

Eritrosit Metabolizmasına Ve Eritrosit Membran Yapısına Diabetin Etkisi

Gülizar ATMACA¹, Kadir KAYMAK²

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) kan glukoz yüksekliği ile karakterize olup; lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması bozukluğu ile ilişkilidir. Hiperglisemi polyol ortak yolunu aktive eder ve bu nedenle aldoz redüktaz aracılığı ile glukozun sorbitole redüksiyonu NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın indirgenmiş şekli) tükenmesine sebep olabilir. Diabetik hastalarda artan oksidatif stres reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine ve antioksidan bileşiklerin etkinliğinin azalmasına sebep olabilir. Glutasyon (GSH) okside glutasyon (GSSH) oranı diabetik hastaların eritrositlerinde azalmıştır. GSH azalması protein sulfiril gruplarının oksidasyonuna, membran poliansatüre yağ asitlerinin ve membran proteinleri çapraz bağlarının peroksidasyonuna yardım eder. Artan lipid ve protein peroksidasyonu, diabetik sıçan ve hastalarda eritrosit deformabilite ve akıcılığını azaltır. Hipergliseminin eritrosit membran proteinlerinin ve hemoglobinin non-enzimatik glikosilasyonuna sebep olduğu da bilinmektedir. Hiperglisemide eritrositte 2,3 DPG (Difosfogliserat) miktarı azalmıştır. Hiperglisemi E vitamini azalmasına sebep olur ve diabetik eritrositlerde yaşlanmayı hızlandırır.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit metabolizması, Eritrosit membranı, Diabetes mellitus.

SUMMARY

EFFECT OF DIABETES ON THE ERYTHROCYTE METABOLISM AND THE STRUCTURE OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANE

Diabetes mellitus is characterized by elevated blood glucose level and have been associated with disturbances of lipid, protein and carbohydrates metabolism. Hyperglycemia activates the polyol pathway and therefore, the reduction of glucose to sorbitole through the aldose reductase may lead to a NADPH consumption. The increased oxidative stress in diabetic patients may be the result of a reactive oxygen radicals overproduction and decreased efficiency of antioxidant compounds. GSH/GSSH ratios were decreased in the red blood cells of diabetic patients. The GSH decrease favours oxidation of the protein sulphhydryl group, peroxidation of membrane polyunsaturated fatty acids and the cross-linking of the membrane proteins. Increased lipid and protein peroxidation reduces the erythrocyte deformability and fluidity in the diabetic patients and rats. Hyperglycemia is also known to cause non-enzymatic glycosylation of membran proteins and hemoglobin in erythrocytes. In the hyperglycemia was decreased 2,3 DPG content in erythrocytes. Hyperglycemia induces vitamin E reduction and accelerates aging in the erythrocytes of diabetic.

Keywords: Erythrocyte metabolism, Erythrocyte membrane, Diabetes mellitus.

GİRİŞ

İnsanda diabetes mellitus (DM) daha çok otozomal resesif kalıtsal yatkınlık mekanizmasına dayalı, kendiliğinden oluşan bir hastalık olmakla birlikte kesin bir kalıtım şekli belirlenememiştir.

Diabetes mellitusta en önemli patoloji insülin eksikliği veya etkisizliği sonucu hücre içine glukoz girememesi ve hücrelerin glükozu kullanamamasıdır. Bugün diabetes mellitusun nedenine yönelik iki görüş vardır; 1) aşırı üretim, 2) kullanılmama.

¹ Uzm. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD

² Prof. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.

Kullanılmama daha geçerli olmakla birlikte aşırı üretim de doğru bir ölçü olmaktadır. Çünkü diabetes mellitusta insülin/glukagon molar konsantrasyonu azalmakta, 0.4'e kadar düşmektedir. Diğer bir deyişle diabetes mellitusta hiperglisemiye rağmen glukagon salgısı artmıştır. Diabetes mellitusta görülen hipergliseminin sebebi glikojenoliz, glukoneojenez ve gastrointestinal sistemden emilen glukozun hücrelerde yeterince kullanılmamasıdır. Diabetes mellitusta kanda temel olarak glukoz, ketoasitler, FFA (sebest yağ asitleri) ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler)'ler artmakta, hiperglisemi ve ketonemi diabet belirtilerinin başlangıç noktasını oluşturmaktadır (1-3).

Günümüzde diabetes mellitusun patogenezi, klinik tipleri, tedavi ve komplikasyonlarına dair ayrıntılı çalışmalar yapılmasına karşın, halen birçok nokta henüz tam anlamıyla aydınlığa kavuşturulamamıştır. Diabetes mellituslu hastalarda insülin, oral antidiyabetik ve son yıllarda uygulanan Acarbose (α -glukosidaz inhibitörü) tedavisine rağmen diyabetik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle iyi regüle edilemeyen vakalarda komplikasyonlar daha ağır ilerlemekte ve bu komplikasyonların temelinde hipergliseminin yol açtığı patolojiler yatmaktadır.

ERİTROSİT METABOLİZMASI

Olgun eritrositlerde mitokondriler ve poliribozomlar kaybolduğu için protein sentezi yapılamaz ve Krebs siklusu duraklamıştır. Glikolizin %90'ı anaerobik, %10'u aerobik yolla sağlanır (4,5). Glikolizin %90'ını sağlayan Emden-Meyerhof yolunda bir glukoz molekülünden 2 molekül piruvat veya laktat meydana gelir ve bu esnada 2 mol ATP açığa çıkar. Ayrıca nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) indirgenmiş haline (NADH) dönüşür. ATP kation pompalarının çalışmasını sağlar. Na^+ , K^+ - ATPaz sayesinde eritrosit içi Na^+ ve su dengesi sağlanır, eritrositlerin bikonkav disk şekli korunur. Ca^{++} -ATPaz eritrosit içi Ca^{++} konsantrasyonunun ayarlanmasını, NADPH ise methemoglobinin tekrar hemoglobine indirgenmesini sağlar (5-12).

Eritrositte Emden-Meyerhof yolunun bir yan yolu olan Rapaport-Luebering siklusu ile 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) sentezlenir. Eritrositte 2,3 DPG miktarını belirleyen üç enzim glikolitik yolda rol alır; 2,3 DPG fosfataz, DPG mutaz ve fosfogliserat kinaz. 2,3 DPG eritrositteki hemoglobine bağlanarak (iki β zinciri arasına girerek) hemoglobinin oksijene ilgisini azaltır, dokuya oksijen salınımını artırır (4,5,13).

Emden-Meyerhof yolunun ilk safhalarında pentoz fosfat yolu (hekzos monofosfat şantı) adı verilen bir ikinci metabolik ara yol daha vardır. Aerobik olan ve glikolizin %10 kadarını sağlayan bu yolda eritrosit içinde nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın indirgenmiş şekli (NADPH) oluşur. NADPH okside glutatyonun (GSSH) yeniden glutatyona (GSH) dönüştürülmesinde katalizör rolü oynar. GSH ise eritrositte biriken H_2O_2 'in indirgenmesinde hayati bir rol oynar (4,14).

Oksidasyon mekanizmaları sonucu H_2O_2 , hidroksil radikali, süperoksit anyonu, hipoklorit iyonu gibi toksik oksijen metabolitleri açığa çıkar. Süperoksit anyonu methemoglobin oluşumuna ve hemolize sebep olur. Eritrositte bulunan süperoksit dismutaz enzimi, süperoksidi H_2O_2 ve moleküler oksijene çevirir. Glutatyon peroksidaz enzimi ise H_2O_2 'i H_2O 'ya parçalar.

Glutatyonun eritrositteki konsantrasyonu NADPH miktarına bağlıdır. NADPH oluşumunu pentoz fosfat yolunda (HMP şantı) glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimi katalize eder. Bu enzim eksikliğinde NADPH oluşamaz ve eritrosit içi glutatyon miktarı azalır, eritrositte hemoliz meydana gelir. Eritrositte yüksek H_2O_2 düzeyinde katalaz, düşük H_2O_2 düzeyinde glutatyon yolu ile detoksifikasyon sağlanır (15,16).

ERİTROSİT MEMBRANININ YAPISAL VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Eritrosit membranı yaklaşık 8 nm kalınlığında olup, %50 protein, %40 lipid, %10 karbonhidrattan oluşmuştur. Eritrosit membranı lipidlerinin %60'ı fosfolipidlerden, %25'i kolesterolden, %15'i glikolipidlerden oluşur. Eritrosit membranı fosfolipidlerinin çoğunu fosfotidil kolin, fosfotidil serin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelin oluşturur. Lipid yapı belli bir amaç için sabitleşmediyse membranda rahatca hareket edebilir ve bu durum membrandaki iç ve dış lipid tabaka arasında asimetric bir dağılıma sebep olur. Membran lipidlerinden fosfogliserit, fosfotidil kolin ve sfingomyelin dış tarafta; fosfotidil etanolamin, fosfotidil inositol ve fosfotidil serin iç tarafta bulunmaya meyillidir (4). Fosfolipidler taşıdıkları elektrik yüklerine göre; 1) nötral fosfolipidler: fosfotidil kolin ve sfingomyelin, 2) negatif yük taşıyanlar: fosfotidil etanolamin, fosfotidil serin ve fosfotidil inositol diye iki gruba ayrılır. Fosfolipidin yapısında bulunan yağ asitleri genellikle çift karbonludur ve zar akışkanlığına etki eden en önemli faktör yağ asitlerinin uzunluğu ve doymamışlık derecesidir (17). Kolesterol membranın iç ve dış

tarafında eşit olarak dağılır ve bu dağılım membran rijiditesinin sağlanmasında rol oynar (4).

Plazma lipidleri ile eritrosit membranı lipid komponenti arasında bir denge vardır. Eritrosit kolesterolü plazmadaki non-esterifiye kolesterolle denge halindedir ve plazma kolesterolünün artması eritrosit membranı kolesterolünü artırır, akantositler oluşur (4,18). Olgun eritrositlerde yağ asidinin de novo sentezi olmadığı için eritrositler pasif değişim ve aktif içe alım yolları ile fosfolipidlerini yeniden düzenlerler (19).

Eritrosit membran proteinleri periferik ve integral diye iki gruba ayrılır; 1) periferik proteinler: α ve β spektrin, ankyrin (band 2.1), aktin, protein 4.1, protein 4.2, protein 4.9, band 6 (gliseraldehit 3 fosfodehidrogenaz), adducin ve band 7 (tropomyozin), 2) integral proteinler: protein 3 (band 3), glikoforinler (A, B, C ve D). Glikoforinlerin şekerden zengin başları kan grubu antijenlerini (ABO) meydana getirir (4,17). Eritrosit membranı iç yüzünde bulunan spektrin eritrosit şekil değiştirme yeteneğinden sorumlu olup, diğer membran proteinleri aktin, 4.1 ve 4.2 proteinlerle beraber membranın elastikiyetini sağlar (20).

Eritrosit membranındaki protein enzim sistemleri membrandan Na^+ - K^+ hareketinin kontrolünde, Ca^{++} ve Mg^{++} transportunda etkili olur. Na^+ , K^+ -ATPaz, Mg^{++} -ATPaz ve Ca^{++} -ATPaz enzimlerinin fonksiyonu ATP'ye bağımlı olup, ATP azlığında eritrosit membranından Na^+ , K^+ ve Ca^{++} transportu bozulur, hücre içinde Na^+ ve su artar, eritrosit küre şeklini alır, sitosolik Ca^{++} artışı eritrosit membranında sertleşmeye sebep olur. Eritrosit içi Na^+ - K^+ dengesini sağlayan ve bir integral protein olan Na^+ , K^+ -ATPaz enzimi iki yanlı biyolojik bir iyon pompası olarak çalışır. Bir mol ATP hidrolizi ile 3 Na^+ iyonu hücre dışına, 2 K^+ iyonu hücre içine taşınır (4).

İnsan eritrosit membranındaki yüksek afinite-düşük kapasiteli bağlanma ve düşük afinite-yüksek kapasiteli bağlanma bölgelerine insülin bağlanmaktadır (21). Çeşitli dokularda insülinin biyolojik etkilerinin, spesifik-yüksek afiniteli reseptörlerle hormon etkileşimi aracılığı ile olduğu ve de birçok dokuda insülinle Na^+ - K^+ pompasının stimüle olduğu ifade edilmektedir (21,22).

Eritrosit membranı karbonhidratları glikoprotein ve glikolipid şeklinde bulunur. Glikolipidler ABO ve Lewis kan gruplarının, glikoproteinler ise M ve N kan gruplarının antijenik özelliklerini verir. Eritrosit yüzeyine yerleşmiş bir glikoprotein olan asetilkolin esterase aktivitesinin azalması hemolize sebep olur (4).

Eritrositlerin deformasyon yetenekleri hem kitle halindeki akım koşullarında hem de kapiller dolaşımında kan akımının sürmesini sağlayan en önemli özelliklerinden biridir. Eritrositlerin üç önemli yapısal özelliği bu hücrelerin olağanüstü bir şekil değiştirme yeteneğine sahip olmalarını sağlar. Bu özellikler; 1) bikonkav diskoid şeklin sonucu ortaya çıkan özel yüzey alanı-hacim ilişkisi, 2) düşük sitoplazmik viskozite, 3) eritrosit membranın viskoelastik yapısı. Bu özelliklerin herhangi birinde meydana gelen değişim eritrositlerin deformasyon yeteneklerini etkiler. Eritrosit sitoplazmik viskozitesini belirleyen temel faktör hemoglobün miktarıdır (23).

ERİTROSİT METABOLİZMASINA VE MEMBRAN YAPISINA DİABETİN ETKİSİ

İnsülin eksikliği veya etkisizliğinde bazı hücreler glukozu iki ayrı yolla metabolize eder; 1) polyol yolu, 2) glukozun glukuronik asit üzerinden glikoproteine dönüşmesi (24). Okside glutatyonun (GSSH) glutatyon (GSH) redüksiyonu için glutatyon redüktaz tarafından kullanılan NADPH. polyol ortak yolu vasıtasıyla glukozun sorbitole redüksiyonu için aldoz redüktaz tarafından da kullanılır (24,25). Hem deneysel diabette hem de DM'de hipergliseminin eritrositlerde yaptığı değişikliğin biyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hiperglisemi polyol ortak yolunu aktive ederek sorbitol sentezini artırır ve bu esnada NADPH azalmasına sebep olur, ve bu da glutatyon redüktaz aracılığı ile GSSH'dan GSH oluşumunu azaltır (14,16,24,25).

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşlenmemiş elektronlar içeren bileşiklerdir. DM'de artmış olan serbest radikaller lipidlere, proteinlere, şekerlere, çapraz bağlara saldırmakta hasarla sonuçlanan değişimlere neden olmaktadır. Serbest radikaller proteinlerin non-enzimatik glikosilasyonuna, monosakkarid oto-oksidasyonuna, polyol ortak yolu aktivitesine ve antioksidan dönüşümün azalmasına neden olur (26-28).

Eritrositlerin oksidatif ajanlardan korunmasında önemli bir rol oynayan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimleri olup (20). STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrositlerinde glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz enzim aktiviteleri azalmıştır (29). NIDDM (İnsülin bağımsız diabetes mellitus)'li hastaların eritrositlerinde glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi ve eritrosit glutatyon düzeyi azalmış, eritrosit ve plazma lipid peroksid düzeyleri artmıştır (30).

α -tokoferol, selenyum, ve β -karoten eritrositler üzerine etkiyen antioksidanlardandır. Bunlardan α -

tokoferol ve β -karoten zincir kıran antioksidan, selenyum ise glutatyon peroksidazın bir elemanı olarak davranır. E vitamininin esas fonksiyonu peroksit radikallerini yakalamak ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu kırmaktır. E vitamini ince bağırsaklarda A vitamininin oksidasyonunu etkileyerek emilimini artırır. Diabetiklerde plasma β -karoten ve E vitamini düzeyleri ile eritrosit içi E vitamini düzeyi düşük olarak bulunmuştur (20, 30-32). sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise hipergliseminin eritrosit içi E vitamini düzeyini azalttığı, eritrositlerde lipofussin yapımını artırdığı ve bunların da eritrosit yaşam süresini ve elastikiyetini azalttığı, bu etkilerin insülin tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (26).

Hem insanda hem de deneysel diabette insülin eksikliğin (hipergliseminin) esansiyel yağ asidi metabolizmasını etkilediği (19), hipergliseminin eritrosit membranında lipid peroksidasyonuna sebep olduğu (16) ve eritrosit membranı lipid bileşiminde değişimlere yol açtığı (33,34), eritrosit membranında ortaya çıkan bütün bu değişimlerin sonucunda da diabetik eritrositlerde Na-pompa aktivitesinde (10), eritrosit deformabilite yeteneğinde (19) ve membran akıcılığında (14) azalma olduğu ifade edilmektedir.

Literatürde hem STZ (Streptozotocin) diabetik sıçan eritrosit membranı lipid bileşiminde (16,19,35) hem de diabetik hasta eritrosit membranı lipid bileşiminde (10,36-38) diabete bağlı farklı veriler bulunmaktadır. Eritrosit membranı lipid bileşimi ile ilgili bilgiler tartışmalıdır ama, hipergliseminin eritrosit membranında lipid peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir ve lipid peroksidasyonunun eritrosit yaşam süresinde azalmaya, membran lipid asimetrisinde değişmeye, koagülasyonda ve endotele yapışma özelliğinde artmaya sebep olduğu bilinmektedir (10,16,19, 35-38).

DM'de hiperglisemi nedeni ile eritrosit deformabilitesinin azaldığı ve bu olayda iki mekanizmanın rol oynadığı ileri sürülmektedir; 1) eritrosit membran lipid ve proteinlerinin glikosilasyonu ve lipid fraksiyonundaki değişikliklerden dolayı membran elastikiyetinin kaybı, 2) hemoglobinin glikosilasyonu sonucu sitoplazmik viskozite artışı (35).

Eritrosit membranının deformabilite özelliği hücrenin metabolik durumu ile yakın ilişkili olup, ATP yoksunluğu membran viskozitesinde ve hücre rijiditesinde artmaya neden olur. Diabetes mellitusta eritrosit deformabilitesinin azalmasıyla birlikte eritrositlerde ekinositik ve stomatositik şekil değişiklikleri gösterilmiştir. Bu olaylarda membran proteinlerinin glikosilasyonunun da etkili olduğu düşünülmektedir (39).

Diabetes mellitusta eritrosit membran iskeletinin esas komponenti olan β spektrin proteininin ve membran elastikiyetinden sorumlu diğer proteinlerden ankyrin ve protein 4.2 glikosillenerek oksidatif hasara uğramaktadır ve spektrin oksidasyonu diabetik eritrositlerde deformabilite azalmasına sebep olan etkenlerden biridir (40). Ayrıca diabetik hasta eritrosit membranında asetilkolin esterase enzim aktivitesi azalmıştır ve eritrosit ATP'sinde azalma ile birlikte membran akıcılığında da azalma meydana gelmiştir (41).

Sayinalp ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diabetik hasta eritrositlerinde deformabilitedeki azalmanın eritrosit ömrü üzerindeki etkisi araştırılmış, literatürde diabetik hasta eritrosit ömrünün %15 oranında kısaldığı bildirildiği halde, eritrosit deformabilitesinin eritrosit ömrünü kısaltmadığı ifade edilmiştir (35).

Hem insan hem de deneysel diabet çalışmalarında Na^+ , K^+ - ATPaz aktivitesinin azaldığını bildiren birçok yayına (6-12,33)karşın arttığını ileri süren çalışmalar (42,43)da vardır. Bununla beraber, hem insan hem de deneysel diabet çalışmalarında Na^+ , K^+ - ATPaz aktivitesinin hem azaldığını hem de arttığını savunan çalışmalarda, diabetik eritrositlerde eritrosit ozmotik frajilitesinin arttığı ve bununda insülin tedavisi ile normal düzeylere döndüğü ileri sürülmektedir (7,43). Ayrıca STZ ile oluşturulan diabetik sıçan eritrositlerinde Na^+ , K^+ - ATPaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak eritrosit volümünün de arttığı bildirilmiştir (7,8).

STZ ile oluşturulan diabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada, eritrosit membranında ouabain duyarlı Na^+ , K^+ - ATPaz enziminde bir defekt olduğu, buna bağlı olarak enzim aktivitesinde ortaya çıkan azalmanın eritrosit volümünde ve ozmotik frajilitede artmaya, sitosolik K^+ / Na^+ oranında ve filterabilitede azalmaya sebep olduğu, hem in vivo insülin hem de sorbinil (aldoz redüktaz inhibitörü) tedavisi ile enzim aktivitesinin normale döndüğü bildirilmiştir (7). Ayrıca Tip I diabetik hasta eritrosit membranında Na^+ , K^+ - ATPaz enzim aktivitesinin önemli ölçüde düşük olduğu bildirilen bir çalışmada ise, diabetik hasta eritrositlerinin kendi plazması ile inkübe edildiği zaman Na^+ , K^+ - ATPaz enzim aktivitesinde önemli bir artış olduğu, oysa Mg^{++} - ATPaz aktivitesinin etkilenmediği ileri sürülmüştür. Benzer etki diabetik olmayan eritrositlerde de gösterilmiş olup, diabetik plazmasının normal plazmadan daha yüksek konsantrasyonda spesifik bir Na^+ , K^+ - ATPaz aktivatörü ihtiva ettiği bildirilmiştir (11). Yine IDDM'li hastalarda yapılan bir çalışmada Na^+ , K^+ - ATPaz azalmış, Mg^{++} - ATPaz artmış olarak bulunmuştur ve insülin perfüzyonundan sonra

glisemi normale dönünce ATPaz aktivitelerinin düzeldiği bildirilmiştir (12).

Diabetes mellitusta ve özellikle asit pH'da Rapaport-Luebering siklüsünde enzim aktivitesi ve 2,3 DPG oluşumu azalır. Ayrıca diabetes mellitusta glikosile hemoglobin (Hb A_{1c}) oranı artmıştır. Hb A_{1c}, hemoglobin molekülünün α ve β zincirlerinin NH₂ terminal amino asitlerinin heksoz ve triozlarla kimyasal reaksiyonu sonucu oluşur. Hb A_{1c} ile 2,3 DPG arasındaki etkileşim, normal hemoglobin ile 2,3 DPG arasındaki etkileşimden daha azdır. Hb A_{1c}'nin oksijene afinitesi normal hemoglobinden daha fazladır. Diabetik hastalarda dokulara oksijen salınımının bozulmasında Hb A_{1c} oranının artması ve 2,3 DPG miktarının azalması rol oynamaktadır. Bu nedenle diabetikler hipoksinin olumsuz etkilerine daha fazla maruz kalmaktadır (4,13,39,44).

Eritrosit membranında glikoproteine tutunan sialik asit eritrositlerin negatif yüklü olmasını sağlar. Diabetes mellituslu hastaların eritrositlerinde sialik asit miktarının azaldığı ve bunun da eritrosit kümelenmesinde artmaya sebep olduğu bildirilmiştir (45).

İnsanlar için esansiyel bir element ve esas olarak hücre içi bir katyon olan Mg⁺⁺un hücre membranlarından glukoz transportunda, karbonhidratların oksidasyonunda ve fosfat bağları üzerinden enerji transferinde rol oynayan enzimlerin bir kofaktörü olarak görev yaptığı bilinmektedir. Diabetiklerde özellikle serum, kemik ve eritrosit Mg⁺⁺unda azalma olduğu ifade edilmektedir (46).

Kısaca, DM'de hiperglisemiye bağlı olarak sorbitol sentezinin artışı ve bu esnada NADPH'nin fazlaca tüketilmesi, glutatyon ve diğer hücre içi antioksidanları azaltır, bu da membran lipid ve proteinlerinin peroksidasyonuna sebep olur, sonuçta eritrositlerde deformabilite yeteneğinde ve membran akıcılığında azalma, eritrosit volümünde ve ozmotik frajilitesinde artma meydana gelir. Ayrıca 2,3-DPG miktarının azalması ve Hb A_{1c} miktarının artması sonucu eritrositlerin dokuya O₂ salması azalır. Eritrosit membran yapısı ve metabolizmasında meydana gelen diğer değişimlerle birlikte, DM'de ortaya çıkan eritrosit fonksiyon bozuklukları var olan diabetik komplikasyonların daha da ilerlemesine neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Doğan A: Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Barış Yayınevi, 1995: 362-383.
2. Brodoff BN, Bleicher SJ: Diabetes Mellitus and Obesity. London: Williams and Wilkins, 1982: 117-171.
3. Büyükdevrim AS: Diabetes Mellitus- I. İstanbul: İst. Ü. Yayınevi, 1989: 67-293.
4. Hekimler Birliği Vakfı: Sodeman's Fizyopatoloji. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi (Güner Matbaası), 1992: 1149-1163.
5. Öbek A: İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Yayınevi, 1990: 46-89.
6. Henschel S, Henschel L, Lober M and Krantz S: ATPase and acetylcholinesterase activities in erythrocyte membranes after incubation with glucose and in streptozotocin diabetic rats. Exp. Clin. Endocrinol. 1988; 91: 20-6.
7. Kowluru R, Bitensky MV, Kowluru A, Dembo M, Keaton PA and Buican T: Reversible sodium pump defect and swelling in the diabetic rat erythrocyte: effects on filterability implications for microangiopathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989; 86: 3327-31.
8. Kowluru RA and Kowluru A: Erythrocyte sodium-potassium ATPase activity and thiol metabolism in genetically hyperglycemic mice. Metabolism. 1992; 41: 160-4.
9. Agarwal VR, Rastogi AK, Sahib MK and Sagar P: in vitro insulin action on different ATPases of erythrocyte membranes in normal and diabetic rats. Acta. Diabetologia. Lat. 1985; 22: 111-118.
10. Baldini P, İncerci S, Lambaert-Gardini S, Sprendi A and Luly P: Membrane lipid alterations and Na-pumping activity in erythrocytes from IDDM and NIDDM subjects. Diabetes 1989; 38: 825-831.
11. Finotti P and Palatini P: Reduction of erythrocyte (Na-K) ATPase activity in type I (insulin-dependent) diabetic subjects and its activation by homologous plasma. Diabetologia 1986; 29: 623-28.
12. Rahmani-Jourdhevil D, Mourayre Y, Vague P, Boyer J and Juhan-Vague I: In vitro insulin defect on ATPase activities in erythrocyte membrane from insulin dependent diabetics. Diabetes. 1987; 36: 991-95.
13. Terzioğlu M, Candan G, Şahin G, Dursun Ş, Yiğit G, Sipahioğlu F ve ark: Glikosillenmiş hemoglobinin (HbG1c) düzeyine göre gruplandırılmış Tip I diabetiklerde 2,3 DPG, kan gazları ve asid baz denge parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Diabet Yıllığı 1988; 6: 72-81.
14. Jain SK, Mc Vie R: Effect of glycemic control, race (white and black), and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients. Metabolism 1994; 43: 306-309.
15. Menteş G ve Eröz B: Harper'in Biyokimyası. İstanbul: Barış Yayınevi, 1986: 687-713.
16. Jain SK, Levine SN, Duett J and Hollier B: Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin treated diabetic rats. Metabolism 1990; 39: 971-5.
17. Şimşek G: Eritrosit membranının yapısı ve eritrosit membran bozuklukları. Trakya Ü. Tıp Fak. Der. 1995; 12: 281-286.

18. Le Devehat C, Vimeux M, Bondoux G and Khodabandehlov T: Red blood cell aggregation in diabetes mellitus. *Int. Angiol.* 1990; 9: 11-15.
19. Nehal M, Venugopal P and Baquer NZ: Changes in the lipid composition of red blood cells in hyperglycemic rats. *Biochem. Int.* 1990; 22:243-8.
20. Bono A, Laimi G, Cataina A, Sarno A and Pandolfo L: Red cell peroxide metabolism in diabetes mellitus. *Horm. Metabol. Res.* 1987; 19: 264-66.
21. Dutta-Roy AK, Ray TK and Sinha AK: Control of erythrocyte membrane microviscosity by insulin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1985; 816: 187-90.
22. Moore RD: Effects of insulin upon ion transport. *Biochim. Biophys. Acta.* 1983; 737: 1-49.
23. Başkurt OK, Levi E, Andaç SO: Retikülositozun eritrosit deformabilitesine etkisi. *Hacettepe Fizyoloji Bülteni* 1988; 1: 1-8.
24. Bayraktar F, Yılmaz C, Özgen G, Kabalak T, Tüzün M, Hamulu : Diabetes mellitusta Acarbose uygulanmasına ilişkin ilk sonuçlar. *UED.* 1994; 4: 47-59.
25. De Mattia G, Lauronti O, Bravi C, Ghiselli A, Luliano L, Balsano F : Effect of aldoz reductase inhibition on glutathione redox status in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism* 1994; 43: 965-8.
26. Cinaz P, Hasanoglu A, Bostancı İ, Batı E, Bideci A: İnsüline bağımlı diabetes mellitusta serum β -karoten , vitamin A ve Vitamin E düzeyleri. *UED* 1994; 4: 21-25.
27. Paolisso G, D' Amore A, Balbi V, Volpe C, Gaezerano D, Gugliano D et al : Plasma vitamin C affects glucose homeostasis in healthy subjects and in non-insulin dependent diabetics. *Am. J. Physiol.* 266 (Endocrinol Metab 29) . 1994; 261- 268.
28. Sinclair AJ, Lunec J, Girling AJ, Barnett AH : Modulators free radical activity in diabetes mellitus: role of ascorbic acid. *EXS.* 1992; 62: 343-52.
29. Sekar N, Kanthasamy A, William S, Balasubramaniyan N, Govindasamy S : Antioxidant effect of vanadate on experimental diabetic rats. *Acta. Diabetol. Lat.* 1990; 27: 285-93.
30. Uzel N, Sivas A, Uysal M and Öz H: Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients whit diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 1987; 9: 89-90.
31. Maeda E, Yoshiro G, Matsushita M, Nagata K, Morita M, Murata Y : Effect of a 3-hydroxy-3-metyl glutaryl coenzim A reductase inhibitor on trigliseride kinetics in chronically STZ-diabetic rats. *Metabolism.* 1993; 42: 52-57.
32. Jain SK, Levine SN, Duette J and Hollier B: Reduced vitamin E and increased lipofuscin products in erythrocytes of diabetic rats. *Diabetes.* 1991; 40: 1241-44.
33. Kowluru A, Kowluru RA: Phospholipid N-methylation in diabetic erythrocytes: effects on membrane Na-K ATPase activity. *Cell. Biochem. Funct.* 1992; 10: 95-101.
34. Le Petit-Thevenin J, Nobili O, Boyer J: Decreased acylation of phosphatidylcholine in diabetic rat erythrocytes. *Diabetes.* 1988; 37: 142-6.
35. Sayinalp S, Sözen T, Suman A, Dündar S: Kontrolsüz diabetin eritrosit ömrü üzerine etkisinin incelenmesi. *UED.* 1992; 2: 165-170.
36. Kamada T and Otsu S: Lower leve of erythrocyte membrane fluidity in diabetic patients. *Diabetes.* 1983; 32: 585-591.
37. Bryszewska M, Watala C and Torzecka W: Changes in fluidity and composition of erythrocyte membrane and in composition of plasma lipids in type I diabetes. *Brj. Haematol.* 1986; 62: 111-16.
38. Rabini RA, Fumelli P, Glassi R, Dousette N, Taus M, Ferretti G: Increased susceptibility to lipid oxidation of low density lipoproteins and erythrocyte membranes from diabetic patients. *Metabolism.* 1994; 43 : 1470-74.
39. Tombuloğlu M, Toygar N, Günbay S, Şen H, Özgen G: Diabetli hastalarda eritrosit şekil değışiklikleri. *UED.* 1994; 4: 87-95.
40. Schwartz RS, Madsen JW, Rybickı AC and Nagel RL: Oxidations of spectrin and deformability defects in diabetic erythrocytes. *Diabetes.* 1991; 40: 701-8.
41. Kamada T, Mc Millan DE, Yamashita T Otsuji S: Lowered membrane fluidity of younger erythrocytes in diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1992; 16: 1-6.
42. Nagamatsu S, Inoue N, Murakawa S and Matsui H: Evaluation of sodium and potassium pump activity and number in diabetic erythrocytes. *Acta. Endocrinol.* 1986; 111: 69-74.
43. Suhail M and Rizvi SI: Red cell membrane (Na-K) ATPase in diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1987; 146: 179-86.
44. Beisswenger PJ, Healy JC, Shultz EK: Glycosylated serum proteins and glycosylated hemoglobin in the assessment of glycemic control in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1993; 42: 989-992.
45. Gattegno L, Valensi P, Sadeghi H, Vaysse J and Attali JR: Sialic acid content in the erythrocyte membrane of diabetic. *Diabete. Metab.* 1991; 17: 71-72.
46. Aladağlı K, Yılmaz N, Yalçın S : Diabetlilerde kan ve idrar magnezyum düzeyleri. *UED.* 1992 ; 2:191-198.