

Golden Berry Fruit and Insulin

Subjects: Agriculture, Dairy & Animal Science

Contributor: Natalia Moreno-Castellanos , Fabrice Vaillant , Patrick Poucheret , Juan Henao-Rojas

La baya dorada (*Physalis peruviana* L.) es una fruta de gran importancia comercial en algunos países africanos y latinoamericanos, donde se consume localmente y con frecuencia se exporta a los mercados del norte, principalmente Europa y Estados Unidos. Esta fruta tradicionalmente reporta características nutricionales, antioxidantes y fitoquímicas en múltiples países, variedades y estados de madurez. El fruto de *Physalis peruviana* L. contiene una amplia variedad de compuestos bioquímicos. Los witanólidos y sus derivados son los metabolitos más emblemáticos de la especie *Physalis*, y se ha demostrado que ejercen una amplia gama de actividades farmacológicas *in vitro*, como inmunomoduladores, inhibidores de la angiogénesis, anticolinesterasa, antioxidantes, antibacterianos y en algunos casos, sus extractos han mostrado citotoxicidad hacia las células cancerosas. Esta familia de compuestos con columna vertebral esteroidal ha llamado la atención de los farmacólogos, ya que estas lactonas esteroideas llamadas conhanólidos y sus derivados se concentran principalmente en las partes aéreas de las plantas, como las hojas. También se detectaron en la pulpa de la fruta, pero en concentraciones bajas y probablemente no estén biodisponibles como tales después de la ingestión oral. Pero la baya dorada es rica en carotenoides, sesquiterpenoides, fitoesteroles entre otros que pueden ser responsables del efecto en la salud observado.

metabolomic

Physalis peruviana

nutritional intervention

insulin

1. Información general

La baya dorada (*Physalis peruviana* L.) es una fruta de gran importancia comercial en algunos países africanos y latinoamericanos, donde se consume localmente y con frecuencia se exporta a los mercados del norte, principalmente Europa y Estados Unidos [1]. La farmacopea tradicional es relativamente extensa en lo que respecta los posibles beneficios para la salud de la baya, aunque se refiere principalmente al uso de cálices [2]. No obstante, la medicina popular atribuye a la fruta efectos antiespasmódicos, diuréticos, antisépticos, sedantes y analgésicos [2]. Al considerar los estudios con base científica, la mayoría de las revisiones de la literatura concluyen que la evidencia más sólida indica un efecto hipoglucemiante y la mejora de la sensibilidad a la insulina [3]. Hasta cuatro estudios independientes realizados en India, Colombia y Perú informaron propiedades antidiabéticas. Tres intervenciones con extractos de bayas de oro en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina [4] [5] [6] y ratones normales [7] efectos positivos sobre los metabolitos glucémicos y relacionados con la insulina. El cuarto estudio se realizó en 26 adultos humanos jóvenes [8], y los autores informaron que la ingesta de bayas de oro indujo una disminución posprandial de la glucemia después de una prueba de glucosa per os. Menos documentado es un posible impacto positivo adicional del consumo de frutos rojos sobre el estrés oxidativo y los procesos y el estado inflamatorio. No obstante, la mayoría de estos estudios

se realizaron in vitro o utilizando modelos animales, y los datos sobre cohortes humanas son muy escasos. Además, se sabe muy poco sobre los mecanismos y compuestos involucrados en los efectos observados.

El fruto de *Physalis peruviana* L. contiene una amplia diversidad de compuestos bioquímicos. Los withanolídos y sus derivados son los metabolitos más emblemáticos de las especies de *Physalis*, y se ha demostrado que ejercen una amplia gama de actividades farmacológicas in vitro, como inmunomoduladoras, inhibidoras de la angiogénesis, anticolinesterasa, antioxidantes, antibacterianas y antitumorales [9]. Esta familia de compuestos con una columna vertebral esteroidea ha llamado la atención de los farmacólogos, ya que los witanolídos y derivados se concentran principalmente en las partes aéreas de las plantas, como las hojas. También se detectaron en la pulpa de la fruta [10] pero a bajas concentraciones. No obstante, no está claro si dichos compuestos podrían ser bioaccesibles y biodisponibles para los seres humanos [11]. La fruta también contiene una cantidad apreciable de lípidos y carotenoides (importantes β-caroteno [12]), con algunos diésteres de luteína [13], fitoesteroles [14], tocoferoles [14][15] y flavonoides, ahora rutina [16]. Algunos de estos compuestos se acumulan dentro de semillas diminutas, que probablemente no se interrumpen durante el paso a través del tracto gastrointestinal. Sin embargo, en el caso de la baya dorada, los niveles de tocoferoles y fitoesteroles son aparentemente mucho más altos dentro de la pulpa y la cáscara [14], lo que probablemente los hace más biodisponibles. Por lo tanto, en comparación con otras frutas, la baya dorada es probablemente una fuente importante de tocoferoles (~ 17 mg / 100 g de fruta fresca, principalmente γ, α y β en orden de importancia) con alta actividad de vitamina E y contenido de fitoesteroles (~ 10 mg / 100 g de fruta fresca, principalmente 5-avenasterol y campesterol) [14]. Además, recientemente se demostró que las bayas doradas también podrían ser una fuente de trans-resveratrol, que es incluso más rico que el vino tinto [17]. Por otro lado, también se han detectado hidroxiésteres de disacáridos específicos en las bayas de oro [18][19]. Estos compuestos se han asociado con la inhibición de la alfa-amilasa, que también podrían contribuir al efecto hipoglucemiante. A pesar de la gran diversidad de compuestos presentes en las bayas doradas, los posibles impactos en la salud después del consumo de frutas aún no se pueden atribuir a una molécula o grupo de compuestos específicos. Esto podría potencialmente potencialmente de los efectos sinérgicos de muchos de estos metabolitos secundarios.

2. Vía de señalización de la insulina

La vía de señalización de la insulina desempeña dos funciones importantes en las células, tanto metabólicas como mitogénicas. Primero, regula procesos metabólicos como el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. En segundo lugar, modula la división y el crecimiento celular a través de sus efectos mitogénicos [20].

En el caso de la respuesta aguda al consumo de frutos rojos, el efecto sobre la vía de señalización de la insulina podría deberse a la fruta oa la comida ingerida. No obstante, la insulina también estuvo en el centro de la red biológica a mediano plazo, que comparó dos metabolomas plasmáticos en ayunas. Por lo tanto, aunque puede haber habido interferencias durante la intervención aguda, nuestros resultados reforzarán los resultados ya observados in vivo en modelos animales [5][21]. En los mamíferos, la insulina juega un papel ubicuo clave en la homeostasis energética. Influye en la expresión y actividad de una variedad de canales y enzimas involucradas en los procesos metabólicos de transporte de glucosa, glucogénesis, glucogenólisis, glucólisis e inhibición de la

gluconeogénesis en el hígado [20][22][23][24]. La alteración de estos mecanismos induce la resistencia a la insulina. Esta señalización deficiente de la insulina es un aspecto fundamental de la patogénesis del síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes tipo 2 y la mayoría de las enfermedades crónicas y comorbilidades relacionadas con una dieta poco saludable, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares y cáncer [25][26][20].

A nivel molecular, las acciones de la insulina sobre los tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, los músculos y los adipocitos, están mediadas por sus receptores de membrana. La activación de la tirosina quinasa del receptor de insulina (IR) refleja insulinemia y se asocia con una disminución de la glucemia. Tras la unión de la insulina al IR, el receptor se autofosforila para desencadenar posteriormente vías de señalización intracelular. Estas vías están organizadas en una compleja red de interacciones de proteínas y cascadas de fosforilación tanto a nivel citosólico como nuclear. Se movilizan dos vías principales: (1) la vía PI3K / Akt / mTOR a través de moléculas de acoplamiento de IRS pleiotrópicas y (2) la vía Shc / GRB2 / SOS / Ras / MAPK. Ambas vías controlan la mayoría de las acciones metabólicas de la insulina, como el metabolismo energético (carbohidratos, lípidos) y la expresión genética (proliferación, diferenciación y crecimiento celular). [27][28]. Estos efectos celulares corresponden al doble potencial de la insulina, que se comporta tanto como hormona hipoglucemiantre como factor de crecimiento anabólico. La vía PI3K también tiene un papel clave en la integración de metabolitos regulados hacia arriba y hacia abajo para la activación de la vía de señalización de la insulina [28], lo que confirma los efectos significativos sobre la señalización de célula a célula, el movimiento celular, la señalización celular y la síntesis de proteínas. predicho por el software IPA.

Un estudio preclínico ya sugirió que el consumo de jugo de frutos rojos disminuyó la glucosa en sangre y la resistencia a la insulina y aumentó los niveles de insulina en ratas diabéticas [29]. Sin embargo, la glucosa detectada en plasma no apareció como un metabolito discriminador, por lo que podemos suponer que el nivel de glucosa no se vio afectado significativamente. Sin embargo, informamos por primera vez que la relación en la vía de señalización de la insulina está respaldada por la integración en las redes relevantes de metabolitos plasmáticos que se modifican significativamente después de la ingestión aguda de la baya dorada. El efecto tiende a desaparecer después de suspender el consumo de las frutas. Incluso después del consumo de fruta a medio plazo, el efecto disminuyó 24 h después de la última ingestión (Día 19), permaneciendo significativamente alterado solo al nivel de PI3K / Akt / mTOR.

Después de la ingestión de bayas de oro, las predicciones también mencionaron relaciones con el sistema inmunológico a través de la modulación de los niveles de cito, la inflamación y el canal de transducción de señales NFKB. Los procesos inflamatorios de bajo grado son comunes a las enfermedades asociadas con el metabolismo energético (síndrome metabólico, diabetes, obesidad, etc.), así como a la tumorigénesis [30]. Nuestros resultados sugieren una influencia moduladora de *Physalis peruviana* ingestión. La inflamación en las enfermedades metabólicas también es perjudicial para el sistema cardiovascular. Por tanto, es interesante observar que el análisis de la vía detallada una asociación con la arginasa. Se demostró que esta enzima modula los niveles de NO en las células endoteliales vasculares y los músculos vasculares lisos, lo que influye en la regulación de la presión arterial [31]. Además, nuestros resultados metabolómicos identificaron variaciones de norepinefrina. Este neurotransmisor endógeno del sistema nervioso autónomo simpático participa tanto en el gasto energético como

en el control de la presión arterial a través de sus acciones sobre los receptores cardíacos beta-1 y los receptores vasculares alfa-1 [32]. Estos resultados podrían indicar una combinación potencial de efectos con las vías del NO en el sistema cardiovascular en relación con el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

La investigación sobre los receptores de tirosina quinasa, como el EGFR, ver los mecanismos de activación por los ligandos del factor de crecimiento [33]. El canal principal de la red intracelular de tirosina quinasa EGFR es la vía Shc / GRB2 / SOS / Ras / MAPK. Esta cascada de señalización controla los procesos de proliferación y diferenciación celular. Además, EGFR también puede movilizar las vías PI3K / Akt / mTOR, p53, Ras / MAPK y NFKB para regular la proliferación / crecimiento celular, el metabolismo de los aminoácidos, la supervivencia / apoptosis celular y la morfología / motilidad celular. Además, se sabe que el EGFR induce el factor nuclear NFKB a través de la señalización PIK / Akt y MAPK para regular el sistema inmunológico y los procesos de inflamación asociados, así como la angiogénesis [34]. En este contexto, nuestros resultados mostraron un impacto significativo de la ingestión aguda de frutos rojos en el EGFR. Casi todos los metabolitos discriminantes involucrados dentro de su red biológica cambiaron significativamente. Estos resultados muestran que el consumo de agudo de bayas de oro puede afectar la actividad de la tirosina quinasa EGFR. Además, numerosos estudios han demostrado las posibles contribuciones de las vías de señalización asociadas a EGFR en los procesos de oncogénesis, incluida la proliferación celular, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis [35]. En este contexto, nuestros resultados sugirieron que el consumo de frutos rojos como parte de una dieta saludable podría influir negativamente en la señalización de EGFR. Estas observaciones combinadas están de acuerdo con informes anteriores que indican efectos antitumorales observados en un modelo de rata después de la ingestión de jugo de bayas doradas [36]. En conjunto, estos datos sugieren el potencial anti-oncogénico de *Physalis peruviana*. Según nuestros resultados, el consumo de frutas pareció influir en el EGFR, que se informó que está involucrado en una diversidad de tumores. Estos efectos podrían explicarse por una pérdida de afinidad de unión a EGFR, ya que este receptor está regulado por la proteína quinasa C [33] [37]. Alternativamente, otros mecanismos más complejos aún podrían implicar la modulación de las señales intracelulares de EGFR a través de la diafonía con la señalización de la insulina. Un elemento que puede apoyar esta hipótesis es el vínculo que nuestros resultados identificaron entre la señalización de EGFR y la proteína de unión al factor de crecimiento de la insulina 2 (IGFBP2). Este compuesto endógeno se considera actualmente uno de los principales metabolitos discriminantes, pero también regulador de la resistencia a la insulina y los procesos metabólicos asociados en relación con las cascadas de señalización de la insulina [37].

Una posible explicación de los resultados que obtuvimos puede residir en la composición de la baya dorada y el contenido relativo de varios compuestos bioactivos. Uno de estos compuestos, que no es específico de esta fruta, es el β-caroteno [12]. Esta molécula bioactiva puede conducir a la activación de la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina PI3K / Akt / mTOR [21] (a través del IRS-1), promoviendo la activación de la vía de señalización de la insulina y reduciendo así la resistencia a la insulina [38]. En este contexto, la evidencia también sugiere que una dieta enriquecida en carotenoides con funciones provitamina A, como el β-caroteno, mejora la función hepática, que es tejido sensible a la insulina [36] [39]. El otro tipo de molécula, los withanolídos, está presente en *Physalis sp.* composición. Entre estos compuestos, la witangulatina-A ha demostrado previamente efectos estimulantes de la liberación de insulina en ratas con diabetes inducida, similar al fármaco de referencia

glibenclamida (un bloqueador de los canales de potasio en las células secretoras de insulina de Langerhans endocrinas), lo que sugiere un potencial antidiabético a través de la modulación de los niveles de insulina y glucosa.homeostasis [40]. De manera relacionada, nuestro análisis del metaboloma también indicó un impacto potencial en los niveles de potasio ([Figura complementaria S1h](#)) después del consumo de frutos de baya dorada, pero no se midieron los niveles de potasio en plasma. Otros compuestos son mucho más específicos de *Physalis peruviana* , como los peroviósidos, que son ésteres de sacarosa que presentan una importante inhibición de la α-amilasa [18] . Estos compuestos también podrían contribuir a la actividad hipoglucémica, afectando así a la insulina. Estos azúcares no se detectaron en el plasma.No obstante, un efecto sinérgico entre carotenoides, withanolídos y ésteres de sacarosa, junto con otros compuestos desconocidos, no debe descartarse y podría explicar nuestras observaciones. Nuestros hallazgos e hipótesis mecanicistas basados en nuestro enfoque metabolómico están respaldados por un informe reciente de Pino-de-la Fuente et al. De hecho, los autores registraron efectos positivos de *Physalis peruviana* in vivo, es decir, mejora de la resistencia a la insulina y la inflamación en los músculos y el hígado en un modelo de ratón de obesidad inducida por la dieta. Estos datos apuntan en la misma dirección que los nuestros a nivel molecular y fisiológico en relación con las composiciones de la baya dorada, como sugerencia los autores [41] .

Teniendo en cuenta los metabolitos regulados alza ya la baja, así como los datos de la literatura, podrían integrarse tres redes biológicas, que involucren principalmente insulina, EGFR y PI3K / Akt / mTOR. La vía PI3K es común a la señalización de insulina y EGFR. Estas dos moléculas de factor de crecimiento también comparten la vía de señalización MAPK. Estas cascadas de señalización controlan los efectos metabólicos y mitogénicos de la insulina y el EGFR. Ambas redes biológicas intracelulares están muy interconectadas con la vía de señalización de la insulina. Se demostró previamente que la red de insulina interactúa con otras vías de señalización del factor de crecimiento, como EGF / EGFR, a través de diafonía bidireccional.Más específicamente, se informó que la red intracelular EGFR, la vía Shc / GRB2 / SOS / Ras / MAPK, estaba vinculada a la cascada de señalización de la insulina, [27] . Por lo tanto, nuestros resultados sugirieron que diferentes compuestos de *Physalis peruviana* podrían considerarse buenos candidatos para su uso como moduladores beneficiosos de los procesos fisiopatológicos que involucran la desregulación celular asociada a la insulina. Los frutos de baya dorada parecen movilizar las vías de señalización comunes a las dos moléculas anabólicas endógenas, a saber, insulina y EGFR, lo que lleva a su modulación directa o indirecta de la energía y la homeostasis del ciclo celular.Estos impactos y la tecnología utilizada en nuestra investigación señalan la interacción de la interacción entre los procesos metabólicos y mitogénicos, donde la señalización celular controla el metabolismo y controla recíprocamente la señal del metabolismo [42] . Esta modulación integradora de la homeostasis celular parece estar parcialmente orientada por los contenidos moleculares de *Physalis Peruviana* , no tiene una idea que explica los efectos beneficiosos de esta fruta sobre la salud.

References

1. Olivares-Tenorio, M.L.; Dekker, M.; Verkerk, R.; van Boekel, M.A.J.S. Health-promoting compounds in cape gooseberry (*Physalis peruviana* L.): Review from a supply chain perspective. *Trends Food Sci. Technol.* 2016, 57, 83–92.
2. Puente, L.A.; Pinto-Muñoz, C.A.; Castro, E.S.; Cortés, M. *Physalis peruviana* Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: A review. *Food Res. Int.* 2011, 44, 1733–1740.
3. Shenstone, E.; Lippman, Z.; Van Eck, J. A review of nutritional properties and health benefits of *Physalis* species. *Plant. Foods Hum. Nutr.* 2020, 75, 316–325.
4. Sathyadevi, M.; Suchithra, E.R.; Subramanian, S. *Physalis peruviana* Linn. Fruit Extract Improves Insulin Sensitivity and Ameliorates Hyperglycemia in High.-Fat Diet. Low Dose STZ-Induced Type 2 Diabetic Rats. *J. Pharm. Res.* 2016, 8, 625–632.
5. Mora, Á.C.; Aragón, D.; Ospina, L. Effects of *Physalis peruviana* fruit extract on stress oxidative parameters in streptozotocin-diabetic rats. *Lat. Am. J. Pharm.* 2010, 29, 7.
6. Fazilet, E.; Tubay, K.; Sevine, A.; Orban, E.O.Y. FEB_05_2020_Pp_3324-4084. *Fresenius Environ. Bull.* 2020, 29, 3344–3353.
7. Bernal, C.-A.; Aragón, M.; Baena, Y. Dry powder formulation from fruits of *Physalis peruviana* L. standardized extract with hypoglycemic activity. *Powder Technol.* 2016, 301, 839–847.
8. Rodríguez Ulloa, S.; Rodríguez Ulloa, E.M. Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glicemia postprandial en adultos jóvenes. *Rev. Vallejano Med. J.* 2019, 4, 43–53.
9. Chen, L.-X.; He, H.; Qiu, F. Natural withanolides: An overview. *Nat. Prod. Rep.* 2011, 28, 705–740.
10. Llano, S.M.; Muñoz-Jiménez, A.M.; Jiménez-Cartagena, C.; Londoño-Londoño, J.; Medina, S. Untargeted metabolomics reveals specific withanolides and fatty acyl glycoside as tentative metabolites to differentiate organic and conventional *Physalis peruviana* fruits. *Food Chem.* 2017, 244, 120–127.
11. Devkar, S.T.; Kandhare, A.D.; Sloley, B.D.; Jagtap, S.D.; Lin, J.; Tam, Y.K.; Katyare, S.S.; Bodhankar, S.L.; Hegde, M. V Evaluation of the bioavailability of major withanolides of *Withania somnifera* using an in vitro absorption model system. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2015, 6, 159–164.
12. Etzbach, L.; Pfeiffer, A.; Weber, F.; Schieber, A. Characterization of carotenoid profiles in goldenberry (*Physalis peruviana* L.) fruits at various ripening stages and in different plant tissues by HPLC-DAD-APCI-MSn. *Food Chem.* 2018, 245, 508–517.
13. Breithaupt, D.E.; Wirt, U.; Bamedi, A. Differentiation between Lutein Monoester Regioisomers and Detection of Lutein Diesters from Marigold Flowers (*Tagetes erecta* L.) and Several Fruits by

- Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 66–70.
14. Ramadan, M.F.; Jö, J.; Mörsel, J.-T.; Mōrsel, M. Oil Goldenberry (*Physalis peruviana* L.). *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 969–974.
15. Barcia, M.T.; Jacques, A.C.; Pertuzatti, P.B.; Zambiazi, R.C. Determinação de ácido ascórbico e tocoferóis em frutas por CLAE. *Semin. Ciênc. Agrár.* 2010, 31, 381.
16. Licodiedoff, S.; Andre, L.; Koslowski, D.; Ribani, R.H. Flavonol Rates of Gosseberry Fruits *Physalis peruviana* Determined by HPLC through the Optimization and Validation of the Analytic Method. *Int. J. Food Sci. Nutr. Eng.* 2013, 2013, 1–6.
17. Lotz, A.; Spangenberg, B. New and sensitive TLC method to measure trans-resveratrol in *Physalis peruviana*. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2016, 39, 308–311.
18. Bernal, C.A.; Castellanos, L.; Aragón, D.M.; Martínez-Matamoros, D.; Jiménez, C.; Baena, Y.; Ramos, F.A. Peruvioses A to F, sucrose esters from the exudate of *Physalis peruviana* fruit as α-amylase inhibitors. *Carbohydr. Res.* 2018, 461, 4–10.
19. Mayorga, H.; Duque, C.; Knapp, H.; Winterhalter, P. Hydroxyester disaccharides from fruits of cape gooseberry (*Physalis peruviana*). *Phytochemistry* 2002, 59, 439–445.
20. Nakata, M.; Yada, T. Central insulin action and resistance in regulating diverse functions. *Nihon. Rinsho.* 2011, 69 (Suppl. 1), 190–196.
21. Gheibi, S.; Kashfi, K.; Ghasemi, A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 95, 605–613.
22. Petersen, M.C.; Vatner, D.F.; Shulman, G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 572–587.
23. White, M.F.; Kahn, C.R. The insulin signaling system. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 1–4.
24. Saltiel, A.R.; Kahn, C.R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001, 414, 799–806.
25. Caspi, R.; Billington, R.; Ferrer, L.; Foerster, H.; Fulcher, C.A.; Keseler, I.M.; Kothari, A.; Krummenacker, M.; Latendresse, M.; Mueller, L.A.; et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.* 2015, 44, 471–480.
26. Kanehisa, M.; Goto, S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2000, 28, 27–30.
27. Huang, X.; Liu, G.; Guo, J.; Su, Z.Q. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int. J. Biol. Sci.* 2018, 14, 1483–1496.

28. Gutiérrez, A.; Contreras, C.; Sánchez, A.; Prieto, D. Role of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and protein kinase C (PKC) in calcium signaling pathways linked to the α 1-adrenoceptor in resistance arteries. *Front. Physiol.* 2019, 10, 55.
29. Kinasihi, L.S.; Djamiyatun, K.; Al-Baarri, A.N. Golden Berry (*Physalis peruviana*) Juice for Reduction of Blood Glucose and Amelioration of Insulin Resistance in Diabetic Rats. *J. Gizi. Dan. Pangan.* 2020, 15, 37–44.
30. Saltiel, A.R.; Olefsky, J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J. Clin. Investig.* 2017, 127, 1–4.
31. Steppan, J.; Nyhan, D.; Berkowitz, D.E. Development of novel arginase inhibitors for therapy of endothelial dysfunction. *Front. Immunol.* 2013, 4, 278.
32. Van Zwieten, P.A. The role of adrenoceptors in circulatory and metabolic regulation. *Am. Heart J.* 1988, 116, 1384–1392.
33. Lemmon, M.A.; Schlessinger, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010, 141, 1117–1134.
34. Itsuka, T.; Tatewaki, N.; Nishida, H.; Nakagawa, K.; Miyazawa, T. Synergistic Anticancer Effect of Tocotrienol Combined with Chemotherapeutic Agents or Dietary Components: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1605.
35. Lozano, J.; Remenyi, A.; Saucier, C.; Croucher, D.R.; Kennedy, S.P.; Hastings, J.F.; Han, J.Z.R. The Under-Appreciated Promiscuity of the Epidermal Growth Factor Receptor Family. *Front. Cell Dev. Biol.* 2016, 1, 88.
36. Hassan, H.A.; Serag, H.M.; Qadir, M.S.; Fawzy Ramadan, M. Cape gooseberry (*Physalis peruviana*) juice as a modulator agent for hepatocellular carcinoma-linked apoptosis and cell cycle arrest. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 94, 1129–1137.
37. Lynch, T.J.; Bell, D.W.; Sordella, R.; Gurubhagavatula, S.; Okimoto, R.A.; Brannigan, B.W.; Harris, P.L.; Haserlat, S.M.; Supko, J.G.; Haluska, F.G.; et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2129–2139.
38. Guo, S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol.* 2014, 220, T1–T23.
39. Eggersdorfer, M.; Wyss, A. Carotenoids in human nutrition and health. *Arch. Biochem. Biophys.* 2018, 652, 18–26.
40. Raju, P.; Mamidala, E. Anti-diabetic activity of compound isolated from *Physalis angulata* fruit extracts in alloxan induced diabetic rats. *Am. J. Sci. Med. Res.* 2015, 1, 40–43.

-
41. Pino-De La Fuente, F.; Nocetti, D.; Sacristán, C.; Ruiz, P.; Guerrero, J.; Jorquera, G.; Uribe, E.; Luis Bucarey, J.; Espinosa, A.; Puente, L. *Physalis peruviana* L. Pulp Prevents Liver Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscles of Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients* 2020, 12, 700.
42. Burnol, A.-F.; Morzyglod, L.; Popineau, L. Cross-talk between insulin signaling and cell proliferation pathways. *Ann. Endocrinol.* 2013, 74, 74–78.

Retrieved from <https://encyclopedia.pub/entry/history/show/33286>