

# LA VISCOSITÉ SANGUINE EST CORRÉLÉE À L'INSULINO-RÉSISTANCE

J.F. BRUN, J.F. MONNIER, H. KABBAJ, A. ORSETTI

Service d'Exploration Physiologique des Hormones et des Métabolismes, Hôpital Lapeyronie,  
34295 Montpellier cedex 5

## RÉSUMÉ :

### La viscosité sanguine est corrélée à l'insulino-résistance.

Parmi les éléments supposés du risque cardio-vasculaire, deux nouveaux facteurs, l'insulino-résistance et l'hyperviscosité sanguine, sont retrouvés dans des situations souvent voisines. Nous avons voulu rechercher un lien entre eux chez 22 femmes non diabétiques (20-54 ans) présentant une large palette d'indices de masse corporelle (de 20 à 48 kg/m<sup>2</sup>). La sensibilité à l'insuline a été déterminée par la méthode du « minimal model » sur les 180 min suivant une hyperglycémie provoquée intraveineuse. La sensibilité insulino-sensibilité SI allait de 0,1 à 20,1 x 10<sup>-4</sup> min<sup>-1</sup>/(μU/ml) soit toute l'étendue des valeurs rencontrées. La viscosité sanguine à haut gradient de vitesse était corrélée négativement à SI ( $r = -0,530$   $p < 0,02$ ), positivement à l'index de masse corporelle ( $r = 0,563$   $p < 0,01$ ) et à l'insulinémie basale ( $r = 0,489$   $p < 0,05$ ). Ces corrélations indépendantes entre elles ne s'expliquaient pas par des différences en cholestérol, triglycérides ou fibrinogène. La fluidité sanguine est donc proportionnelle à la sensibilité insulino-sensibilité, lorsqu'on mesure celle-ci avec une méthode précise, ce qui suggère que l'augmentation de la viscosité est un élément du syndrome d'insulino-résistance et peut être impliquée dans le risque cardio-vasculaire qui lui est associé. (*J Mal Vasc* 1996 ; 21 : pages 171-174).

**Mots-clés :** Insulino-sensibilité. Viscosité sanguine. Index de masse corporelle.

## ABSTRACT :

### Blood viscosity is correlated to insulin resistance.

The insulin resistance syndrome (or syndrome X) is a cluster of symptoms (dyslipidemia, impaired glucose tolerance, overweight, hypertension) associated with a higher risk of atherosclerosis. It has been suggested that hemorheological abnormalities, often found in association with most of these symptoms, may be a part of this syndrome, and possibly play a role in the circulatory abnormalities. In 22 nondiabetic women (20-54 years) presenting a wide range of body mass index (from 20 to 48 kg/m<sup>2</sup>), insulin sensitivity was assessed with the minimal model procedure, over a 180 min intravenous glucose tolerance test with frequent sampling. The insulin sensitivity index SI (i.e. the slope of the dose-response relationship between insulin increased above baseline and glucose disposal) ranges between 0.1 and 20.1 x 10<sup>-4</sup> min<sup>-1</sup>/(μU/ml) i.e. all the range of insulin sensitivity. SI was negatively correlated with blood viscosity ( $r = -0.530$   $p < 0.02$ ), body mass index ( $r = 0.563$   $p < 0.01$ ) and baseline insulinemia ( $r = 0.489$   $p < 0.05$ ). These correlations were independent of each other and were not explained by relationships between SI and fibrinogen or blood lipids. Thus, blood fluidity is correlated with insulin sensitivity when it is measured with an accurate technique, suggesting that blood hyperviscosity is a symptom of insulin resistance that might be involved in the cardiovascular risk of this syndrome. (*J Mal Vasc* 1996 ; 21 : pages 171-174).

**Key-words :** Insulin-sensitivity. Blood viscosity. Body mass index.

## INTRODUCTION

Classiquement, le risque d'accidents cardio-vasculaires était rattaché à certains déterminants bien connus (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme). Plus récemment, parallèlement à une meilleure compréhension physiopathologique de l'athérogenèse et des interactions entre athérome et thrombose, l'intérêt des épidémiologistes s'est déplacé vers de nouveaux éléments de ce risque, qui ouvrent d'autres perspectives de prévention et de thérapeutique. Parmi ceux-ci, deux nou-

veaux indicateurs supposés du risque cardio-vasculaire s'observent souvent dans des situations voisines : l'insulino-résistance (10, 16, 18, 20) et l'hyperviscosité sanguine (8, 12, 13, 14, 21).

On peut d'ailleurs remarquer que les signes biologiques généralement associés à l'insulino-résistance sont corrélés à des anomalies hémorhéologiques (4). Il apparaissait donc logique de tenter d'établir un lien entre fluidité du sang et sensibilité insulino-sensibilité. Nous avons voulu rechercher cette relation dans un échantillon bien défini de patientes non diabétiques et non hypertendues, présentant pour seule variable un vaste éventail de corpulences.

Communication présentée à la session d'Hémorhéologie clinique. XXX<sup>e</sup> congrès du Collège Français de Pathologie Vasculaire.

Reçu le 20 mai 1996.

Acceptation par le Comité de Rédaction le 10 juin 1996.

Tirés à part : J.F. BRUN, adresse ci-dessus.

## MÉTHODES

Ont été étudiées ici 22 femmes non diabétiques (20-54 ans) et non hypertendues présentant une large palette d'indices de masse corporelle (de 20 à 48 kg/m<sup>2</sup>) (tableau I).

L'hématocrite du sang natif est mesuré par microcentrifugation. La rhéologie à haut gradient de vitesse est étudiée avec le viscosimètre MT90 qui permet de mesurer viscosité plasmatique et viscosité sanguine totale. La mesure est effectuée à haut gradient de vitesse (environ  $2\,000\text{ s}^{-1}$ ), dans un dispositif à chute de bille (7, 9). La rigidité érythrocytaire « Tk » est calculée avec l'équation de Dintenfass (6). La correction pour l'hématocrite est réalisée avec l'équation de Quemada (17). L'agrégation érythrocytaire a été étudiée avec l'agrégomètre photométrique Myrenne (19) après ajustement de l'hématocrite *in vitro*. Les paramètres suivants sont mesurés : (a) l'index M (agrégation dans des conditions de stase après désagrégation par une vitesse de cisaillement élevée de  $600\text{ s}^{-1}$ ) ; (b) l'index M1 [agrégation dans des conditions de bas gradient de vitesse ( $3\text{ s}^{-1}$ ) après désagrégation à  $600\text{ s}^{-1}$ ].

La sensibilité à l'insuline a été déterminée par la méthode du « minimal model » (1) sur hyperglycémie provoquée intraveineuse. Le glucose ( $0,5\text{ g/kg}$ , solution à 30 %) est injecté lentement durant 3 min au pli du coude. Un bolus d'insuline ( $0,03\text{ unités/kg}$ ) est injecté par voie intraveineuse juste après la 20<sup>e</sup> minute. Un protocole de prélèvements rapprochés aux temps 1, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 19, 20, 22, 24, 30, 41, 70, 90 et 180 min après le début de l'infusion de glucose est utilisé. Par régression exponentielle entre 10 et 19 minutes la pente de la décroissance glycémique (coefficient Kg) est déterminée. Ce Kg décrit l'assimilation du glucose par l'organisme et dépend de trois facteurs : la sécrétion d'insuline (appréciée au début du test avant injection d'insuline) ; la sensibilité à l'insuline SI et l'assimilation glucidique indépendante de toute variation de l'insulinémie Sg. Ces paramètres sont liés par le jeu d'équations différentielles suivant qui correspond à la description simplifiée la plus juste de l'assimilation glucidique selon les travaux de Bergman (1) :

$$dG(t)/dt = -[pl + X(t)]G(t) + plGb$$

$$G(0) = Go$$

$$dX(t)/dt = -p2X(t) + p3[I(t) - Ib]$$

$$X(0) = 0$$

Où G(t) et I(t) sont les concentrations de glucose et d'insuline, X(t) est un paramètre théorique décrivant de façon globale l'action de l'insuline après sa sortie du compartiment vasculaire, et p1, p2 et p3 sont les paramètres décrivant la cinétique de ces variables. Go est la glycémie initiale théorique que l'on aurait si le glucose était instantanément réparti dans toute son aire de diffusion au moment de l'injection. Gb et Ib sont les valeurs plasmatiques basales de glucose et d'insuline. Le paramètre pl représente Sg, c'est-à-dire la décroissance glycémique indépendante de toute élévation de l'insulinémie ; p3 et p2 déterminent la cinétique de l'insuline, respectivement entrant et sortant dans le compartiment X(t) où elle agit. La sensibilité SI à l'insuline mesure l'action de l'insuline sur l'assimilation glucidique (décroissance glycémique rapportée aux valeurs d'insulinémie) et est donc égale à  $-p3/p2$ . Le programme d'ajustement par optimisation itérative « TISPAG » réalisé et longuement amélioré dans notre équipe (2, 3, 5) permet de définir le meilleur jeu de paramètres p1, p2 et p3 qui, appliqué aux équations de Bergman, décrit au plus près les variations combinées d'insuline et de glycémie mesurées chez le sujet. L'efficacité glucidique Sg représente donc la décroissance glycémique qui se produirait en l'absence de toute élévation d'insulinémie. Elle se décompose en deux parties :

- l'efficacité insulinique basale (basal insulin effectiveness ou BIE) :  $BIE = SI \times Ib$  ;

- l'efficacité glucidique à insulinémie zéro (glucose effectiveness at zero insulin GEZI) :  $GEZI = Sg - BIE$ .

## RÉSULTATS

Les valeurs moyennes des paramètres mesurés sur nos patients sont indiquées dans les *tableaux II et III*.

TABLEAU I. – Caractéristiques des sujets de l'étude (moyenne  $\pm$  SEM).

*Patient characteristics (mean  $\pm$  SEM).*

Age (ans)	42,8 $\pm$ 2
Poids (kg)	81,3 $\pm$ 3,6
Taille (cm)	162,95 $\pm$ 1,05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,57 $\pm$ 1,4

TABLEAU II. – Paramètres héorhéologiques, lipides sanguins et fibrinogène (moyenne  $\pm$  SEM).

*Hemorheologic parameters, blood lipids and fibrinogen (mean  $\pm$  SEM).*

Viscosité du sang total natif (mPa.s)	2,62 $\pm$ 0,06
Viscosité du plasma (mPa.s)	1,41 $\pm$ 0,03
Index « Tk » de rigidité érythrocytaire	0,55 $\pm$ 0,01
Hématocrite (%)	39,7 $\pm$ 0,8
Viscosité à hématocrite 45 %	2,93 $\pm$ 0,10
Agrégation érythrocytaire « M »	5,7 $\pm$ 0,6
Agrégation érythrocytaire « M1 »	9,3 $\pm$ 0,9
Cholestérol total (mmol/l)	5,49 $\pm$ 0,25
Triglycérides (mmol/l)	1,22 $\pm$ 0,16
Fibrinogène (g/l)	3,27 $\pm$ 0,19

TABLEAU III. – Paramètres calculés à partir de l'HGPIV (moyenne  $\pm$  SEM). Ib = insulinémie basale ; Kg<sub>4-19</sub> = décroissance exponentielle du glucose entre 4 et 19 min lors de l'HGPIV ; Sg = « glucose effectiveness » ou efficacité glucidique ; SI = insulino-sensibilité ; I<sub>1+3</sub> somme des insulinémies à 1 et 3 min après glucose IV.

*Parameters calculated from glucose tolerance tests (mean  $\pm$  SEM) Ib = baseline insulin level ; Kg<sub>4,19</sub> = exponential glucose decline between 4 and 19 min of glucose tolerance test ; Sg = glucose effectiveness ; SI = insulin sensitivity ; I<sub>1+3</sub> = sum of insulin levels measured 1 and 3 minutes after IV glucose infusion.*

Ib ( $\mu\text{U/ml}$ )	10,6 $\pm$ 1,1
Kg <sub>4-19</sub> ( $\text{min}^{-1} \times 10^{-2}$ )	1,58 $\pm$ 0,13
Sg ( $\text{min}^{-1} \times 10^{-2}$ )	2,17 $\pm$ 0,17
SI ( $\text{min}^{-1} \times 10^{-4}/(\mu\text{U/ml})$ )	4,73 $\pm$ 1,12
I <sub>1+3</sub> ( $\mu\text{U/ml}$ )	97,9 $\pm$ 17,4

La sensibilité insulinique SI couvrait toute la gamme des valeurs usuelles, de 0,1 à  $\times 10^{-4}\text{ min}^{-1}/(\mu\text{U/ml})$ . La viscosité sanguine native à haut gradient de vitesse était corrélée négativement à SI ( $r = -0,530\text{ p} < 0,02$ ) (*fig. 1*), positivement à l'index de masse corporelle ( $r = 0,563\text{ p} < 0,01$ ) (*fig. 2*) et à l'insulinémie basale ( $r = 0,489\text{ p} < 0,05$ ). Par contre l'insulino-sensibilité n'était corrélée ni à l'index de masse corporelle ( $r = 0,212\text{ ns}$ ) ni à l'insulinémie basale ( $r = -0,273\text{ ns}$ ). Ces deux paramètres n'expliquaient pas statistiquement la corrélation entre SI et la viscosité. L'âge n'était corrélé ni à SI ( $r = 0,077\text{ ns}$ ) ni à la viscosité sanguine ( $r = -0,151\text{ ns}$ ).

Le fibrinogène était corrélé à l'insulinémie basale ( $r = 0,517\text{ p} < 0,05$ ) et à l'index de masse corporelle ( $r = 0,570\text{ p} < 0,01$ ), mais n'était pas corrélé à l'insulino-sensibilité ( $r = 0,174\text{ ns}$ ). Il présentait une tendance non significative à la corrélation avec la viscosité plasmatique et l'agrégation érythrocytaire.

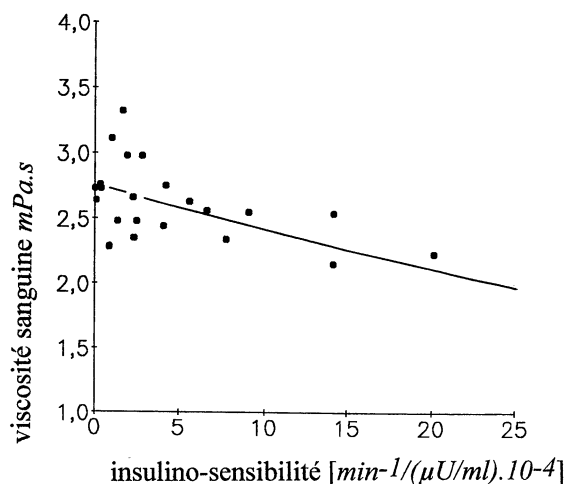


FIG. 1. – La sensibilité insulínique couvrant dans cet échantillon toute l'étendue des valeurs usuelles de 0,1 à 20,1  $\times 10^{-4} \text{ s}^{-1}/(\mu\text{U/ml})$  est inversement corrélée à la viscosité sanguine à haut gradient de vitesse ( $r = -0,530$   $p < 0,02$ ).

*Insulin sensitivity ranged over all the usual values from 0.1 to 20.1  $\times 10^4 \text{ s}^{-1}/\mu\text{U/ml}$  was inversely correlated to high gradient flow blood viscosity ( $r = 0.530$ ,  $p < 0.02$ ).*

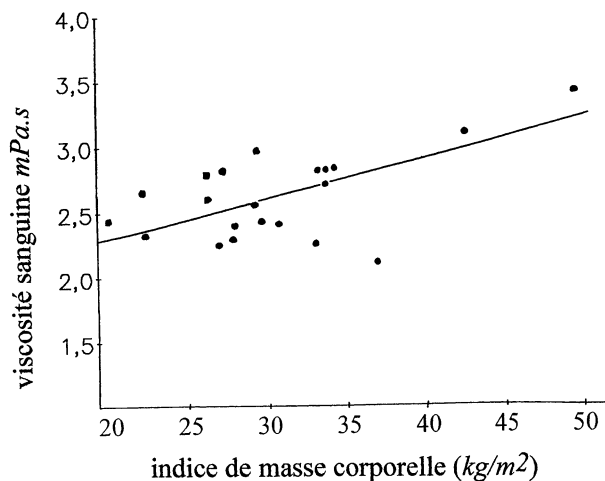


FIG. 2. – La viscosité sanguine à haut gradient de vitesse est corrélée positivement à l'indice de masse corporelle ( $r = 0,563$   $p < 0,01$ ). L'indice de masse corporelle n'est pas corrélé à la sensibilité insulínique du fait de la présence de surpoids gynoïdes à forte sensibilité insulínique. L'indice de masse corporelle n'explique donc pas la corrélation observée sur la figure 1.

*High gradient flow blood viscosity was positively correlated to body mass index ( $r = 0.563$ ,  $p < 0.02$ ). The body mass index was not correlated with insulin sensitivity because of high insulin sensitive gynoid obesity. The body mass index did not explain the correlation observed in Figure 1.*

L'agrégation érythrocytaire (qui n'a été mesurée que sur 16 échantillons) était corrélée à l'indice de masse corporelle ( $M : 0,582$   $p < 0,05$  ;  $M1 : 0,578$   $p < 0,05$ ). Elle n'était pas corrélée à SI ( $M : 0,275$  ns ;  $M1 : 0,03$  ns).

Viscosité plasmatique ( $r = -0,258$  ns), rigidité érythrocytaire « Tk » ( $r = -0,165$ ) et hématoците ( $r = 0,09$  ns) n'étaient pas individuellement corrélés à SI.

## DISCUSSION

La viscosité sanguine est donc inversement proportionnelle à la sensibilité insulínique, lorsqu'on mesure celle-ci avec une méthode précise. La corrélation classique entre corpulence et viscosité n'explique pas ici la corrélation entre viscosité et SI, puisque SI et corpulence ne sont pas corrélés ( $r = -0,212$  ns) dans cet échantillon. L'absence de corrélation entre SI et corpulence s'explique dans cette étude par la présence au sein de l'échantillon de patientes présentant un surpoids gynoïde. En effet, ces surpoids gynoïdes ne sont pas des situations d'insulino-résistance, et sont associés à des valeurs élevées de SI (15). Dans ces conditions, l'insulino-résistance apparaît dans cette étude comme un déterminant isolé de la viscosité sanguine, indépendamment d'autres déterminants plus classiques.

Il est probable qu'un ensemble de modifications métaboliques associées aux valeurs basses de SI intervient de façon plurifactorielle dans cette relation, affectant les différents facteurs de la viscosité comme nous l'avons précédemment observé sur un plus vaste échantillon (4). L'ensemble de ces mécanismes aboutit globalement à une viscosité sanguine apparente d'autant plus élevée que la sensibilité insulínique est basse. On peut remarquer que le rôle individuel des divers désordres métaboliques associés à l'insulino-résistance dans cette augmentation de la viscosité n'apparaît pas clairement dans cette étude. Il devra être étudié sur un plus grand nombre de sujets.

Des données récentes ont permis d'individualiser à côté des facteurs de risque vasculaire traditionnels les marqueurs hémorhéologiques (8, 12, 13, 14, 21). L'augmentation de la viscosité sanguine est probablement un facteur important de risque vasculaire jusqu'ici méconnu. Nos données suggèrent l'hypothèse de travail suivante : *l'hyperviscosité du syndrome d'insulino-résistance participerait-elle au risque cardio-vasculaire de ce syndrome ?*

Une hypothèse alternative, avancée récemment par Ganrot (11) suggère que la distribution du courant sanguin dans les territoires musculaires serait un déterminant majeur de l'insulino-résistance. Nos résultats pourraient alors s'expliquer par l'influence de la viscosité sanguine sur cette étape limitante de l'apport de glucose à ses tissus-cibles.

En résumé, notre travail montre une relation entre la sensibilité tissulaire à l'insuline et la fluidité du sang. Cette relation n'est pas expliquée par d'autres facteurs étudiés conjointement. Il reste donc à définir si c'est

l'insulino-résistance qui accroît la viscosité du sang ou l'inverse, en démembrant les mécanismes intermédiaires de cette relation pour l'instant encore mal expliquée. Nos résultats suggèrent que l'on peut rajouter l'hyperviscosité sanguine à la liste des signes du syndrome de résistance à l'insuline.

## RÉFÉRENCES

1. BERGMAN RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal model approach. *Diabetes* 1989 ; 38 : 1512-27.
2. BRUN JF, BOUIX O, MONNIER JF, BLACHON C, JOURDAN N, BACCARA MT, FEDOU C, ORSETTI A. Increased insulin sensitivity and basal insulin effectiveness in postprandial reactive hypoglycaemia. *Acta Diabetologica* 1996 ; 33 : 1-6.
3. BRUN JF, FEDOU C, MONNIER JF, JOURDAN N, ORSETTI A. Relationships between insulin resistance measured with the minimal model and microalbuminuria in type 2 (non-insulin dependent) diabetics. *Endocrinol Metab* 1995 ; 2 : 203-13.
4. BRUN JF, FONS C, SUPPARO I, MALLARD C, ORSETTI A. Relationships between metabolic and hemorheologic modifications associated with overweight. *Clin Hemorheol* 1993 ; 13 : 201-13.
5. BRUN JF, GUINTRAND-HUGRET R, BOEGNER C, BOUIX O, ORSETTI A. Influence of short submaximal exercise on parameters of glucose assimilation analyzed with the minimal model. *Metabolism* 1995 ; 44 : 833-40.
6. DINTENFASS L. *Blood viscosity, Hyperviscosity & Hyperviscosae-mia*. MTP press, Melbourne, 1985 ; 482 pp.
7. DOFFIN J, PERRAULT R, GARNAUD G. Blood viscosity measurements in both extensional and shear flow by a falling ball viscometer. *Biorheology* 1984 ; 21 (suppl. 1) : 89-93.
8. ERNST E, RESCH KL, MATRAI A, BUHL M, SCHLOSSER P, PAULSEN HF. Impaired blood rheology : a risk factor after stroke ? *J Intern Med* 1991 ; 229 : 457-62.
9. FONS C, BRUN JF, SUPPARO I, MALLARD C, BARDET C. Evaluation of blood viscosity at high shear rate with a falling ball viscometer. *Clin Hemorheol* 1993 ; 13 : 651-9.
10. FONTBONNE A, CHARLES MA, THIBAUT N, RICHARD JL, CLAUDE JR, WARNET JM, ROSSELIN GE, ESCHWEGE E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population : the Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia* 1991 ; 34 : 356-61.
11. GANROT PO. Insulin resistance syndrome : possible key role of blood flow in resting muscle. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 876-9.
12. KOENIG W, SUND M, ERNST E, KEIL U, ROSENTHAL J, HOMBACH V. Association plasma viscosity and blood pressure. Results from the MONICA-project Augsburg. *Am J Hypertens* 1991 ; 4 : 529-36.
13. LOWE GDO, SMITH WCS, TUNSTALL-PEDOE H, CROMBIE IK, LENNIE SE, ANDERSON J, BARBENEL JC. Cardiovascular risk and hemorheology. results from the Scottish Heart Study and the MONICA Project, Glasgow. *Clin Hemorheol* 1988 ; 8 : 517-24.
14. LOWE GDO, WOOD DA, DOUGLAS JT, RIEMERSMA RA, MCINTYRE CCA, TAKASE I, TUDDENHAM EGD, FORBES CD, ELTON RA, OLIVER MF. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Haemost* 1991 ; 65 : 339-43.
15. ORSETTI A, BRUN JF, de BOISVILLIERS F, FÉDOU C. Les surpoids gynoïdes s'accompagnent de valeurs hautes d'insulino-sensibilité. *Diabetes Metab* 1995 ; 21 : A ; XL.
16. PYORALA K. Relationship of glucose intolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease ; results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979 ; 2 : 131-41.
17. QUEMADA D. Rheology of concentrated disperse systems. II. A model of non newtonian shear viscosity in steady flows. *Rheol Acta* 1978 ; 17 : 632-42.
18. REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-607.
19. SCHMID-SCHÖNBEIN H, VOLGER E, KLOSE HJ. Microrheology and light transmission of blood III : The velocity of red cell aggregate formation. *Pflügers Arch* 1975 ; 254 : 299-317.
20. WELBOM TA, WEARNE K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* 1979 ; 2 : 154-60.
21. YARNELL JWG, BAKER IA, SWEETNAM PM, BAINTON D, O'BRIEN JR, WHITEHEAD PJ, ELWOOD PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Heart Disease studies. *Circulation* 1991 ; 83 : 836-44.