

Considerações sobre a Influência do Cortisol no Metabolismo do Zinco na Obesidade

Considerations on Cortisol Influence on Zinc Metabolism in Obesity

Martins, Luana Mota¹; Oliveira, Ana Raquel Soares de¹; Cruz, Kyria Jayanne Clímaco¹; Morais, Jennifer Beatriz Silva²; Severo, Juliana Soares²; Freitas, Taynâh Emannelle Coelho de²; Marreiro, Dilina do Nascimento³

1 Nutricionista, Doutoranda em Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Piauí.

2 Graduada em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí.

3 Nutricionista, Prof^a Dra. do Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí.

Recibido: 17/abril/2015. Aceptado: 5/octubre/2015.

RESUMO

O acúmulo de gordura visceral na obesidade parece estar associado com a presença de desordens endócrinas, destacando-se a disfunção do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal, que se encontra hiperresponsivo, acentuando a liberação de cortisol em pacientes obesos. A literatura mostra que o cortisol pode influenciar, de forma indireta, as concentrações intracelulares e plasmáticas de zinco, o que favorece a compartimentalização do mineral nos eritrócitos. Portanto, o objetivo desta revisão é trazer dados sobre a influência do cortisol na homeostase do zinco em indivíduos obesos. Foi conduzida uma revisão narrativa, sendo que o levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed, SciELO, LILACS, utilizando-se as palavras-chave: "obesity", "zinc", "cortisol", "metallothionein". Diante da gravidade dos distúrbios metabólicos presente na obesidade, torna-se evidente a necessidade de esclarecimentos sobre a influência da hipersecreção do cortisol sobre o metabolismo do zinco em pacientes obesos, o que possibilitará o desenvolvimento de estratégias, como, por

exemplo, a possível suplementação com zinco na perspectiva da prevenção e tratamento de distúrbios associados a esta doença crônica.

PALAVRAS-CHAVE

Hidrocortisona, metabolismo, metalotioneína, obesidade, zinco.

ABSTRACT

Visceral fat accumulation in obesity appears to be associated with the presence of endocrine disorders, highlighting dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which is hyper-responsive, enhancing the release of cortisol in obese patients. The literature shows that cortisol can influence, indirectly, the intracellular and plasma zinc concentrations, which promotes the compartmentalization of this mineral in erythrocytes. Therefore, the aim of this review is to bring data on the influence of cortisol in the metabolic behavior of zinc in obese individuals. A narrative review was conducted, and the literature was carried out in the databases PubMed, SciELO, Lilacs, using the following key words: "obesity", "zinc", "cortisol", "metallothionein". Given the severity of metabolic disorders found in obesity, it becomes evident the need to clarify the influence of cortisol hypersecretion on zinc metabolism in obese patients, which will enable the development of

Correspondencia:

Dilina do Nascimento Marreiro
dilina.marreiro@gmail.com

strategies, for example, the possible supplementation with zinc in the perspective of prevention and treatment of disorders associated with this chronic disease.

KEYWORDS

Hydrocortisone, metabolismo, metallothionein, obesity, zinc.

ABREVIATURAS

- 11 β -HSD: 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase.
 11 β -HSD1: 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1.
 11 β -HSD2: 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2.
 ATPase: adenosina trifosfatase.
 IL-1 β : interleucina 1 β .
 IL-6: interleucina 6.
 IL-10: interleucina 10.
 HPA: Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal.
 TNF- α : fator de necrose tumoral α .
 MTF-1: fator de transcrição regulamentar de metal 1.
 ZnT-1: Zinc transporter 1.

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo branco constitui a principal reserva de energia do organismo, e quando em excesso, compromete a resposta imune e o metabolismo de carboidratos, lipídios, minerais e hormônios como, por exemplo, o cortisol¹. Nesse sentido, o acúmulo de gordura visceral pode estar associado com a presença de desordens endócrinas, destacando-se a disfunção do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA)².

Sobre a atividade alterada do eixo HPA na presença de obesidade, a literatura mostra que este se encontra hiperresponsivo, o que pode contribuir para o aumento da liberação de cortisol em pacientes obesos. Esse hormônio é secretado na forma inativa, como cortisona e é ativado pela enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1), atuando em resposta ao estresse oxidativo, com efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Entretanto, os distúrbios na produção do cortisol no fígado e no tecido adiposo favorecem aumento da expressão da 11 β -HSD1, o que pode potencializar a inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade²⁻⁴.

Nessa perspectiva, diversos estudos têm mostrado a participação do cortisol sobre o metabolismo de vários nutrientes, a exemplo do zinco. Esse hormônio pode influenciar, de forma indireta, as concentrações intracelulares e plasmáticas desse mineral por induzir a expressão da metalotioneína, proteína que participa da homeostase do zinco, atuando de forma relevante na sua distribuição no organismo^{5,6}.

Ressalta-se que o zinco é um mineral que desempenha papel essencial para o funcionamento adequado do metabolismo e está envolvido nos processos de crescimento, diferenciação celular e estabilidade das membranas, bem como na secreção e ação de diversos hormônios, sendo que alterações na homeostase desse mineral podem influenciar estas funções, contribuindo na patogênese da obesidade^{6,7}.

Portanto, considerando as alterações hormonais presentes na obesidade, em particular aquelas evidenciadas no metabolismo do cortisol, bem como a importante participação desse hormônio em mecanismos envolvidos na homeostase do zinco em pacientes obesos, o objetivo desta revisão é trazer informações atualizadas sobre a influência do cortisol na homeostase desse mineral na obesidade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, sendo o levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados PubMed, SciELO, Lilacs, sem limite do ano de publicação, considerando o seguinte critério de inclusão: estudos que apresentaram aspectos relevantes sobre a influência do cortisol na homeostase do zinco em indivíduos obesos, disponíveis nos idiomas inglês e espanhol. Foram excluídos artigos que não incluíam esses requisitos e resumos que não condiziam com as variáveis pesquisadas. Os artigos foram selecionados quanto à originalidade e relevância, considerando-se o rigor e adequação do delineamento experimental e o número amostral. Os trabalhos clássicos e recentes foram preferencialmente utilizados.

A busca de referências bibliográficas foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: "obesity", "zinc", "cortisol", "metalothionein". O levantamento bibliográfico abrangeu os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos controlados randomizados ou quase-randomizados, estudo de caso-controle, artigos de revisão, sendo pesquisados 45 artigos, dos quais foram utilizados 39, que se relacionavam com esta pesquisa bibliográfica.

OBESIDADE E CORTISOL

O tecido adiposo branco é um órgão endócrino que secreta diversas moléculas capazes de controlar o metabolismo em situação de disfunção dos adipócitos pelo excesso de adiposidade⁸. Nesse sentido, a literatura mostra o potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor dos glicocorticoides, que em concentrações normais no organismo, antagonizam a ação do fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β)^{9,10}.

Os glicocorticoides ativam um número de genes que codificam mediadores anti-inflamatórios, tais como a IL-10 e anexina I. Assim, de forma aguda, esses hormônios inibem a vasodilatação inicial e o aumento da permeabilidade vascular durante a inflamação. Eles também alteram o equilíbrio entre a sobrevivência e a apoptose de leucócitos, bem como a sua distribuição entre a circulação e os tecidos imunes, e diminuem a emigração dessas células para os locais de lesão^{11,12}. No entanto, o excesso desses hormônios agrava a condição inflamatória de doenças, como o diabetes *mellitus* e a obesidade visceral⁹.

Algumas citocinas como a IL-6 estimulam a ação do hormônio de liberação corticotrófico, que por sua vez aumenta a concentração plasmática do cortisol, principal glicocorticoide endógeno. A IL-6 também atua diretamente no córtex adrenal, induzindo a liberação de glicocorticoides¹³. Dessa forma, as citocinas inflamatórias podem aumentar os níveis plasmáticos de cortisol e comprometer processos inflamatórios e imunológicos¹⁴.

O eixo HPA responde à inflamação crônica e aguda. Na inflamação aguda, o HPA é ativado pela liberação de citocinas específicas como a IL-6, tendo como consequência a elevação do cortisol plasmático. Por outro lado, na inflamação crônica, ocorre ativação crônica do eixo HPA, levando a concentrações elevadas de cortisol plasmático, como um mecanismo de proteção adaptativo¹⁰.

Os glicocorticoides promovem a diferenciação e proliferação de adipócitos, por meio dos receptores de glicocorticoides, que são mais expressos no tecido adiposo visceral do que no subcutâneo¹⁵. Ainda que o cortisol tenha ação lipolítica, a hipercolesterolemia crônica pode resultar em aumento de massa gorda, particularmente nos depósitos viscerais¹⁶. Esse hormônio tem papel significativo na regulação da homeostase dos triglicerídeos e pode modular tanto a lipogênese quanto a lipólise¹⁷.

Nesse sentido, o excesso de cortisol modula a lipogênese por meio da indução da lipase de lipoproteína que

favorece aumento da síntese de triglicerídeos e da concentração de ácidos graxos livres, bem como induz o acúmulo de lipídios ectópico no músculo esquelético e fígado, contribuindo também para a resistência à insulina¹⁸. Dessa forma, a indução da lipogênese ou lipólise no tecido adiposo visceral altera o perfil de adipocinas pró-inflamatórias sintetizadas nesse tecido, contribuindo para a manifestação da inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade^{19,20}.

É importante ressaltar que as funções fisiológicas exercidas pelo cortisol são reguladas em parte por duas isoenzimas hidroxisteroide 11 β -desidrogenase (11 β -HSD). A isoenzima 11 β -HSD1 converte a forma inativa, cortisona, na forma ativa, cortisol e em contraste, a isoenzima 11 β -HSD2, converte o cortisol ativo em inativo, e desta forma mantém a homeostase deste hormônio^{21,22}.

A 11 β -HSD1 é considerada uma enzima importante no metabolismo do cortisol em nível de tecido periférico. Essa enzima facilita a ação de glicocorticoides em tecidos-alvo, como o fígado e tecido adiposo, pela ativação dos receptores desse hormônio. O aumento da expressão da enzima 11 β -HSD1 tem sido implicado na patogênese da obesidade central, síndrome metabólica e desregulação do metabolismo da glicose e dos lipídios²³.

No estudo de Alberti et al.²³ e Weyer et al.²⁴ foi evidenciada associação entre o aumento da expressão e atividade da enzima 11 β -HSD1 no tecido adiposo branco visceral e a redução das concentrações plasmáticas de adiponectina. Esse fato mostra a contribuição indireta da ação dessa enzima na redução da sensibilidade à insulina associada à síntese de citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α e a IL-1 β ²⁵.

Outro aspecto importante a ser destacado, diz respeito à hiperresponsividade do eixo HPA em pacientes obesos, em particular na presença da obesidade visceral. Nesses indivíduos, é verificada alteração no metabolismo do cortisol, sendo esta caracterizada tanto pelo aumento das taxas de produção quanto da remoção desse hormônio. Nessa perspectiva, o *clearance* metabólico do cortisol é compensado pelo estímulo do eixo HPA, o que contribui para manter a concentração sérica desse hormônio em valores dentro da faixa de normalidade²⁶.

Em indivíduos obesos, o aumento do *clearance* metabólico do cortisol é evidenciado tanto pela densidade elevada de receptores de glicocorticoides periféricos

quanto pela redução da concentração sérica da globulina ligadora de cortisol, o que favorece aumento do cortisol livre a ser degradado nos receptores da gordura visceral. Outro mecanismo que pode estar associado à depuração elevada de cortisol em indivíduos obesos, refere-se ao aumento da atividade da enzima 5- α -reductase, presente no fígado, que metaboliza o cortisol a derivados tetrahydro²⁷.

Segundo a literatura, a maior parte do cortisol no organismo encontra-se na forma inativa, ligado às proteínas, sendo que 80 a 90% deste hormônio é transportado no sangue pela globulina ligadora de cortisol, 5% ligam-se à albumina e 10% refere-se ao cortisol livre, sua forma biologicamente ativa²⁸. Apesar de não haver hipercortisolismo bioquímico, representado pelas concentrações séricas adequadas desse hormônio, o hipercortisolismo funcional presente no tecido adiposo pode contribuir para a síndrome metabólica pelo estímulo do cortisol no tecido adiposo e fígado²⁶.

OBESIDADE, CORTISOL E ZINCO

É oportuno mencionar que alguns distúrbios metabólicos comumente associados à obesidade, como o estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau e alterações endócrinas estão diretamente relacionados ao metabolismo do zinco²⁹. Nesse sentido, estudo realizado por Cousins et al.³⁰ verificou que concentrações séricas elevadas de glicocorticoides reduzem as concentrações de zinco no plasma e aumentam sua captação pelo fígado.

Segundo alguns pesquisadores, as alterações na distribuição do zinco presente na obesidade podem ser decorrentes da ligação desse mineral à metalotioneína em tecidos específicos, que por sua vez, é estimulada pelos glicocorticoides³¹. Neste aspecto, tem sido verificado que o cortisol pode mediar o influxo do zinco, por meio da ativação da via fator de transcrição regulamentar de metal 1 (MTF-1), e consequentemente, induzir a expressão gênica de metalotioneína e ZnT-1 (Zinc transporter)⁵.

Ainda em 1979, Sas e Bremner³² avaliaram o efeito da hidrocortisona sobre a absorção e distribuição do zinco em pintinhos e observaram aumento na absorção e na captação desse mineral pelo fígado. Os autores também demonstraram que o cortisol reduz as concentrações plasmáticas de zinco.

Evidências experimentais têm sugerido que o estresse oxidativo e a inflamação crônica reduzem a con-

centração de zinco no meio extracelular do hipocampo por meio da ativação do eixo HPA, o que eleva o glicocorticoide extracelular. As concentrações elevadas de glicocorticoides estimulam a síntese de metalotioneína, que, por sua vez, contribui para a redução das concentrações plasmáticas de zinco^{33,34}. Por outro lado, estudos têm demonstrado que a deficiência ou o excesso de zinco na dieta pode ser fator contribuinte para aumento da secreção de cortisol^{35,36}.

Takeda et al.³⁷ avaliaram a contribuição dos glicocorticoides sobre a sinalização do zinco no cérebro e demonstraram que a corticosterona atua excitando as vesículas sinápticas de neurônios que contém esse mineral do hipocampo, aumentando a sua liberação. Assim, o zinco pode ligar-se a receptores de membrana ou entrar no neurônio pós-sináptico através de canais proteicos ou pela ação de transportadores acionando cascatas de proteínas quinases que podem induzir a expressão gênica das proteínas transportadoras de zinco, contribuindo para alterações no seu metabolismo.

Outro aspecto importante, diz respeito à existência de uma interação entre o zinco e os glicocorticoides nas alterações do metabolismo de glicose. No estudo de Chen et al.³⁸ foi verificado que o zinco inibe a ligação dos glicocorticoides ao receptor, pois existe uma região de ligação do zinco no receptor destes hormônios. Portanto, a deficiência em zinco na dieta pode ser fator contribuinte para aumento da secreção de cortisol, o que favorece alterações no metabolismo da glicose.

Nesse sentido, Brandão-Neto et al.³⁹ verificaram que a administração aguda por via oral de zinco nas doses de 25, 37,5 e 50 mg, em indivíduos saudáveis, foi capaz de inibir a secreção de cortisol nas glândulas adrenais por 240 minutos. Segundo os autores, o zinco tem a capacidade de bloquear a síntese e secreção de cortisol no córtex adrenal por inibir enzimas de membrana a exemplo da adenilil ciclase e ATPase (adenosina trifosfatase).

Martins et al.⁶ ao avaliar a influência do cortisol sobre o metabolismo do zinco em obesas mórbidas, observaram que essas pacientes apresentam hipozincemia e valores elevados de zinco no eritrócito. No entanto, não foi observada influência do cortisol sobre o metabolismo desse mineral. Sobre estes resultados, os autores chamam atenção para o fato de que o cortisol age indiretamente sobre o metabolismo do zinco, induzindo a expressão de genes de metalotioneína e ZnT-1, que promove o influxo deste mineral, e, portanto, reduz os seus níveis plasmáticos.

CONCLUSÃO

As evidências científicas sugerem que o cortisol pode influenciar, de forma indireta, as concentrações intracelulares e plasmáticas de zinco em pacientes obesos. Entretanto, os mecanismos envolvidos neste processo não estão totalmente esclarecidos. Assim, novos estudos sobre o tema poderão contribuir para o esclarecimento da participação dos glicocorticoides nas alterações na homeostase do zinco e a influência desse mineral na secreção do cortisol. O desdobramento desse conhecimento poderá contribuir para estabelecer o potencial terapêutico do zinco sobre a patogênese da obesidade.

REFERÊNCIAS

- Lay SL, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
- Seimon RV, Hostland N, Hostland SL, Gibson AA, Sainsbury A. Effects of energy restriction on activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in obese humans and rodents: implications for diet-induced changes in body composition. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2013;15(2):71-80.
- Kuehl LK, Hinkelman K, Muhtz C, Dettenborn L, Wingenfeld K, Spitzer CB, et al. Hair cortisol and cortisol awakening response are associated with criteria of the metabolic syndrome in opposite directions. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:365-70.
- Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Rel Disord*. 2010;8(6):505-10.
- Bury NR, Chung MJ, Sturm A, Walker PA, Hogstrand C. Cortisol stimulates the zinc signaling pathway and expression of metallothioneins and ZnT1 in rainbow trout gill epithelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(2):R623-9.
- Martins LM, Oliveira ARS, Cruz KJC, Araújo CGB, Oliveira FE, Sousa GS, et al. Influence of cortisol on zinc metabolism in morbidly obese women. *Nutr Hosp*. 2014;29(1):57-63.
- Kim J, Ahn J. Effect of Zinc Supplementation on Inflammatory Markers and Adipokines in Young Obese Women. *Biol Trace Elem Res*. 2014;157(2):101-6.
- Loera-Rodriguez CO, Delgado-Rizo V, Alvarado-Navarro A, Agraz-Cibrian JM, Segura-Ortega J, Fafutis-Morris M. Over-expression of TLR4-CD14, pro-inflammatory cytokines, metabolic markers and NEFAs in obese non-diabetic Mexicans. *J Inflammation*. 2014;11(1):1-7.
- Chapman KE, Coutinho AE, Zhang Z, Kipari T, Savill JS, Seckl JR. Changing glucocorticoid action: 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:82-92.
- Sannarangappa V, Jalleh R. Inhaled Corticosteroids and Secondary Adrenal Insufficiency. *Open Respir Med J*. 2014;8:93-100.
- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin. Sci*. 1998;94(6):557-72.
- McColl A, Michlewska S, Dransfield I, Rossi AG. Effects of glucocorticoids on apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Scientific World Journal*. 2007;7:1165-81.
- Zarkovic M, Ignjatovic S, Dajak M, Ciric J, Beleslin B, Savic S, et al. Cortisol response to ACTH stimulation correlates with blood interleukin 6 concentration in healthy humans. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):649-52.
- Edwards C. Sixty years after Hench – corticosteroids and chronic inflammatory disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1443-51.
- Rebuffé-Scrive MUA, Walsh B, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav*. 1992;52(3):583-90.
- Richard D, Barkaboi D. Circuitries involved in the control of energy homeostasis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Treat Endocrinol*. 2004;3(5):269-77.
- Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):66-73.
- Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010;375(2):2267-77.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ Trends Endocrinol Metab. 2000;11(8):327-32.
- Copack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):349-56.
- Li G, Hernandez-Ono A, Croke RM, Graham MJ, Ginsberg HN. Effects of antisense-mediated inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on hepatic lipid metabolism. *J Lipid Res*. 2011;52(5):971-81.
- Jankovic D, Wolf P, Anderwald CH, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Hofer A, et al. Prevalence of Endocrine Disorders in Morbidly Obese Patients and the Effects of Bariatric Surgery on Endocrine and Metabolic Parameters. *Obes Surg*. 2012;22(1):62-9.
- Alberti L, Girola A, Gilardini L, Conti A, Cattaldo S, Micheletto G, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in obese subjects. *Int J Obes*. 2007;31(12):1826-31.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5.
- Kaur K, Hardy R, Ahasan MM, Eijken M, van Leeuwen JP, Filer A, et al. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1185-90.

26. Rask E, Simonyte K, Lönn L, Axelsson M. Cortisol metabolism after weight loss- associations with 11 β -HSD type 1 and markers of obesity in women. *Clin Endocrinol.* 2013;78(5):700-5.
27. Pereira CD Azevedo I, Monteiro R, Martins MJ. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10): 869-81.
28. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol.* 2002;1(2):79-94.
29. Shim WS, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, Lee HC, et al. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(3):284-91.
30. Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem* 2006;281(34):24085-9.
31. Begin-Heick N, Dalpe-Scott M, Rowe J, Heick HMC. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes.* 1985;34(2):179-84.
32. Sas B, Bremner I. Effect of acute stress on the absorption and distribution of zinc and on Zn-metallothionein production in the liver of the chick. *J Inorg Biochem.* 1979;11(1):67-76.
33. Takeda A, Tamano H. Zinc Signaling Through Glucocorticoid and Glutamate Signaling in Stressful Circumstances. *J Neurosci Res.* 2010;88(14):3002-10.
34. Takeda A, Nakamura M, Fujii H, Tamano H. Synaptic Zn(2+) homeostasis and its significance. *Metallomics.* 2013;5(5):417-23.
35. Takeda A, Tamano H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. *Brain research review.* 2009;62(1):33-44.
36. Taneja SK, Jain M, Mandal R, Megha K. Excessive zinc in diet induces leptin resistance in Wistar rat through increased uptake of nutrients at intestinal level. *J Trace Elem Med Biol.* 2012; 26(4): 267-72.
37. Takeda A, Tamano H, Ogawa T, Takada S, Ando M, Oku N, et al. Significance of serum glucocorticoid and chelatable zinc in depression and cognition in zinc deficiency. *Behav Brain Res.* 2012;226(1):259-64.
38. Chen D, Li X, Zhai Z, Shu HB. A novel zinc finger protein interacts with receptor-interacting protein (RIP) and inhibits tumor necrosis factor (TNF)- and IL1-induced NF-kappa B activation. *J Biol Chem.* 2002;277(18):15985-91.
39. Brandão-Neto J, Mendonça BB, Shuhama T, Marchini JS, Pimenta WP, Tornero MTT. Zinc acutely and temporarily inhibits adrenal cortisol secretion in humans. A preliminary report. *Biol Trace Elem Res.* 1990;24(1):83-9.