L'ACTUALITÉ EN NUTRITION

Prévention de l'obésité par le calcium

M. Laville*, N. Leston, A. de Rougemont

Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition de l'Hôpital E. Herriot de Lyon et Centre de Recherche en Nutrition Humaine de Lyon.

*Correspondance : martine.laville@chu-lyon.fr.

RÉSUMÉ

Le rôle préventif du calcium alimentaire a été l'objet de multiples études. Le calcium est impliqué dans la prévention de l'ostéoporose, mais également de l'hypertension et même de certains cancers (1). Très récemment, un intérêt a été porté à la relation entre la consommation de calcium et le poids. Plusieurs études ont suggéré que des personnes consommant quotidiennement du calcium ont moins de risque d'être obèses. Des expérimentations sur des modèles animaux montrent une association inverse entre la consommation de calcium et la composition corporelle et en étudient les mécanismes physiopathologiques. Cette revue fait le point sur les travaux récents.

Mots clés

adipocyte, calcium, lipide, obésité, protéine agouti.

Dans chaque numéro, *Sciences des Aliments* reproduit, pour son actualité, son originalité ou ses implications scientifiques, un article précédemment publié dans *Cholé-Doc*, bimestriel d'actualités nutritionnelles du CERIN, destiné aux médecins, chercheurs et spécialistes de la nutrition.

Le CERIN (Centre de recherche et d'information nutritionnelles), association loi 1901, est un organisme scientifique dont la mission est de favoriser le développement et la diffusion des connaissances sur les relations entre alimentation et santé. En partenariat avec les organismes de santé publique et les professionnels de santé, le CERIN met en place des programmes de recherche, de formation et d'information. Ces actions ont pour objectif de valoriser les bénéfices des comportements alimentaires équilibrés dans une perspective de prévention nutritionnelle adaptée aux différents groupes de population.

Pour en savoir plus :

Marie-Claude Bertièrre et Yvette Soustre
CERIN
45, rue Saint-Lazare, F-75314 Paris cedex 09
Tél. : + 33 (0)1 49 70 72 20
Fax : + 33 (0)1 42 80 64 13
<http://www.cerin.org>

1 – ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

1.1 Relation calcium-dyslipidémie

Calcium, potassium, et magnésium ont un rôle connu dans le contrôle de la pression artérielle. Par ailleurs, le calcium et le magnésium ont des effets bénéfiques sur l'hyperlipidémie : leurs cations divalents peuvent former dans l'intestin des savons insolubles avec les acides gras. Ils diminuent ainsi l'absorption des graisses, réduisent la production de VLDL et de cholestérol sanguin, et augmentent la captation de LDLc par le foie. Le calcium, en diminuant l'absorption des graisses pourrait entraîner une stéatorrhée (2). Le calcium peut également lier les acides biliaires et, par conséquence, augmenter la conversion du cholestérol en acides biliaires dans le foie (2).

1.2 Relation calcium-masse adipeuse

Le calcium intracellulaire joue un rôle pivot dans la régulation du métabolisme énergétique. Ce sont les études réalisées chez la souris Agouti qui ont permis de mettre en évidence le rôle du calcium intracellulaire adipocytaire dans la régulation du métabolisme des lipides dans l'adipocyte. La souris Agouti présente une obésité et une anomalie de la couleur de son pelage. Ceci est dû à une mutation qui conduit à la surexpression de la protéine agouti. Celle-ci entre en compétition avec l' α MSH au niveau du récepteur de la mélanocortine (MC4 R). Cette compétition conduit, au niveau de l'hypothalamus, à une absence de freinage du neuropeptide Y et donc à une stimulation de l'appétit et, au niveau de la peau, à une absence de coloration du pelage par l' α MSH. L'originalité des travaux de Zemel a été de démontrer que la protéine agouti avait également un effet direct sur le métabolisme de l'adipocyte via le métabolisme du calcium. Le clonage du gène agouti a montré que sa région C-terminale a pour cible les canaux calciques. Les travaux de l'équipe de Zemel ont montré que la protéine agouti recombinante entraîne une élévation intracellulaire de calcium au niveau de l'adipocyte. L'accroissement du calcium intracellulaire entraîne une stimulation de l'expression des gènes de la lipogenèse et la suppression de la lipolyse favorisant l'obésité (3).

Parallèlement, il a été montré chez l'animal que des régimes pauvres en calcium entraînent l'augmentation du calcitriol ou $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D3 et de la parathormone, provoquant une augmentation de l'entrée de calcium dans l'adipocyte et stimulant la lipogenèse intra-adipocytaire (3). Chez les souris aP2-agouti transgéniques surexprimant la protéine agouti, un régime riche en calcium permet d'atténuer l'accumulation des lipides par les adipocytes, de limiter la prise de poids et également d'augmenter la lipolyse et préserver la thermogénèse lors des restrictions caloriques (4). Dernièrement a été aussi décrite l'action de la $1,25-(\text{OH})_2 -\text{D}$, qui augmente la concentration de calcium à l'intérieur de l'adipocyte, avec pour conséquence une augmentation de la lipogenèse et une diminution de la lipolyse. L'hypothèse est que le régime riche en calcium permet de diminuer le calcitriol et ainsi de limiter l'entrée intra-cellulaire du calcium et ses effets sur le métabolisme adipocytaire (5).

Xue *et al* ont étudié le contenu en protéine agouti dans les adipocytes humains. Dans des adipocytes obtenus chez des patients de poids normal et des patients en surpoids modéré (IMC 21 à 31 kg/m²), une corrélation positive entre d'une part l'ARNm de l'agouti et d'autre part l'expression et l'activité de la synthase des acides gras (F.A.S) a été montrée. Ces résultats suggèrent un rôle paracrine/autocrine à la protéine agouti sur le métabolisme lipidique de l'adipocyte humain (6).

2 – ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Afin de déterminer si ces données de physiopathologie principalement obtenues chez l'animal peuvent avoir une signification chez l'homme, l'équipe de Zemel a repris les données de l'étude de la NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) (5). Il a pu ainsi être montré une relation inverse entre la consommation journalière de calcium et la masse grasse après ajustement pour le niveau d'apport énergétique, d'activité physique, l'âge et la race, les 2 sexes étant analysés indépendamment (380 femmes et 7 114 hommes).

La réévaluation d'études réalisées initialement pour mesurer l'impact du calcium sur l'ostéoporose a également été effectuée par d'autres équipes. Davies (7) montre ainsi également une relation inverse entre IMC et apport en calcium dans 4 études. Il met en évidence surtout, dans une étude d'intervention contre placebo, que la prise de 1g de calcium par jour entraîne une perte de poids. Il est toutefois important de noter qu'il s'agit d'une réanalyse de données qui n'étaient initialement pas destinées à étudier le poids.

Une étude longitudinale conduite chez des enfants conduit à la même conclusion sur la relation inverse entre la consommation de calcium et la prise de poids (8). Il s'agit d'une étude prospective longitudinale sur 52 enfants de 2 à 8 ans, suivis tout au long de leur croissance avec mesure de la taille et du poids, enquête diététique, mesure de l'activité physique, et de la graisse corporelle par la DEXA. La consommation de calcium des enfants est restée stable entre 2 et 8 ans. Une relation inverse a été retrouvée entre apport en calcium et masse grasse à 8 ans chez les garçons et les filles. Cette relation n'explique cependant que 4,5 à 9 % de la variance de la masse grasse.

Quelques études chez les adultes se sont intéressées aux relations entre apport calcique, adiposité et risque cardio-vasculaire. Ainsi l'association entre l'apport en calcium et le profil lipidique a été étudiée dans la phase 2 de la « Québec family study » (9).

Les sujets (235 H et 235 F) étaient âgés de 20 à 65 ans et divisés en 3 groupes selon la quantité de calcium consommée par jour : groupe A (< 600 mg), groupe B (600-1 000 mg), et groupe C (> 1 000 mg). Une corrélation négative entre quantité de calcium et quantité de LDL cholestérol, cholestérol total et HDL cholestérol plasmatiques a été mise en évidence. L'ingestion de calcium et la composition corporelle varient selon le sexe, mais aussi selon la race (blanche ou noire); une faible quantité de calcium est associée à une plus grande adiposité, surtout chez les femmes.

C'est la première étude qui montre une différence dans le profil lipidique liée à l'ingestion quotidienne de calcium, indépendamment de l'adiposité.

L'étude CARDIA (10), elle, s'est intéressée à la relation entre consommation de produits laitiers et syndrome d'insulino-résistance. Il s'agissait d'une étude prospective de 4 régions des États-Unis ayant pour but d'évaluer le risque cardiovasculaire chez des sujets âgés de 18 à 30 ans suivis pendant 10 ans. Elle comprenait un questionnaire standard sur la démographie (âge, sexe, race, niveau éducationnel) et sur le comportement (activité physique, tabagisme), un questionnaire sur l'activité physique et un autre sur l'histoire diététique. Les mesures anthropométriques (poids, taille, tour de hanches, tour de taille) et un bilan biologique orienté sur la recherche du syndrome métabolique (insuline plasmatique, glycémie à jeun, HDL cholestérol, triglycérides) ont été réalisés.

La consommation en produits laitiers s'est révélée inversement proportionnelle à l'incidence du syndrome métabolique chez les individus en surpoids. Dans l'étude, les résultats ont été identiques quel que soit le sexe ou la race.

Il n'y avait pas d'interférence d'autres macro- ou micronutriments qui explique cette différence.

3 – CONCLUSION

Les différentes études rapportées ici sont en faveur d'une relation inverse entre apport en calcium et développement de la masse adipeuse. Les études les plus récentes étendent cette relation au bilan lipidique et au syndrome métabolique, donc au risque cardio-vasculaire. Zemel et son équipe ont avancé des arguments pour expliquer le mécanisme d'action du calcium sur le métabolisme intra-adipocytaire donnant une légitimité à la recherche de corrélation entre apport calcique et masse adipeuse dans des cohortes.

Avant d'en tirer des conclusions formelles qui conduiront à des recommandations de santé publique, il sera nécessaire de disposer d'études d'intervention (apport calcique vs placebo) dont le critère principal sera la masse grasse.

Il sera aussi nécessaire de bien distinguer ce qui revient au calcium de ce qui revient aux produits laitiers. Quoiqu'il en soit, la relation calcium-masse adipeuse est une piste à suivre, qui n'a sans doute pas fini de nous étonner...

Figure 1

Rôle de la vitamine D dans la régulation du calcium de l'adipocyte et le métabolisme lipidique (d'après Zemel MB, 2002) (11).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) LEYVA M. The role of dietary calcium in disease prevention. *Okla State Med Assoc* 2003; **96** (6): 272-5.
- 2) VASKONEN T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Bioch* 2003; **14**(9): 492-506.
- 3) XUE B., MOUSTAD-MOUSSA N., WILKINSON W., ZEMEL M. The agouti gene product inhibits lipolysis in human adipocytes via a Ca²⁺-dependent mechanism. *FASEB* 1998; **12**: 1391-96.
- 4) SHI H., DIRIENZO D., ZEMEL M. Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted aP2-agouti transgenic mice. *FASEB*, express article 10.1096/fr.00-0584. Déc 8, 2000.
- 5) ZEMEL M., SHI H., GREER B., DIRIENZO D., ZEMEL P. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; **14**: 1132-1138.
- 6) XUE B., ZEMEL M. Relationship between human adipose tissue agouti and fatty acid synthase. *J Nutr* 2000; **130**: 2478-2481.
- 7) DAVIES M., HEANEY R., RECKER R., LAPPE J.M., BARGER-LUX J., RAFFERTY K., HINDERS S. Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4635-4638.
- 8) SKINNER J.D., BOUNDS W., CARRUTH B., ZIEGLER P. Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes. *J Am Diet Assoc* 2003; **103**: 1626-1631.

-
- 9) JACQMAIN M., DOUCET E., DESPRÉS J.P., BOUCHARD C., TREMBLAY A. Calcium intake, body composition, and lipo-protein-lipid concentrations in adults. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 1448-1452.
- 10) PEREIRA M., JACOBS D., VAN HORN L., SLATTERY M., KARTASHOV A., LUDWIG D. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. The CARDIA study. *JAMA* 2002; **287**: 2081-2089.
- 11) ZEMEL M.B. Calcium, dairy products and weight control. *Sciences des Aliments* 2002; **22**: 451-58.