

## ERİTROSİT SORBİTOLÜ ve KLİNİK ÖNEMİ x

Bil. Uz. Zühal ÇAVUŞOĞLU xx  
Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN xxx

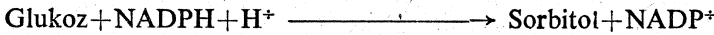
### ÖZET :

*Glukozun serbestçe girebildiği dokularda, hücre içi glukoz miktarının artmasına bağlı olarak glukoz sorbitol üzerinden fruktoza dönüşür. Bu yolla oluşan sorbitol ve fruktoz hücre içinde birikerek çeşitli diabetik komplikasyonlara yol açmaktadır. Eritrositler de glukozun serbestçe girebildiği yerlerden biridir. Bu bakımdan eritrosit sorbitol miktarının diabetin kontrolündeki önemi literatür ışığında incelendi.*

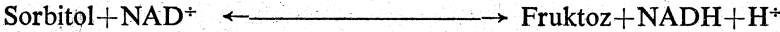
### GİRİŞ :

Glukozun insuline gerek duymadan girebildiği organ ve dokularda diabetle birlikte gelişen hiperglisemide bu dokuların hücre içi glukoz seviyesi kan glukoz seviyesine yaklaşır. Fizyolojik seviyelerin üstündeki glukoz, glukoz affinitesidüşük olan aldoz redüktaz enziminin faaliyete geçmesine sebep olur (1). Aldo redüktaz (E.C.1.1.1.21) enziminin çalışmasıyla sorbitol yolu denen, glukozun sorbitol üzerinden fruktoza dönüşüm yolu açılmış olur (2,3,4).

Aldozredüktoz,



Sorbitol dehidrogenaz



Teşekkül eden sorbitolün hücre dışına çıkışının çok yavaş fruktozun da fosforilenme kapasitesinin sınırlı olması, hücre içinde sorbitol ve fruktoz konsantrasyonunun artmasına sebep olur.

Hücre içinde sorbitol ve fruktoz birikimi hipertonsite ve osmotik basınçta artışla neticelenerek nöropati, nefropati, retinopati ve katarakt gibi çeşitli komplikasyonlara yolaçar (2,5,6,7,8,9).

- x) Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne sunulmuş Yüksek Lisans Tezinden alınmış bir bölümdür.  
xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Bil. Uz.  
xxx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya, Anabilim Dalı Öğ. Üyesi.

## ERİTROSİT SORBİTOLÜ ve KLİNİK ÖNEMİ

Glukoz eritrositler içine serbestçe girebildiğinden eritrosit glukoz konsantrasyonu plazma glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak değişmektedir (2,4,10,11,12,13). Yüksek glukoz seviyelerinde bu hücrelerdeki glukoz miktarı fizyolojik konsantrasyonun birkaç katına çıkmaktadır(4,11,14). Diabetik vakalarda aldoz redüktaz aktivitesinde önemli bir artış kaydedilmiştir(15). Kan glukoz seviyesiyle enzim aktivitesi arasında mükemmel bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (1). Glukoz konsantrasyonunun artması halinde aldoz redüktazın (glukoz için  $K_m = 50$  mM) glukozu sorbitole çevirme kabiliyeti azalır.

Bu hücrelerde glukozun sorbitol yoluyla kullanılmasında ne hücre içine girişi sınırlayan bir faktör, ne de glikolizdeki gibikontrol edilen başlangıç fosforilasyon reaksiyonu vardır. Üstelik hücre dışına çıkışı çok yavaş olan sorbitolün fruktoza çevrilme kapasitesi de aşılar. Neticede, hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar (2,3,4,7,15,16). Bu artış sorbitol dehidrogenaz enziminin defektif olmasında daha hızlı ve buna bağlı patolojik sonuçlar da daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır(17). Böylece eritrositlerde kan glukozu ile doğru orantılı olarak sorbitol ve fruktoz birikir.

Yüksek sorbitol konsantrasyonu eritrosit metabolizmasında değişikliklere sebep olmaktadır. Yüksek glukoz konsantrasyonunda glukoz ile inkübe edilen eritrositlerin total glukoz tüketiminde veya laktat teşekkülünde önemli bir değişim olmamıştır. Bununla beraber hücre içi laktat/pirüvat oranı yükselmiş, Fruktoz-1.6-P2 ve triozofosfatların konsantrasyonları artmış, 2,3- difosfogliserat konsantrasyonu azalmıştır. Bütün bu değişikliklerin sorbitol yolunun artan aktivitesine bağlı olarak eritrositlerde NAD/NADH ve NADP/NADPH oranlarının değişimi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca yüksek glukoz konsantrasyonunda glukoz ile inkübe edilen eritrositlerin fragilitelerinin arttığı gözlenmiştir(13).

Normal glukoz metabolizmasında, aldoz redüktazın yüksek  $K_m$  değeri bu reaksiyonun normalde işlemediğini gösterir(5). Yüksek glukoz konsantrasyonu aldoz redüktazın yüksek  $K_m$ 'sine cevap vermesi yanında muhtemel bir glikozilasyonla da aldoz redüktazı aktive etmesinden dolayı sorbitol yolunu açıp hızlandırmaktadır. Kontrolsüz gliseminin eritrosit ömrü boyunca hücre içi sorbitolünü artırması noktasından bakıldığında eritrosit sorbitol seviyesi diabetin iyi bir indikatörüdür.

Birikmiş hücre içi sorbitol ve fruktozu diabetin bazı patolojik sonuçlarına sebep olduğuna göre; eritrosit sorbitolü, diabetik komplikasyonlara maruz kalan lens, sinir ve kan damarları glibidokuların da sorbitol seviyelerinin bir indikatörü olarak kullanılabilir.

## SONUÇ :

Hiperglisemili diabetik hastaların eritrositlerinde plazma glukoz konsantrasyonuyla orantılı olarak sorbitol miktarı artmaktadır. SDH yokluğu bertaraf edilmek sureti ile, eritrosit sorbitolü diabetin son üç aylık gidişinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve diabetik kontrolde eritrosit sorbitol miktarının belirlenmesi çeşitli diabetik komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabilir.

## SUMMARY :

### *Sorbitol in Erythrocyte and its clinical significance*

Glucose is converted into fructose via sorbitol, depending on intracellular glucose increase (as in the case of DM) and associated with glucose entrance freely into some tissues. The resultant increase in sorbitol and fructose leads to various diabetic complications. Red blood cells are not subjected to glucose limitation. As a result, there is a close relationship between diabetic complications and erythrocyte sorbitol levels. The significance of diabetic control by sorbitol level determination has been discussed on the basis of previous studies.

## KAYNAKLAR :

1. Srivastava, K.S., Ansari, N.H., Hair, G.A., and Das, B., Activation of human erythrocyte, brain, aorta. muscle and ocular tissue aldose reductase, metabolism, 35 (4) Suppl. 1. pp 114-118, 1986.
2. Bhagavan, N.Y., Biochemistry 2 nd Edition, J.B., Lippincot Co. 1978.
3. Jeffery, J., and Jörnvall, H., Enzyme relationships in a sorbitol pathway that bypasses glycolysis and pentose phosphates in glucose metabolism, Proc. Natl. Acad. Sci USA 80 : 901-905, 1983.
4. Popp-Snijders, C., Lamecky, M.Z., and Jong, A.P., Determination of sorbitol in erythrocytes of diabetic and healthy subjects by capillary gas chromatography, Clin. Chim. Acta, 132: 83-89, 1983.
5. Gabby, K.H., Hyperglycemia polyol metabolism and complications of diabetes mellitus, Annu. Rev. Med. 26/5: 21-36, 1975.
6. Şahin, Y.N., Koyun karaciğer sorbitol dehidrogenaz enziminin saflaştırılması, fizikokimyasal ve kinetik özelliklerinin araştırılması, Doktora Tezi, Ankara 1984.
7. Jedziniak, J.A., The sorbitol pathway in the human lens aldose reductase and polyol dehydrogenase, Invest. Opthl. 20 (3): 314-325, 1981.
8. Srivastava, K.S., Ansari, N.H., and Hair G.A., Aldose and aldehyde reductases in human tissues, Biochem. Biophys. Acta, 800: 220-227, 1984.

9. Beyer, A.T., Hudson, J.N., Evidence for the role of polyol pathway in the pathophysiology of diabetic complications, *Metabolism*, 35(34) : Suppl. 1 pp. 1-3, 1986.
10. Harold Harper, et al., *Harper's Biochemistry*, Lange Medical Publication. 18 th Edition Libanon 1981.
11. Malon, J.I., Knox G., Benford' S., and Tedesco, T.A., Red cell sorbitol. An indicator of diabetic control, *Diabetes*, 29: 861-864, 1980.
12. Baretto, O.C., and Beutler, E., The sorbitol oxidizing enzyme of red blood cells, *J. Lab. Clin. Med.* 85 (4): 645-649, 1975.
13. Travis, S.F., Morrison, A.D., Clements, R.S., Winegrad, A.I., and Oski, F.A., Metabolic alterations in human erythrocyte produce by increases in glucose concentration. The role of polyol pathway, *J. Clin. Invest.* 50: 2104-2112, 1971.
14. Morrison, A.D., Clements, R.S., Travis, S.B., and Winegrad, A.I., Glucose utilization by the polyol in human erythrocyte, *Biochem. Biophys. Res Commun.* 40 (1): 199-205, 1970.
15. Srivastava, K.S., Hair, G.A., Das, B., Activated and unactivated forms of human erythrocyte aldose reductase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82: 7222-7226 1985.
16. Winegrad, A.I., Clements, R.S., Morrison, A.SB., Insulin- dependent pathways of carbohydrate metabolism, *Handbook of physiology endocrinology*, Sec. 7, Vol I, American physiological society, Washinton, 1975.
17. Vaca, C., Ibarra, B., Garcia- Cruz. D., Sanch z-Corono, J., M dina, C., Wunsch, C., Gonzalez-Quiroga, G., Red blood cell sorbitol dehydrogenase deficiency in a family with cataracts, *Hum Genet*, 61: 338-341, 1982.