Coffee by-products as the source of antioxidants: A systematic review. *F1000Research* 11, 220.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 186: 464-478
- Lipinski, B. (2001). Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus; *J. Diabetes its Complications*, 15 (4) pp. 203-210
- Lisman, T., Caldwell, S. H., Burroughs, A. K., Northup, P. G., Senzolo, M., Stravitz, R. T., Tripodi, A., Trotter, J. F., Valla, D. C., Porte, R. J., & Coagulation in Liver Disease Study Group. (2010). Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J. Hepatol*. 53(2), 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.042>
- Livingstone C, Davis J. (2007). Review: Targeting therapeutics against glutathione depletion in diabetes and its complications. *Br J Diabetes Vasc Dis*. Nov;7(6):258–65.
- Lopez-Barrera, D. M., Vazquez-Sanchez, K., Loarca-Pina, M. G., and Campos-Vega, R. (2016). Spent coffee grounds, an innovative source of colonic fermentable compounds, inhibit inflammatory mediators in vitro. *Food Chemistry*, 212, 282–290.
- Lourenço Neto, M., Agra, K. L., Suassuna Filho, J., & Jorge, F. E. (2018). TDDFT calculations and photoacoustic spectroscopy experiments used to identify phenolic acid functional biomolecules in Brazilian tropical fruits in natura. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 193, 249–257. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2017.12.036>
- Lu SC. (2013). Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*. May;1830(5):3143–53.
- Madić, V., Petrović, A., Jušković, M., Jugović, D., Djordjević, L., Stojanović, G., & Vasiljević, P. (2021). Polyherbal mixture ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and histopathological changes of pancreas, kidney and liver in a rat model of type 1 diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 265. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113210>
- Magoni, C., Bruni, I., Guzzetti, L., Dell’Agli, M., Sangiovanni, E., Piazza, S., et al. (2018). Valorizing coffee pulp by-products as anti-inflammatory ingredient of food supplements acting on IL-8 release. *Food Research International*, 112, 129–135.
- Makinde, E.A., Radenahmad, N., Zaman, R.U., Olatunji, O.J. (2020). Fatty Acids and Sterol Rich Stem Bark Extract of *Shorea Roxburghii* Attenuates Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Eur. J. Lipid Sci. Technol*. 122(11), 2000151. <https://doi.org/10.1002/ejlt.202000151>
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. Jan;17(1):24–38.

- Marrocco, F. Altieri, and I. Peluso. (2017). Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 6501046.
- Martin JP, Dailey JM, Sungarman E. (1987). Negative and positive assays of superoxide dismutase based on hematoxilin autoxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 255: 329–336.
- Martinez-Saez, N., Ullate, M., Martin-Cabrejas, M.A., Martorell, P., Genovés, S., Ramon, D., del Castillo, M.D. (2014). A novel antioxidant beverage for body weight control based on coffee silverskin. *Food Chem.* 150, 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.10.100>
- Marto, J., Gouveia, L. F., Chiari, B. G., Paiva, A., Isaac, V., Pinto, P., et al. (2016). The green generation of sunscreens: Using coffee industrial sub-products. *Industrial Crops and Products*, 80, 93–100.
- Martuscelli, M.; Esposito, L.; Di Mattia, C.D.; Ricci, A.; Mastrocola, D. (2021) Characterization of Coffee Silver Skin as Potential Food-Safe Ingredient. *Foods*, 10, 1367. <https://doi.org/10.3390/foods10061>
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, 3(11), e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Mesías, M., Navarro, M., Martínez-Saez, N. et al. (2014). Antiglycative and carbonyl trapping properties of the water-soluble fraction of coffee silverskin. *Food Res. Int.* 62: 1120–1126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.058>
- Miaffo, D., Ntchapda, F., Mahamad, T. A., Maidadi, B., & Kamanyi, A. (2021). Hypoglycemic, antidyslipidemic and antioxidant effects of *Vitellaria paradoxa* barks extract on high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetes rats. *Metabolism Open*, 9, 100071. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100071>
- Michaelides A, Raby C, Wood M, Farr K & Toro-Ramos T. (2016). Weight loss efficacy of a novel mobile Diabetes Prevention Program delivery platform with human coaching. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 4 e000264. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000264>
- Mohan H. (2002). *Textbook of Pathology*, (fourth ed.), Jaypee publishers
- Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarinn J. sci. technol* 26, 211-219
- Moussa S.A. (2008). Oxidative stress in diabetes mellitus; *Romanian J. Biophys.*, 18 (3), pp. 225-236
- Murthy, P. S., & Madhava Naidu, M. (2012). Sustainable management of coffee industry by-products and value addition—a review. *Resources, Conservation and Recycling*, 66, 45–58.

- Mussatto, S. I., Ballesteros, L. F., Martins, S., & Teixeira, J. A. (2011). Extraction of antioxidant phenolic compounds from spent coffee grounds. *Separation and Purification Technology*, 83, 173–179
- Mussatto, S.I. (2015). Generating biomedical polyphenolic compounds from spent coffee or silverskin coffee. In: *Coffee in Health and Disease Prevention* (ed. V.R. Preedy), 93–106. Amsterdam: Elsevier.
- Myshko A., Checchinato F., Colapinto C., Finotto V., Mauracher C. (2024). Towards the twin transition in the agri-food sector? Framing the current debate on sustainability and digitalisation, *Journal of Cleaner Production*, Volume 452, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2024.142063>.
- Narita, Y. and Inouye, K. (2012). High antioxidant activity of coffee silverskin extracts obtained by the treatment of coffee silverskin with subcritical water. *Food Chem.* 135 (3): 943–949. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.078>
- Narita, Y., Iwai, K., Fukunaga, T., Nakagiri, O. (2012). Inhibitory activity of chlorogenic acids in decaffeinated green coffee beans against porcine pancreas lipase and effect of a decaffeinated green coffee bean extract on an emulsion of olive oil. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 76(12), 2329–2331
- Naskar S., Islam A., Mazumder U.K., Saha P., Haldar P.K., Gupta M. (2010). In vitro and in vivo antioxidant potential of hydromethanolic extract of *Phoenix dactylifera* fruits, *J. Sci. Res.* 2: 14
- Ni, Z., Guo, L., Liu, F., Olatunji, O.J., Yin, M. (2019). *Allium tuberosum* alleviates diabetic nephropathy by suppressing hyperglycemia-induced oxidative stress and inflammation in high fat diet/ streptozotocin treated rats. *Biomed. Pharm.* 112, 108678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108678>
- Nithiya T., Udayakumar R. (2018). Hepato and renal protective effect of phloretin on streptozotocin induced diabetic rats, *J. Biomed. Pharm. Sci.* 1–6.
- Nna, V.U., Abu Bakar, A.B., Md Lazin, M.R.M.L., Mohamed, M. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Chem. Toxicol.* 120, 305–320. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.028>
- Nolasco, A., Squillante, J., Esposito, F., Velotto, S., Romano, R., Aponte, M., Giarra, A., Toscanesi, M., Montella, E., & Cirillo, T. (2022). Coffee Silverskin: Chemical and Biological Risk Assessment and Health Profile for Its Potential Use in Functional Foods. *Foods*, 11(18). <https://doi.org/10.3390/foods11182834>
- Ntimbane, T., Comte, B., Mailhot, G., Berthiaume, Y., Poitout, V., Prentki, M., Rabasa-Lhoret, R., Levy, E. (2009). Cystic fibrosis-related diabetes: from CFTR dysfunction to oxidative stress. *Clin. Biochem. Rev.* 30(4), 153–177
- Nzekoue, F. K., Angeloni, S., Navarini, L., Angeloni, C., Freschi, M., Hrelia, S., Vitali, L. A., Sagratini, G., Vittori, S., & Caprioli, G. (2020). Coffee silverskin extracts: Quantification of 30 bioactive compounds by a new HPLC-MS/MS method and

- evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. *Food Research International*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109128>
- Nzekoue, F.K., Angeloni, S., Navarini, L., Angeloni, C., Freschi, M., Hrelia, S., Vitali, L.A., Sagratini, G., Vittori, S., Caprioli, G. (2020). Coffee silverskin extracts: Quantification of 30 bioactive compounds by a new HPLC-MS/MS method and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. *Food Res. Int.* 133, 109128. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109128>
- OCDE (2002). Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071001-en>
- Odetti P, Garibaldi S, Noberasco G, Aragno I, Valentini S, Traverso N, et al. (1999). Levels of carbonyl groups in plasma proteins of type 2 diabetes mellitus subjects. *Acta Diabetol.* Dec;36(4):179–83.
- Olatunji, O. J., Zuo, J., & Olatunde, O. O. (2021). *Securidaca inappendiculata* stem extract confers robust antioxidant and antidiabetic effects against high fructose/streptozotocin induced type 2 diabetes in rats. Exploration of bioactive compounds using UHPLC-ESI-QTOF-MS. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129(6), 1187–1199. <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1921811>
- Oliveira, G.; Passos, C.P.; Ferreira, P.; Coimbra, M.A.; Gonçalves, I. (2021) Coffee By-Products and Their Suitability for Developing Active Food Packaging Materials. *Foods*, 10, 683. <https://doi.org/10.3390/foods10030683>
- Onyekachukwu, E. O., Osagie, A. M., Oimage, S. O., Oimage, K., & Azeke, M. A. (2021). *Picalima nitida* protects against hepatotoxicity and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Comparative Clinical Pathology*, 30(6), 981–993. <https://doi.org/10.1007/s00580-021-03297-y>
- Otles, S. and Ozgoz, S. (2014). Health effects of dietary fiber. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 13 (2): 191–202.
- Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction: oxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese Journal of Nutrition*, 44, 307–315.
- Pandey KB, Mishra N, Rizvi SI. (2010). Protein oxidation biomarkers in plasma of type 2 diabetic patients. *Clin Biochem.* Mar;43(4-5):508–11.
- Panusa, A., Petrucci, R., Lavecchia, R., and Zuorro, A. (2017). UHPLC-PDA-ESI- TOF/MS metabolic profiling and antioxidant capacity of arabica and robusta coffee silverskin: Antioxidants vs phytotoxins. *Food Res. Int.* 99 (May): 155–165
- Patel H., Chen J., Das K.C., Kavdia M. (2013). Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC; *Cardiovasc. Dialectol.*, 12 (1), pp. 142-146
- Patricia P.M. (2009). Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health; *Curr. Opin. Pharmacol.*, 9, pp. 771-779

- Peixoto, J.A.B., Andrade, N., Machado, S., Costa, A.S.G., Puga, H., Oliveira, M.B.P.P., Martel, F., Alves, R. C. (2022). Valorizing coffee silverskin based on its phytochemicals and antidiabetic potential: from lab to a pilot scale. *Foods* 11(12). <https://doi.org/10.3390/foods11121671>
- Pérez-Sánchez, A., Barrajon-Catalán, E., Herranz-López, M., and Micol, V. (2018). Nutraceuticals for skin care: a comprehensive review of human clinical studies. *Nutrients* 10 (4): 1–22.
- Phillips M, Cataneo R.N., Cheema T, Greenberg J. (2004). Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus; *Clin. Chim. Acta*, 344 (1-2), pp. 189-194
- Phillips, A. O., and Steadman R. (2002). Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol. Histopathol.* 17:247–252.
- Poitout V, Robertson RP. (2008). Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.*; 29(3):351–366
- Procentese, A., Raganati, F., Olivieri, G. et al. (2019). Combined antioxidant- biofuel production from coffee silverskin. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 103 (2): 1021–1029.
- Puertas Quintero GI. (2011). Composición química de una taza de café. *Av Tecnológicos Cenicafé.*414:1-12
- Puga, H., Alves, R. C., Costa, A. S., Vinha, A. F., & Oliveira, M. B. P. P. (2017). Multifrequency multimode modulated technology as a clean, fast, and sustainable process to recover antioxidants from a coffee by-product. *Journal of Cleaner Production*, 168, 14–21.
- Punithavathi, V. R., Prince, P. S. M., Kumar, R., & Selvakumari, J. (2011). Antihyperglycaemic, antilipid peroxidative and antioxidant effects of gallic acid on streptozotocin induced diabetic Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*, 650(1), 465–471. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.059>
- Pushpa S. Murthy; M. Madhava Naidu. (2012). Sustainable management of coffee industry by-products and value addition— A review. *Resources, Conservation and Recycling*, 66, 45-58, <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2012.06.005>
- Rahbar S. (2005). The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci.* Jun; 1043:9–19.
- Rains, J.L. and Jain, S.K. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biol. Med.* 50: 567–575.
- Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MR. (1963). Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother Rep.* 29:91–98.
- Ramesh B, Karuna R, Sreenivasa Reddy S, Sudhakara G, Saralakumari D. (2013). Ethanolic extract of commiphoramukul gum resin attenuates streptozotocin-induced alterations in carbohydrate and lipid metabolism in rats. *Excli J.* 12:556–568.

- Rana A, Samtiya M, Dhewa T, Mishra V, Aluko RE. (2022). Health benefits of polyphenols: A concise review. *Journal of Food Biochemistry*. 46(10):e14264. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14264>
- Rebollo-Hernanz, M., Zhang, Q., Aguilera, Y., Martín-Cabrejas, M. A., & de Mejia, E. G. (2019). Relationship of the phytochemicals from coffee and cocoa by-products with their potential to modulate biomarkers of metabolic syndrome in vitro. *Antioxidants*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/antiox8080279> b
- Rebollo-Hernanz, M., Zhang, Q., Aguilera, Y., Martín-Cabrejas, M. A., & Gonzalez de Mejia, E. (2019). Phenolic compounds from coffee by-products modulate adipogenesis-related inflammation, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance in adipocytes, via insulin/PI3K/AKT signaling pathways. *Food and Chemical Toxicology*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110672> a
- Regazzoni, L.; Saligari, F.; Marinello, C.; Rossoni, G.; Aldini, G.; Carini, M.; Orioli, M. (2016). Coffee silverskin as a source of polyphenols: High resolution mass spectrometric profiling of components and antioxidant activity. *J. Funct. Foods*, 20, 472–485.
- Ren, T., Zhu, Y., Xia, X., Ding, Y., Guo, J., & Kan, J. (2017). Zanthoxylum alkylamides ameliorate protein metabolism disorder in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Molecular Endocrinology*, 58(3), 113–125. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0218>
- Renner, S., Dobenecker, B., Blutke, A., Zols, S., Wanke, R., Ritzmann, M., Wolf, E. (2016). Comparative aspects of rodent and nonrodent animal models for mechanistic and translational diabetes research. *Theriogenology* 86 (1), 406–421.
- Ribeiro, H., Marto, J., Raposo, S., Agapito, M., Isaac, V., Chiari, B. G., et al. (2013). From coffee industry waste materials to skin-friendly products with improved skin fat levels. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 115, 330–336.
- Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Takwoingi Y. (2018). Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 29;10:CD012661; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661>
- Rodrigues, F., Gaspar, C., Palmeira-de-Oliveira, A., Sarmiento, B., Helena Amaral, M., & MB, P. P. O. (2016). Application of coffee silverskin in cosmetic formulations: Physical/antioxidant stability studies and cytotoxicity effects. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42, 99–106.
- Rodrigues, F., Matias, R., Ferreira, M., Amaral, M. H., & Oliveira, M. B. (2016). In vitro and in vivo comparative study of cosmetic ingredients Coffee silverskin and hyaluronic acid. *Experimental Dermatology*, 25, 572–574.
- Rodrigues, F., Palmeira-de-Oliveira, A., Neves, J.d., Sarmiento, B., Amaral, M. H., & Oliveira, M. B. P. P. (2015). Coffee silverskin: A possible valuable cosmetic ingredient. *Pharmaceutical Biology*, 53, 386–394.
- Rodrigues, F., Pereira, C., Pimentel, F. B., Alves, R. C., Ferreira, M., Sarmiento, B., et al. (2015). Are coffee silverskin extracts safe for topical use? An in vitro and in vivo approach. *Industrial Crops and Products*, 63, 167–174.

- Rosa, L. A. de la, Moreno-Escamilla, J. O., Rodrigo-Garcia, J., & Alvarez-Parrilla, E. (2019). Phenolic compounds. In E. M. Yahia, & A. Carrilo-López (Eds.). *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables* (pp. 253–271). Woodhead Publishing
- Roxo, D. F., Arcaro, C. A., Gutierrez, V. O., Costa, M. C., Oliveira, J. O., Lima, T. F. O., Assis, R. P., Brunetti, I. L., & Baviera, A. M. (2019). Curcumin combined with metformin decreases glycemia and dyslipidemia, and increases paraoxonase activity in diabetic rats. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0431-0>
- Rui L. (2014). Energy metabolism in the liver, *Compr. Physiol.* 4 ; 177–197.
- Santos, É. M. dos, Macedo, L. M. de, Tundisi, L. L., Ataíde, J. A., Camargo, G. A., Alves, R. C., Oliveira, M. B. P. P., & Mazzola, P. G. (2021). Coffee by-products in topical formulations: A review. In *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 111, pp. 280–291). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.064>
- Schieber M, Chandel NS. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol.* May;24(10):R453–62.
- Selvan, V.T., Manikandan, L., Senthil Kumar, G.P., Suresh, R., Kakoti, B.B., Gomathi, P., Kumar, D.A., Saha, P., Gupta, M., Mazumder, U.K. (2008). Antidiabetic and antioxidant effect of methanol extract of *Artanema sesamoides* in streptozotocin induced diabetic rats. *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.* 1, 25–33.
- Shah, M. (2002). Evaluation of the effect of aqueous extract from powders of root, stem, leaves and whole plant of *Phyllanthus debilis* against CCL4 induced rat liver dysfunction. *Indian Drugs* 39, 333–337
- Shahidi F. (2015). Ambigaipalan P. Phenolics and Polyphenolics in Foods, Beverages and Spices: Antioxidant Activity and Health Effects - A Review. *J. Funct. Foods*, 18, 820–897. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018>
- Shahwan M., Alhumaydhi F., Ashraf G., Hasan M.Z., Shamsi A. (2022). Role of polyphenols in combating Type 2 Diabetes and insulin resistance, *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol 206, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.004>
- Sharma P., Hajam Y.A., Kumar R., Rai S. (2022). Complementary and alternative medicine for the treatment of diabetes and associated complications: A review on therapeutic role of polyphenols, *Phytomedicine Plus*, Vol 2, <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100188>
- Sica, D.; Malandrino, O.; Supino, S. (2018). The Corporate Social Responsibility in the Italian Agro-food Sector. *J. Health Sci.*, 6, 358–364.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. (2001). Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia.* Feb;44(2):129–46.

- Singleton, V. L., Orthofer, R., & Lamuela-Raventós, R. M. (1999). Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent. *Methods in Enzymology*, 299, 152-178.
- Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J., & Crouch, S.R. (2014). *Principles of Instrumental Analysis*. Cengage Learning.
- Slatter D. A., Bolton C. H., and Bailey A. J. (2000). The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus, *Diabetologia*, vol. 43, no. 5, pp. 550–557.
- Soares, C.M.D., Alves, R.C. and Oliveira, M.B.P.P. (2015). Factors Affecting Acrylamide Levels in Coffee Beverages. In V.R. Preedy (Ed.), *Coffee in Health and Disease Prevention* (pp. 217-224), San Diego: Academic Press
- Song F, Jia W, Yao Y, Hu Y, Lei L, Lin J, et al. (2007). Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. Jun;112(12):599–606.
- Srivastava, A. K., Mukerjee, A., & Tripathi, A. (2020). Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of Cucumis melo var. momordica fruit extract on experimental animals. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00116-z>
- Srivastava, N., Singh, A., Kumari, P., Nishad, J. H., Gautam, V. S., Yadav, M., Bharti, R., Kumar, D., & Kharwar, R. N. (2020). Advances in extraction technologies: Isolation and purification of bioactive compounds from biological materials. In *Natural Bioactive Compounds: Technological Advancements* (pp. 409–433). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820655-3.00021-5>
- Stadler K. (2011). Peroxynitrite-Driven Mechanisms in Diabetes and Insulin Resistance – the Latest Advances, *Current Medicinal Chemistry*; 18 (2) . <https://dx.doi.org/10.2174/092986711794088317>
- Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X
- Suarez Agudelo JM. (2012). Aprovechamiento de los residuos sólidos provenientes del beneficio de café, en el municipio de Betania Antioquia: Usos y aplicaciones. Caldas: Corporación Universitaria Lasallista.
- Suzuki D, Miyata T. (1999). Carbonyl stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Intern Med*. Apr;38(4):309–14.
- Suzuki, T., Sawada, S., Ishigaki, Y., Tsukita, S., Kodama, S., Sugisawa, T., Imai, J., Yamada, T., Yamaguchi, T., Murano, T., Katagiri, H. (2016). Lipoprotein lipase deficiency (R243h) in a type 2 diabetes patient with multiple arterial aneurysms. *Intern. Med*. 55(9), 1131–1136. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5239>
- Swamy, S.K., Nagalakshmi, N.C., Santhosh K., Yogesh, H.S. (2018). Hypoglycemic activity of ethanol extract of *Jasminum grandiflorum* flowers in vivo and cytotoxicity of its chloroform isolate in vitro. *Int J Diabetes Metab Disord*.

- Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R. (2007). Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 6:662–680
- Szkudelski T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 50(6):537–546.
- Tan, S., Kusumocahyo, S.P., and Widiputri, D.I. (2016). Pulverization of coffee silverskin extract as a source of antioxidant. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* 162 (1) <https://doi.org/10.1088/1757-899X/162/1/012027>
- Taylor F. (1985). Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry.* 148 : 149-153.
- Tesch GH, Allen TJ. (2007). Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Nephrology.* 12(3):261–266.
- Tietz NW, Astles JR, Shuey DF. (1989). Lipase activity measured in serum by a continuous monitoring pH-Stat technique-an update. *Clin Chem.* 35 : 1688-169
- Tiwari, B. K., Pandey, K. B., Abidi, A. B., & Rizvi, S. I. (2013). Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. *Journal of biomarkers*, 2013, 378790. <https://doi.org/10.1155/2013/378790>
- Tores de la Cruz, S., Iriando-DeHond, A., Herrera, T., Lopez Tofño, Y., Galvez-Robleño, C., Prodanov, M., Velazquez-Escobar, F., Abalo, R., Castillo, M.D.D. (2019). An Assessment of the Bioactivity of Coffee Silverskin Melanoidins. *Foods* 8(2), 68
- Torres-Valenzuela LS, Ballesteros Gómez A, Sanin A, Rubio S. (2019). Valorization of spent coffee grounds by supramolecular solvent extraction. *Separation and Purification Technology.* 228:115759 b
- Torres-Valenzuela, S., L., Serna-Jiménez, J. A., & Martínez, K. (2019). Coffee By-Products: Nowadays and Perspectives. [www.cafedecolombia.com. http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.89508](http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.89508) a
- Tran L, Zielinski A, Roach AH, Jende JA, Householder AM, Cole EE, et al. (2015). Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: oral medications. *Ann Pharmacother.* May;49(5):540–56.
- Ullah A, Khan A, Khan I. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Volume 24, Issue 5, Pages 547-553, ISSN 1319-0164, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Van Uffelen, BE, Van der Zee J, deKoster BM, VanStereninck J, Elferink JG (1998). Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochem J* 330 (pt 2): 719-722.
- Vavra JJ, Deboer C, Dietz A, Hanka LJ, Sokolski WT. (1959). Streptozotocin, a new antibacterial antibiotic. *Antibiot Annu.* 7:230–235.

- Venkatesan T, Choi YW, Kim YK (2019). Impact of different extraction solvents on phenolic content and antioxidant potential of *Pinus densifora* bark extract. *BioMed Res Int* 2019:1–14
- Veronese, N., Solmi, M., Caruso, M.G. et al. (2018). Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am. J. Clin. Nutr.* 107 (3): 436–444
- Vikhe, S., Kunkulol, R., & Raut, D. (2022). Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of crude fractions and isolated compound from *Striga orobanchioides* Benth on streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 13(3). <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2022.100618>
- Villaño, D., Fernández-Pachón, M., Moyá, M.L., Troncoso, A., García-Parrilla, M. (2007). Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. *Talanta* 71, 230-235.
- Vlassara H, Palace MR. (2002). Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med.* Feb;251(2):87–101
- Vlassara H, Uribarri J. (2014). Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep.* Jan;14(1):453.
- Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Maróstica Junior, M. R. (2019). Phenolic compounds: Structure, classification, and antioxidant power. In *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potencial Applications*. Woodhead Publishing 33–50
- Wallace J.I. (2004). Management of diabetes in elderly, *Clin. Diabetes*, 17 p. 1
- Wamique M., Ali W., Reddy D. H., Vishwakarma P., and Waseem M. (2018). A case control study on HDL associated PON1 enzyme level in Northern Indian type 2 diabetes mellitus patients, *Diabetes & Metabolic Syndrome*, vol. 12, no. 6, pp. 843–847
- Wang, X. T., Li, J., Liu, L., Hu, N., Jin, S., Liu, C., Mei, D., & Liu, X. D. (2012). Tissue cholesterol content alterations in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(7), 909–917. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.50>
- Wen, L., Zhang, Z., Rai, D., Sun, D. W., & Tiwari, B. K. (2019). Ultrasound-assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from coffee silverskin: Impact on phenolic content, antioxidant activity, and morphological characteristics. *Journal of Food Process Engineering*, 42(6). <https://doi.org/10.1111/jfpe.13191>
- Withouck H, Boeykens A, Broucke MV, Moreira MM, Delerue-Matos C, De Cooman L (2019). Evaluation of the impact of pre-treatment and extraction conditions on the polyphenolic profile and antioxidant activity of Belgium apple wood. *Eur Food Res Technol* 245(11):2565–2578
- World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization; 2019 [cited 2019 Jul 16]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>

- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf
- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar;103(3):341–63
- Wu D., Wu C., and Zhong Y. (2018). The association between paraoxonase 1 activity and the susceptibilities of diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy and diabetic microangiopathy, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 22, no. 9, pp. 4283–4291.
- Wu, J., & Yan, L. J. (2015). Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. In *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* (Vol. 8, pp. 181–188). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S82272>
- Xuan, S. H., Lee, K. S., Jeong, H. J., Park, Y. M., Ha, J. H., & Park, S. N. (2019). Cosmeceutical activities of ethanol extract and its ethyl acetate fraction from coffee silverskin. *Biomaterials Research*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0151-9>
- Yan LJ. (2014). Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res.* 2014:137919.
- Young SG, Zechner R. (2013). Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev.* 27(5):459–484.
- Yun, B.Y.; Cho, H.M.; Kim, Y.U.; Lee, S.C.; Berardi, U.; Kim, S. (2020). Circular reutilization of coffee waste for sound absorbing panels: A perspective on material recycling. *Environ. Res.* 184, 109281.
- Zengin, G., Sinan, K.I., Mahomoodally, M.F., Angeloni, S., Mustafa, A.M., Vittori, S., Maggi, F., Caprioli, G. (2020). Chemical composition, antioxidant and enzyme inhibitory properties of diferent extracts obtained from spent cofee ground and cofee silverskin. *Foods* 9(6). <https://doi.org/10.3390/FOODS9060713>
- Zhao, Q., Li, L., Zhu, Y., Hou, D., Li, Y., Guo, X., Wang, Y., Olatunji, O.J., Wan, P., Gong, K. (2020). Kukoamine B Ameliorate Insulin Resistance, Oxidative Stress, Infammation and Other Metabolic Abnormalities in High-Fat/High-Fructose-Fed Rats. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes: Targets Ther.* 13, 1843–1853. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S247844>
- Zhishen, J., Mengcheng. T., Jianming, W. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64, 555-559.
- Zimmet PZ. (2017). Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol.* 3:1.

Annexes

Liste des figures

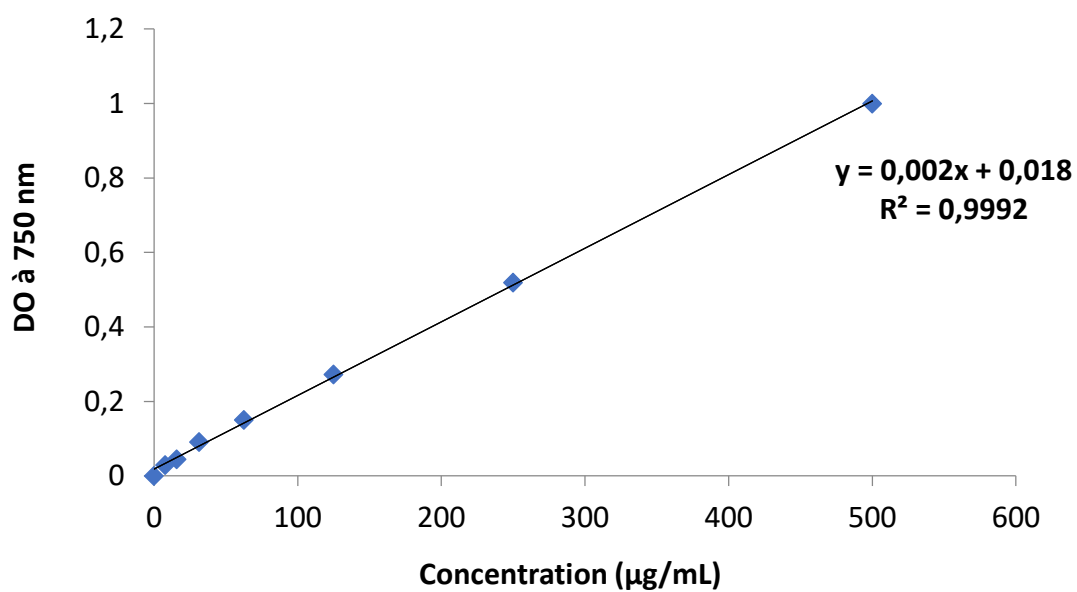


Figure A1: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.

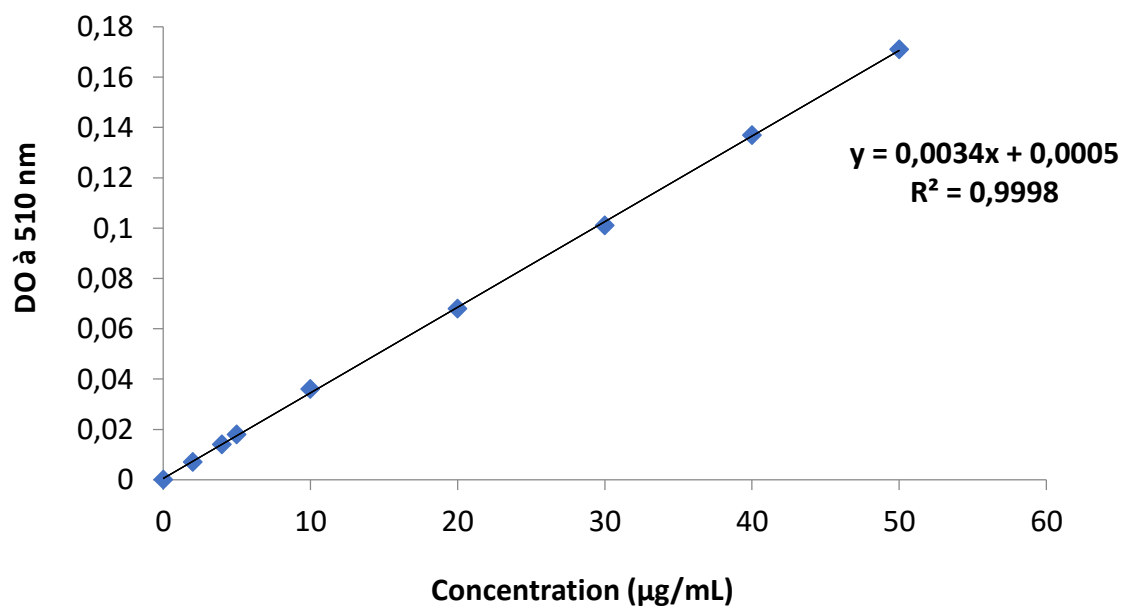


Figure A2: Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des flavonoïdes totaux.

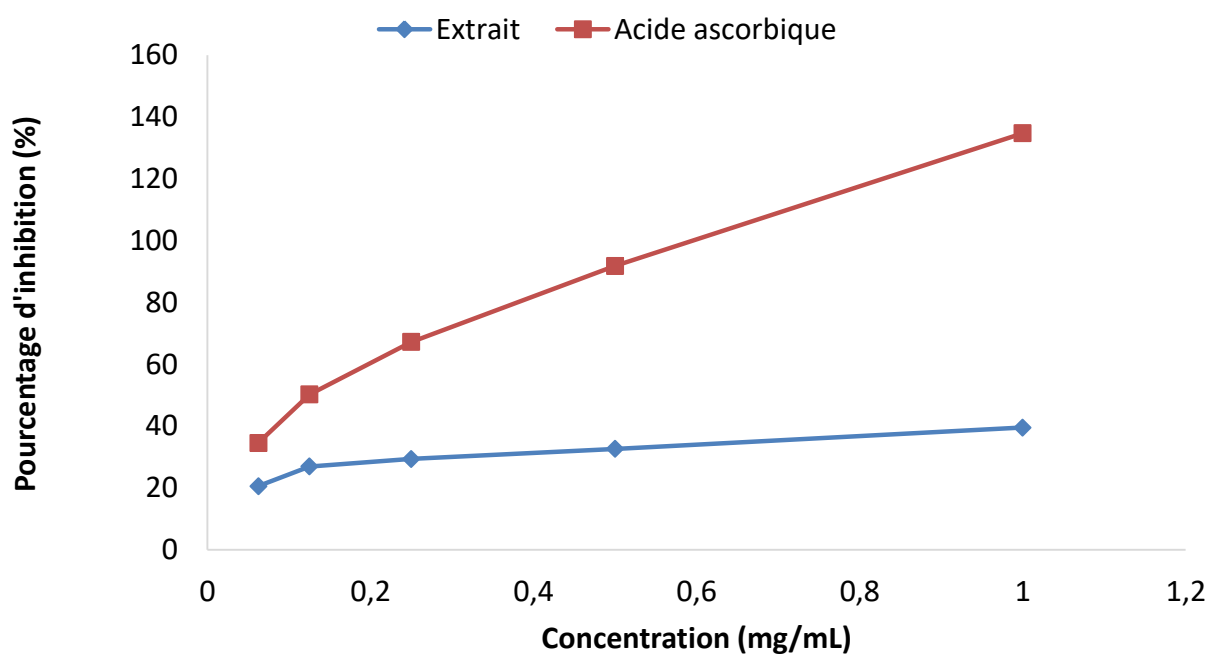


Figure A3: Pourcentage d'inhibition du DPPH de l'extrait comparé à l'acide ascorbique.

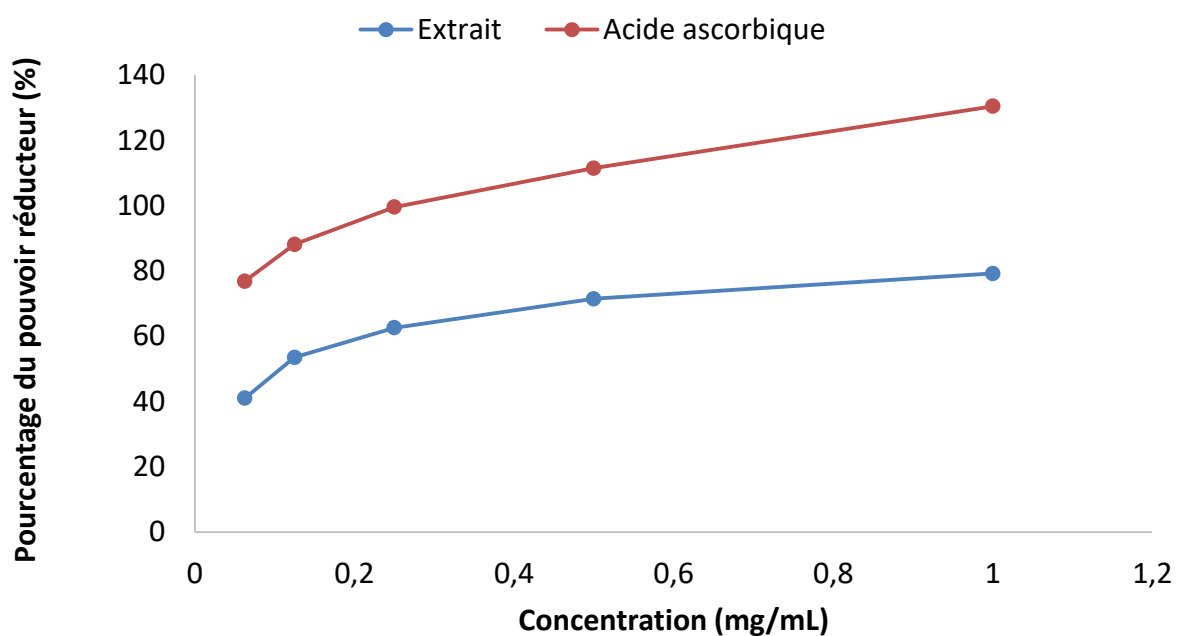


Figure A4: Pourcentage de pouvoir réducteur du fer de l'extrait comparé à l'acide ascorbique.

Liste des tableaux

Tableau A1: Rapport des pics identifiés par HPLC dans l'extrait de la parche de café

TR (min)	Nom du composé	Aire	Hauteur
1.984	ND	939,381	64,310
2.302	Acide gallique	1281,787	49,698
2.971	ND	1184,965	37,977
4.010	ND	1009,075	76,573
4.304	ND	1064,486	59,357
5.236	Catéchine	688,084	56,271
6.453	ND	1449,042	94,304
6.975	Acide chlorogénique	3078,382	145,356
7.531	Acide caféique	1199,650	55,933
8,044	Caféine	40311,866	2545,216
8.650	ND	2867,960	136,955
8.982	ND	983,407	82,792
9.319	Epicatechine	2341,840	105,054
10.229	Acide vanillique	788,903	63,391
10.825	ND	2935,825	145,656
11.130	Acide p-coumarique	1752,143	122,014
12.021	ND	5224,002	149,171
12.237	ND	6451,906	235,615
13.236	ND	2751,575	148,562
13.474	ND	3943,218	147,790
14.137	ND	2564,025	128,852
14.367	Quercétine dihydrate	4546,064	137,237
15.998	Acide trans-cinnamique	6094,670	85,196

TR : temps de rétention ; ND : non déterminé

Tableau A2: Suivi de la glycémie chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation.

Lots/ Glycémie (mg/dL)	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
J1	86,42±7,14 ^b	87,73±6,81 ^b	86,54±9,35 ^b	350,45±6,98 ^a	347,76±3,18 ^a	343,13±4,43 ^{ab}	0,000042
J7	83,17±15,13 ^b	84,12±10,77 ^b	84,97±9,17 ^b	352,08±31,51 ^a	333,59±3,66 ^a	321,72±13,68 ^{ab}	0,000042
J14	90,67±5,57 ^{bc}	88,47±8,60 ^c	87,78±7,60 ^c	350,15±28,73 ^a	315,26±8,57 ^{ab}	290,36±10,11 ^{abc}	0,000013
J21	91,02±13,2 ^{bc}	86,20±10,47 ^c	85,71±7,33 ^{bc}	353,20±14,13 ^a	293,63±34,20 ^{ab}	271,3±25,57 ^{abc}	0,000015
J28	92,49±3,44 ^{bc}	87,25±8,50 ^c	87,53±3,04 ^c	352,63±32,39 ^a	271,18±11,72 ^{ab}	235,0±10,99 ^{abc}	0,000008

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type des lots durant chaque 7 jours. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A3 : Suivi du poids corporel chez les différents lots durant les 28 jours d'expérimentation

Lots/ Poids(g)	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
J1	247,00±4,82 ^{bc}	252,33±3,56 ^c	240,83±2,93 ^{abc}	220,83±2,86 ^a	226,00±14,21 ^{ab}	229,33±10,86 ^{ab}	0,000062
J7	266,33±3,67 ^c	254,67±2,58 ^{bc}	243,83±4,45 ^{abc}	210,17±2,93 ^a	230,50±22,00 ^{ab}	235,83±9,60 ^{ab}	0,000048
J14	286,67±2,16 ^c	257,33±2,58 ^{bc}	247,83±2,32 ^{abc}	206,17±8,23 ^a	239,33±19,56 ^{abc}	233,50±6,06 ^{ab}	0,000020
J21	297,17±2,32 ^c	259,00±4,94 ^{bc}	251,83±6,55 ^{bc}	188,83±6,71 ^a	235,33±16,85 ^{ab}	230,17±16,85 ^{ab}	0,000008
J28	295,83±12,19 ^c	260,50±4,72 ^{bc}	259,33±4,76 ^{bc}	175,50±6,19 ^a	231,33±12,31 ^{ab}	226,33±14,94 ^{ab}	0,000005

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type des lots durant chaque 7 jours. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec

ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A4: Consommation alimentaire, hydrique et diurèse chez les groupes expérimentaux.

Lots/ paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
Nourriture consommée (g)	35,20±2,16 ^{bc}	32,50±2,7 7 ^c	31,00±2,11 ^c	49,03±9,50 ^a	40,13±4,71 ^{ab}	38,40±4,81 ^{abc}	0,000001
Eau consommée (mL)	48,54±1,59 ^{bc}	47,27±2,0 0 ^c	47,83±3,92 ^c	123,22±37,65 a	101,55±28,99 ^{ab}	92,37±22,62 ^a bc	0,000001
Diurèse (mL)	14,9±1,90 ^{bc}	14,64±1,1 0 ^c	13,17±1,15 ^c	43,58±15,56 ^a	31,54±11,35 ^{ab}	24,70±12,04 ^a bc	0,000001

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type de chaque lot durant les 28 jours d'expérimentation. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A5 : Taux sanguins de glucose, insuline et hémoglobine glyquée chez les groupes expérimentaux

Lots/ paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
Glycémie (mg/dL)	93,96±1,93 ^{bc}	84,8±8,25 ^c	82,42±5,06 ^c	348,47±23,06 ^a	255,29±2,95 ^{ab}	220,5±1,39 ^{ab} c	0,000005
Insuline (μ U/mL)	10,66±0,76 ^b	10,92±1,74 ^b	12,25±2,35 ^b	4,15±0,96 ^a	7,67±1,09 ^{ab}	8,94±1,46 ^{ab}	0,000084
HbA1c (mmol/mol)	35,5±2,98 ^b	35,9±3,99 ^b	35,27±2,46 ^b	111,48±22,55 ^a	94,88±21,06 ^a	76,98±15,06 ^a b	0,00004

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette

analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A6 : Profil lipidique chez les groupes expérimentaux.

Lots/ paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
CT (mg/dL)	68,98±1,07 ^{bcd}	66,67±0,56 ^{cd}	64,52±0,54 ^d	109,94±4,74 ^a	85,48±1,01 ^{ab}	73,18±1,49 ^{abc}	0,000002
HDL (mg/dL)	24,39±1,38 ^{abc}	29,40±4,37 ^{ab}	33,46±4,39 ^b	18,98±1,79 ^c	23,30±1,61 ^{ac}	29,79±3,71 ^{ab}	0,000057
LDL/VLDL (mg/dL)	44,58±1,26 ^{ab}	37,27±4,08 ^b	31,06±4,44 ^b	90,96±3,15 ^a	62,18±1,18 ^a	43,39±2,81 ^{ab}	0,000006
TG (mg/dL)	95,21±3,12 ^{bc}	80,29±6,00 ^c	71,7±4,27 ^c	170,75±5,85 ^a	145,81±3,36 ^{ab}	132,4±3,32 ^{abc}	0,000002

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A7 : Activités des enzymes hépatiques chez les groupes expérimentaux.

Lots/ paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
ASAT (U/L)	38,33±5,00 ^b c	35,65±2,04 ^c	41,22±4,88 ^b c	94,85±4,21 ^a	67,31±3,37 ^{ab}	64,97±12,72 ^a bc	0,000011
ALAT (U/L)	24,50±2,36 ^c	27,99±3,69 ^b c	33,33±3,28 ^b c	91,43±6,88 ^a	53,17±3,26 ^{ab}	53,63±4,27 ^{ab}	0,000006
PAL (U/L)	105,52±24, 59 ^b	93,64±12,0 5 ^b	95,04±15,4 5 ^b	590,55±46,63 ^a	140,60±43,01 ab	100,13±3,54 ^a b	0,001324
LDH (U/L)	263,61±84, 86 ^b	196,67±42, 8 ^b	244,06±71, 1 ^b	1015,43±171,3 9 ^a	431,16±67,48 ab	395,28±114,5 9 ^{ab}	0,000062

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette

analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A8 : Biomarqueurs de la fonction rénale chez les groupes expérimentaux.

Lots/ paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
Urée (mg/dL)	29,50±1,87 ^{bc}	26,50±1,87 ^c	28,33±1,75 ^b _c	106,17±7,14 ^a	80,50±1,87 ^{ab}	67,17±1,47 ^a _{bc}	0,000006
Créatinine (mg/dL)	0,90±0,03 ^{bcd}	0,81±0,02 ^{cd}	0,71±0,03 ^d	1,61±0,14 ^a	1,31±0,02 ^{ab}	1,07±0,07 ^{abc}	0,000002
AU (mg/dL)	7,59±0,07 ^{ab}	6,79±0,09 ^{bc}	6,70±0,20 ^c	9,27±0,11 ^a	7,48±0,14 ^{abc}	7,47±0,15 ^{abc}	0,000015
DFG (μL/min)	800,93±29,29 _{bc}	867,75±35,48 _{bc}	968,95±50, 0 ^c	173,99±23,52 _a	326,22±78,84 _{ab}	394,97±39, 5 ^{ab}	0,000003

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A9 : Biomarqueurs du métabolisme protéique chez les groupes expérimentaux.

Lots/ paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
Protéines totales (g/dL)	5,19±0,22 ^{bc}	5,22±0,28 ^{bc}	5,23±0,37 ^c	3,26±0,11 ^a	4,27±0,09 ^{abc}	4,13±0,07 ^{ab}	0,000015
Albumine (g/dL)	3,39±0,19 ^{bc}	3,36±0,11 ^{bc}	3,45±0,10 ^c	1,57±0,07 ^a	2,04±0,16 ^{ab}	2,22±0,06 ^{abc}	0,000013
Protéinurie (mg/24h)	2,74±0,46 ^{bc}	2,98±0,49 ^{bc}	2,78±0,76 ^c	21,98±1,98 ^a	14,17±2,20 ^{ab}	11,79±1,99 ^{abc}	0,000015
Microalbuminurie (mg/L)	1,77±0,52 ^{bc}	1,82±1,17 ^c	1,54±0,66 ^c	16,04±3,57 ^a	12,54±1,24 ^{ab}	9,92±0,58 ^{abc}	0,000015

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A10 : Activités des lipases tissulaires chez les groupes expérimentaux.

Lots/paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
LPL foie (nmol/min/mg)	13,52±1,86 ^{ab}	14,70±3,39 ^b	13,53±2,59 ^{ab}	8,52±2,16 ^a	10,52±4,80 ^{ab}	11,19±1,47 ^{ab}	0.02016
LPL muscle (nmol/min/mg)	10,35±4,23 ^{ab}	16,03±2,28 ^b	16,02±1,42 ^b	9,51±1,87 ^a	13,53±1,87 ^{ab}	13,04±1,80 ^{ab}	0.002173
LPL Tissu adipeux (nmol/min/mg)	8,86±1,47 ^a	15,02±1,79 ^b	16,68±1,63 ^b	4,88±2,46 ^a	12,04±1,43 ^{ab}	11,53±1,87 ^{ab}	0,000014
LHS Tissu adipeux (nmol/min/mg)	11,01±1,79 ^a	11,53±1,37 ^a	11,52±7,26 ^a	7,86±1,71 ^a	12,02±3,41 ^a	11,35±4,26 ^a	0.337

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A11 : Biomarqueurs circulants du statut redox chez les groupes expérimentaux.

Lots/ paramètres	T	T100	T250	D	D100	D250	P value
Peroxy-nitrite ($\mu\text{mol/L}$)	20,10 \pm 2,67 _{bc}	19,45 \pm 1,13 ^b _c	15,49 \pm 0,90 ^c	62,80 \pm 1,91 ^a	25,11 \pm 1,05 ^{ab}	23,87 \pm 0,87 ^a _b	0,000006
Diènes conjugués ($\mu\text{mol/L}$)	5,17 \pm 0,95 ^{ab}	4,40 \pm 0,67 ^b	4,68 \pm 1,25 ^{ab}	8,04 \pm 1,74 ^a	5,39 \pm 0,61 ^{ab}	6,86 \pm 1,57 ^{ab}	0.008427
Taux d'oxydation (nmol/L/min)	20,87 \pm 5,40 _b	21,79 \pm 8,32 ^b	22,86 \pm 12,35 ^a _b	45,42 \pm 11,06 ^a	29,53 \pm 10,24 ^a _b	31,72 \pm 13,7 ^a _b	0.01527
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	5,22 \pm 2,3 ^b	4,39 \pm 1,41 ^b	4,79 \pm 1,58 ^b	42,13 \pm 5,15 ^a	21,42 \pm 8,64 ^{ab}	17,99 \pm 3,27 ^a _b	0,000019
PCAR ($\mu\text{mol/L}$)	3,00 \pm 0,66 ^b	2,93 \pm 0,46 ^b	2,76 \pm 0,37 ^b	4,96 \pm 0,37 ^a	2,97 \pm 1,39 ^{ab}	3,57 \pm 0,58 ^{ab}	0.002545
PON (U/mL)	7,07 \pm 2,76 ^{ab}	14,33 \pm 2,31 ^b _c	17,52 \pm 1,59 ^c	4,49 \pm 0,54 ^a	7,55 \pm 1,38 ^{ab}	12,45 \pm 3,74 ^a _{bc}	0,000036
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	2,45 \pm 1,21 ^b	2,55 \pm 1,03 ^b	2,85 \pm 1,85 ^b	0,85 \pm 0,32 ^a	1,32 \pm 0,46 ^{ab}	1,61 \pm 0,38 ^{ab}	0.002503
SOD (U/mL)	12,54 \pm 1,72 _{bc}	14,29 \pm 2,72 ^b _c	14,68 \pm 1,05 ^c	5,66 \pm 1,81 ^a	8,19 \pm 1,95 ^{ab}	9,42 \pm 1,85 ^{abc}	0,000050
CAT (U/mL)	119,91 \pm 4,8 _{1^{bc}}	125,40 \pm 3,4 _{7^c}	122,57 \pm 1,93 ^b _c	84,78 \pm 5,00 ^a	95,57 \pm 8,16 ^{ab}	99,25 \pm 7,02 ^a _b	0,000016

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. T : lot témoin contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. T100 : lot témoin recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. T250 : lot témoin recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D : groupe diabétique contrôle recevant une solution physiologique de NaCl à 0,9%. D100 : lot diabétique recevant 100 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. D250 : lot diabétique recevant 250 mg/kg/J de l'extrait de la parche de café par gavage. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Cette analyse est complétée par le post-hoc (test de Dunn) des comparaisons multiples avec ajustement de Bonferroni. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Article



Antidiabetic Effects of Coffee Silverskin Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats

Chems El Hoda Barka¹ · Bachir Bensenane¹ · Hafida Merzouk¹ · Abdelouahab Mebarki¹ · Hadi Youssouf Haddam² · Farid Berroukeche^{1,3} · Nassima Mokhtari-Soulimane¹

Received: 13 November 2023 / Accepted: 16 March 2024
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2024

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a major health problem that has reached alarming levels. The valorization of food wastes has become a priority research line in order to achieve a sustainable food industry. Coffee industry generate large amounts of by-products that are rich in bioactive phytochemicals. Coffee Silverskin (CS) is a thin tegument of the outer layer of the coffee bean and is the only by-product of the roasting process. This research was aimed to explore the diabetes-healing effects of CS extract (CSE). Before secondary screening on animals, phytochemical constituent identification, and antioxidant activity were performed. Then, streptozotocin-induced hyperglycemia in Wistar albino rats was carried out. Regular observations and different metabolic parameters were assessed. In vitro results showed that CSE was rich in polyphenols and flavonoids. Current characteristics of CSE include many principal secondary metabolites on HPLC, mainly caffeine and chlorogenic acid. CSE possesses also a significant antioxidant activity. Regarding the in vivo activities, CSE shows promising efficacy in reducing blood glucose level, glycated hemoglobin, total cholesterol, low-density lipoprotein, and hepato-renal biomarkers, and success in elevating body weight, high-density lipoprotein, and insulin levels. The histopathological reports showed significant improvements against liver and kidney damages. Analysis of the obtained data indicates the effect of CSE in improving the complications of diabetes. The overall antidiabetic activity of CSE can be traced to its phytochemical constituents and antioxidant activity. CSE could be a promising antidiabetic agent, thereby enhancing the high added value of this coffee by-product.

Highlights

- This is the first study exploring the in vivo antidiabetic effects of CSE 80% ethanolic extract.
- CSE exerts potential antihyperglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects with significant improvement in hepatorenal function parameters, and evidence of reversal of normal histoarchitecture of the liver and kidneys.
- Studied CSE has a strong future prospective for isolation of active antidiabetic principles and elucidation of its mechanisms of action through which it seems to act.

Statement of Novelty The coffee industry produces large amounts of waste by-products, which contain valuable bioactive compounds with antioxidant properties. However, one such by-product, coffee silverskin, remains relatively understudied and underutilized. To our knowledge, the mechanism of action of coffee silverskin bioactive compounds in diabetes is still unknown. The aim of this study is to obtain novel scientific evidence to demonstrate the effects of coffee silverskin extract in diabetes. To achieve this goal, the antidiabetic effects of coffee silverskin extract were evaluated in vivo. The outcome of these investigations elucidates potential antihyperglycemic, hypolipidemic, and antioxidant effects, suggesting that the consumption of coffee silverskin extract in diabetes is biologically plausible.

Extended author information available on the last page of the article