

MME, MECOM and Their Progress in Type 2 Diabetic Osteoporosis

Yifan Zhang Xiaoyan Liu* Hao Xu

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

With the progress of population aging, diabetes mellitus is getting more and more attention, and the incidence of osteoporosis as one of the chronic complications of diabetes mellitus is increasing year by year. The occurrence and development of type 2 diabetic osteoporosis involves a variety of mechanisms such as glucose metabolism, bone metabolism and other mechanisms, and the pathogenesis of the mechanism is complex, and the current research is still unclear. Systematic understanding of the pathogenesis of type 2 diabetic osteoporosis may provide more ideas for the clinical treatment of patients with diabetes mellitus combined with A systematic understanding of the pathogenesis of type 2 diabetic osteoporosis can provide more ideas for the clinical treatment of patients with diabetes mellitus combined with osteoporosis, thus reducing the risk of adverse events in diabetic patients. In this paper, the research progress of MME and MECOM in type 2 diabetic osteoporosis and the pathogenesis of type 2 diabetic osteoporosis will be elaborated, and the relationship between osteoporosis and type 2 diabetes mellitus will be further clarified.

Keywords

type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; Membrane metalloendopeptidase; myelo Dysplasia Syndrome1 and Ecotropic Viral Integration site 1 complex locus

MME、MECOM 及其在 2 型糖尿病性骨质疏松中的研究进展

张一凡 刘晓燕* 许昊

承德医学院附属医院, 中国·河北 承德 067000

摘要

随着人口老龄化的进展, 糖尿病越来越受到人们的重视, 而骨质疏松作为糖尿病的慢性并发症之一, 其发病率逐年上升。2 型糖尿病性骨质疏松的发生发展涉及糖代谢、骨代谢等多种机制, 发病机制复杂, 而目前的研究尚不明确, 系统性地了解 2 型糖尿病性骨质疏松的发病机制, 可为糖尿病合并骨质疏松患者的临床治疗提供更多思路, 从而降低糖尿病患者不良事件的风险。论文将从 MME、MECOM 在 2 型糖尿病性骨质疏松中的研究进展及 2 型糖尿病性骨质疏松的发病机制进行阐述, 进一步明确骨质疏松与 2 型糖尿病的关系。

关键词

2 型糖尿病; 骨质疏松; 膜金属内肽酶; MDS1 和 EVI1 复合位点

1 引言

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患病率逐年增加, 国际糖尿病联盟第十版全球糖尿病地图数据显示, 2021 年全球糖尿病患病率估计为 10.5% (5.366 亿人), 预计到 2045 年将上升到 12.2% (7.832 亿人)^[1]。最新数据显示, 约 50%~60% 糖尿病患者合并骨密度 (bone mineral

density, BMD) 减低, 约 30% 合并骨质疏松症 (Osteoporosis, OP)^[2]。T2DM 发病机制复杂, 起病缓慢、隐匿, 且病程较长, 常合并严重的慢性并发症, 导致呈现不同的骨密度表现, 因此, 提出了 OP 是糖尿病慢性并发症之一的观点。糖尿病性骨质疏松症 (diabetic osteoporosis, DOP) 是指在糖尿病病理生理过程中出现的骨量减少及骨骼微结构破坏、骨骼脆性增加的代谢性骨病, 骨质疏松性骨折以脆性骨折或创伤骨折为常见^[3]。而糖尿病可以通过多种途径影响骨代谢, 糖尿病患者血糖控制不佳、脂肪堆积、晚期糖基化终产物 (AGEs) 的堆积、胰岛素抵抗、炎症因子、性激素、糖尿病各种慢性并发症以及饮食控制均可能影响骨量和骨质量, 并且降糖药物对骨密度也有一定的影响。膜金属内肽酶 (Membrane metalloendopeptidase, MME)、MDS1 和 EVI1 复合位点

【作者简介】张一凡 (1996-), 女, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事内分泌及代谢研究。

【通讯作者】刘晓燕 (1965-), 女, 蒙古族, 中国辽宁喀左人, 本科, 主任医师, 从事内分泌与代谢性疾病研究。

(Myelodysplasia syndrome1 and ecotropic viral integration site 1 complex locus, MECOM) 近年来被发现与 T2DM 和 OP 存在一定联系, 现将其作一综述, 为 DOP 的诊断和治疗提供新思路。

2 MME

2.1 MME 的概述

MME, 又称脑啡肽酶 (Neprilysin) 或 CD10, 属于肽酶 M13 家族, 是一种广泛分布在细胞膜表面的肽酶, 可切割疏水残基氨基侧的肽, 使多种肽激素失活, 包括胰高血糖素、脑啡肽、P 物质、神经加压素、催产素和缓激肽^[4]。通过裂解甘氨酸-苯丙键破坏阿片肽 (如 Met- 和亮黄藻脑啡肽) 具有生物学重要性^[5], 能裂解血管紧张素 1、血管紧张素 2 和血管紧张素 1-9, 并参与心房利钠肽 (Atrial natriuretic factor, ANF) 和脑钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 的降解^[6]。

2.2 MME 和 T2DM 的关系

T2DM 是全身代谢性疾病, 主要与胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对不足有关, 进而引起血糖升高。MME 参与糖脂代谢过程, 一项动物实验表明, MME 表达升高能够加速脂肪的合成^[7]。MME 还能调节激素水平, 在肥胖和 T2DM 中 MME 的表达上调, 有动物研究发现, MME 能发挥与二肽基肽酶 -4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 同样的作用, 直接降解和灭活胰高血糖素样肽 -1 的活性, 也能通过调节 DPP-4 活性, 使 DPP4 活性升高来抑制 GLP-1 活性水平^[8]。MME 可能是通过参与糖脂代谢过程及对糖代谢相关激素的调节参与了 T2DM 的发生和发展。

2.3 MME 和 OP 的关系

骨代谢的调节受激素和局部骨肽的共同介导, 例如: 降钙素结合破骨细胞上的高亲和力受体抑制骨吸收活性; 甲状旁腺激素通过与成骨细胞上的受体结合, 减少抑制破骨细胞骨吸收活性的局部因子的产生。转化生长因子 β 促进成骨细胞的复制和分化, 同时也抑制破骨细胞的形成和活化; 白细胞介素 -1 和肿瘤坏死因子 α 和因子 β 刺激骨吸收, 同时还能调控骨细胞功能。其他局部多肽如甲状旁腺激素相关肽、骨抑素、成骨生长肽、 α - 降钙素基因相关肽等也被证明是成骨细胞和破骨细胞活性的重要介质。这些激素和骨肽对细胞代谢的作用受细胞膜表面肽酶的调节, 例如 MME。Andrea FR 等人检测了 MME 在幼鼠和成年小鼠骨骼中的分布^[9], 为 MME 在成骨细胞中的存在提供了证据。负责骨形成和吸收的两个主要细胞分别是来源于骨髓基质细胞的成骨细胞和来源于造血祖细胞的破骨细胞, 既往研究证明 MME 在成骨和脂肪生成分化的 HBMSCs 中表达上调, 推测 MME 是骨髓间充质干细胞 (Human Bone marrow stromal cells, hBMSCs) 成骨和成脂分化的表面标志物^[10], 这为 MME 可能参与成骨细胞分化提供了基础。一项关于模拟微重力对骨髓基质细胞的研究显示, 微重力会导致参与成骨细胞分化途径的 PTPN11、SLC44A1 和 MME 表达失调, 这可

能成为新的发现^[11]。

3 MECOM

3.1 MECOM 的概述

MDS1 和 EVI1 复合位点 (myelodysplasia syndrome1 and ecotropic viral integration site 1 complex locus, MECOM), 属于赖氨酸甲基转移酶 (Lysine methyltransferases, KMT), 作为转录调节因子与靶基因启动子区域的 DNA 序列结合, 正向或负向调控其表达。MECOM 可能通过调节 JNK 和 TGF- β 信号转导通路在细胞凋亡、发育以及细胞分化和增殖中起重要的作用。可以与 CTBP1、SMAD3、CREBBP、KAT2B、MAPK8 和 MAPK9 相互作用, 传统认为它参与白血病和骨髓异常增生综合征的发生发展。

3.2 MECOM 和 T2DM

有研究显示, MECOM 通过过氧化物酶体增殖激活受体 γ 参与脂肪细胞形成的转录过程, 可能是脂肪形成的激素调节因子, 这一发现为其导致肥胖和糖尿病的发生提供了重要依据^[12,13]。

3.3 MECOM 和骨代谢

MECOM 也参与骨代谢过程, 有研究显示 MECOM 与骨量减少相关, 但并未发现相关位点与 BMD 降低显著相关^[14]。一项全基因组分析研究显示, MECOM 能够通过核因子 κ B 受体活化体配体 (NF- κ B) 增加抗酒石酸磷酸酶、组织蛋白酶 K、MMP9 和整合素 β 3 的表达, 进而促进破骨细胞分化, 敲低 MECOM 基因能抑制破骨细胞生成, 因为 MECOM 可能刺激破骨细胞的生成, 从而导致骨吸收的增加提供了依据^[15]。EVI1 和 MECOM 可以与 SMAD 蛋白相互作用, 从而拮抗 TGF- β 信号通路^[16,17], 进而抑制成骨细胞增殖、分化和细胞外基质的合成, 增加骨转换, 抑制骨与软骨的形成和破骨细胞凋亡。一项动物研究证实了 MECOM 基因突变的小鼠骨量下降、脊柱后凸^[18]。

4 糖尿病性骨质疏松的发病机制

4.1 高糖环境使骨代谢呈负平衡

高糖环境能刺激成骨细胞生成活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 而 ROS 进一步抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 阻碍成骨细胞生成, 并促进成骨细胞分化^[19]。有研究表明高糖环境能使过氧化物酶体增殖体活化受体 γ (peroxisome proliferators activated receptor γ , PPAR γ) 的表达增加, 从而诱导骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化而向成骨细胞分化减少, 使骨形成减少^[20]。在 ERK/NF- κ B/TNF/IL-6 通路中, ROS 能促进 RANKL 的表达, 加强破骨细胞介导的骨吸收^[21]。这些观点均证明了高糖环境既抑制骨形成, 又促进骨吸收, 导致骨代谢失衡进而发展为骨质疏松。另一方面高血糖所致的机体高渗性, 使尿钙排出增多、血钙降低, 骨钙沉积减少导致骨量的下降。

4.2 肥胖是骨形成的危险因素

2 型糖尿病患者大多数合并肥胖症, 一些证据表明, 体

重增加对预防骨质疏松症的发生有保护作用,且能降低骨折风险^[22]。但脂肪的堆积对骨形成不利,成骨细胞和脂肪细胞都来源于一种常见的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC),骨髓内脂肪细胞增加,增加破骨细胞活性并影响骨矿化,影响成骨细胞的分化和功能^[23]。脂肪组织还可通过分泌细胞因子影响 BMSC 的分化,肥胖症患者体内胰源性激素及雌激素水平升高,与脂联素、瘦素、白细胞介素等脂肪细胞因子共同作用,最终影响骨重构^[24]。另外,高脂肪摄入会降低肠道对钙的吸收,使钙对骨形成的可用性减少。

4.3 晚期糖基化终产物使骨脆性增加

T2DM 的许多并发症与晚期糖基化终末产物(advanced glycation end Products, AGEs)的出现均有密切关系。糖尿病患者的高糖环境使机体处于氧化应激的状态,导致循环 AGEs 增多,对骨代谢有着重要影响,AGEs 可以诱导成骨细胞凋亡^[25],抑制骨髓 BMSC 分化为成骨细胞,影响骨代谢过程。戊糖苷等 AGEs 在骨骼中积聚,使骨脆性明显增加,骨折的风险随之增加。在临床研究过程中发现,AGEs 可能通过影响骨代谢的过程,进而引起 2 型糖尿病患者的低骨量,甚至骨质疏松^[26]。

4.4 胰岛素抵抗和高胰岛素血症增加骨折风险

型糖尿病的主要发病机制为外周胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损、高胰岛素血症,骨组织也是胰岛素作用的靶器官。相关动物实验表明^[27],胰岛素抵抗的大鼠,成骨细胞增生降低,会引起下颌骨骨质疏松。胰岛素抵抗还能降低肾脏中的 1 α -羟化酶水平^[28],使维生素 D 合成减少、骨钙沉积减少、骨形成降低,增加骨质疏松的风险。高胰岛素血症可使骨生长期间的横断骨减少,使成骨细胞明显增加,但最终患者的骨骼结构发生改变,骨皮质密度降低,孔隙增加,进而增加骨折的风险^[29]。

4.5 肾功能损害导致骨髓脱矿质

糖尿病肾病是病程超过 10 年的 T2DM 患者较为常见的慢性并发症,肾功能损伤对机体的维生素 D 代谢、钙磷调节、钙-甲状旁腺激素的代偿性分泌均产生不利影响。钙-甲状旁腺激素轴失衡,导致钙平衡处于失调状态,会使 T2DM 患者的骨骼脱矿质,增加 T2DM 患骨质疏松的风险。

4.6 糖尿病微血管病变使骨小梁缺血、缺氧

受“成骨-血管耦联”系统的影响,骨中的血管不仅能为骨髓间充质干细胞向成骨细胞的增殖和分化提供必要营养条件,同时能促进骨矿化。目前研究最受关注的是分布于干骺端和骨膜下的 H 亚型微血管与周边组织形成运输网,为骨生成输送必要的激素、生长因子等必要物质^[30],还能够通过 Notch 信号通路产生 Noggin 重组蛋白,这种蛋白能够改善小鼠血管周围骨髓细胞数量、生长板、骨骼矿化能力^[31]。T2DM 患者随着病程的延长,会出现糖尿病微血管病变的发生,骨骼局部组织的血液供应不足,神经营养机制出现障碍,使骨小梁处于缺血、缺氧状态,进而出现骨营养不足,导致骨质疏松的发生。

4.7 炎症因子是骨质疏松的危险因素

糖尿病患者体内炎症因子水平普遍较高,如白介素-6 和肿瘤坏死因子- α ,白介素-6 的高表达能抑制 β 连环蛋白活性,导致成骨缺陷^[32]。有研究显示,拮抗白介素-6 基因,可抑制骨髓中性粒细胞和巨噬细胞增殖,抑制骨小梁破骨细胞增加^[33]。肿瘤坏死因子- α 对破骨细胞数量有正向作用,能增加骨髓单核/巨噬细胞系前体细胞对 RANKL 的反应性,促进破骨细胞的形成和活化,致骨吸收增加,骨量减少^[34]。

4.8 性激素对骨骼的保护作用

T2DM 患者雌激素水平下降^[35]、雌激素受体表达降低,而雌激素可以抑制骨吸收,雌激素的减少导致 T2DM 患者骨吸收增加、骨形成相对不足,发生骨质疏松症。雄激素可以直接转化为雌激素起作用;还能通过雄激素受体,参与 TNSALP、SOST 等多种骨代谢基因的调控,促进成骨细胞分化,促进细胞外基质蛋白的合成,并刺激成骨细胞矿化^[37]。雄激素还能介导 IGF-1 等生长因子,增强成骨细胞的有丝分裂作用。

5 展望

总之,DOP 的早期预防及治疗可改善糖尿病患者预后,与糖尿病患者远期的生活质量密切相关。糖尿病性骨质疏松的治疗除了改善骨微结构,还需控制促进骨质疏松进展的病理因素。相关基础研究提示 MME、MECOM 同时参与糖代谢和骨代谢的双重过程,可能是糖尿病患者骨量减少,易于发生骨质疏松性骨折的原因之一。但目前关于 T2DM 患者血清 MME、MECOM 水平与骨质疏松的相关性研究较少,未来仍需要更多的研究评估二者与 DOP 的相关性,明确其可能存在的机制,以探索新的治疗或者延缓患者病情进展的新的通路。

参考文献

- [1] Sun H, Saedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022(183):109119.
- [2] 应大文,刘芳.糖尿病与骨质疏松的相关性研究进展[J].实用预防医学,2015,22:1275-1278.
- [3] 夏维波.应重视糖尿病性骨质疏松症[J].中华糖尿病杂志,2016(8):1-4.
- [4] Skidgel RA, Engelbrecht S, Johnson AR, et al. Hydrolysis of substance p and neurotensin by converting enzyme and neutral endopeptidase. Peptides[J]. 1984,5(4):769-76.
- [5] Gafford JT, Skidgel RA, Erdös EG, et al. Human kidney “enkephalinase”, a neutral metalloendopeptidase that cleaves active peptides. Biochemistry[J]. 1983,22(13):3265-3271.
- [6] Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, et al. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form [J]. Clin Chem, 2006,52(1):82-87.
- [7] Malek V, Sharma N, Gaikwad AB. Histone Acetylation Regulates Natriuretic Peptides and Neprilysin Gene Expressions

- in Diabetic Cardiomyopathy and Nephropathy [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2019, 12(1): 61-71.
- [8] Willard JR, Barrow BM, Zraika S, et al. Improved glycaemia in high-fat-fed neprilysin-deficient mice is associated with reduced DPP-4 activity and increased active GLP-1 levels [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(4): 701-708.
- [9] Ruchon AF, Marcinkiewicz M, Ellefsen K, et al. Cellular localization of neprilysin in mouse bone tissue and putative role in hydrolysis of osteogenic peptides [J]. *Bone Miner Res*, 2000, 15(7): 1266-1274.
- [10] Granéli C, Thorfvé A, Ruetschi U, et al. Novel markers of osteogenic and adipogenic differentiation of human bone marrow stromal cells identified using a quantitative proteomics approach [J]. *Stem Cell Res*, 2014, 12(1): 153-165.
- [11] Montagna G, Pani G, Flinkman D, et al. Long-term osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells in simulated microgravity: novel proteins sighted [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(10): 536.
- [12] Miller RA, Kutmon M, Bohler A, et al. Understanding signaling and metabolic paths using semantified and harmonized information about biological interactions [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0263057.
- [13] Lazarenko V, Churilin M, Azarova I, et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease [J]. *Biomedicines*. 2022, 10(2): 259.
- [14] Naito T, Yokoyama N, Kakuta Y, et al. Clinical and genetic risk factors for decreased bone mineral density in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(11): 1873-1881.
- [15] Hwang JY, Lee SH, Go MJ, et al. Meta-analysis identifies a MECOM gene as a novel predisposing factor of osteoporotic fracture [J]. *J Med Genet*, 2013, 50(4): 212-219.
- [16] Alliston T, Ko T, Cao Y, et al. Repression of bone morphogenetic protein and activin-inducible transcription by Evi-1 [J]. *J Biol Chem*, 2005(280): 24227-24237.
- [17] Nitta E, Izutsu K, Yamaguchi Y, et al. Oligomerization of Evi-1 regulated by the PR domain contributes to recruitment of corepressor CtBP [J]. *Oncogene*, 2005(24): 6165-6173.
- [18] Juneja SC, Vonica A, Zeiss C, et al. Deletion of Mecom in mouse results in early-onset spinal deformity and osteopenia [J]. *Bone*, 2014(60): 148-161.
- [19] 李敏启, 杜娟, 杨盼盼, 等. 氧化应激调控骨质疏松症的研究进展 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(6): 16-24.
- [20] Botolin S, McCabe LR. Inhibition of PPARgamma prevents type I diabetic bone marrow adiposity but not bone loss [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 209(3): 967-976.
- [21] ALHARBI M A, ZHANG C, LU C, et al. FOXO1 deletion reverses the effect of diabetic-induced impaired fracture healing [J]. *Diabetes*, 2018, 67(12): 2682-2694.
- [22] Kyong-Chol Kim, Dong-Hyuk Shin, Set-Young Lee, et al. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women [J]. *Yonsei Med*, 2010, 51(6): 857-863.
- [23] Gunaratnam K, Vidal C, Gimble JM, et al. Mechanisms of palmitate-induced lipotoxicity in human osteoblasts [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(1): 108-116.
- [24] 张宝伟, 雷涛. 肥胖与骨质疏松 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2010, 30(4): 242-244.
- [25] SUZUKI R, FUJIWARA Y, SAITO M, et al. Intracellular accumulation of advanced glycation end products induces osteoblast apoptosis via endoplasmic reticulum stress [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2020, 35(10): 1992-2003.
- [26] 付文萍. 晚期糖基化终末产物与2型糖尿病患者骨代谢及骨密度的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(2): 154-157.
- [27] Pramojanee SN, Phimphilai M, Kumphune S, et al. Decreased jaw bone density and osteoblastic insulin signaling in a model of obesity [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(6): 560-565.
- [28] Huang CQ, Ma GZ, Tao MD, et al. The relationship among renal injury, changed activity of renal 1-alpha hydroxylase and bone loss in elderly rats with insulin resistance or type 2 diabetes mellitus [J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(3): 196-201.
- [29] 邱红丽. 全面优质护理对老年糖尿病合并高血压患者治疗依从性及其对疾病认知度的影响分析 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2018, 14(3): 56-57.
- [30] LI X, ZHOU Z Y, ZHANG Y Y, et al. IL-6 contributes to the defective osteogenesis of bone marrow stromal cells from the vertebral body of the glucocorticoid-induced osteoporotic mouse [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154677.
- [31] Strand M, Soderstrom I, Wiklund PG, et al. Polymorphisms at the osteoprotegerin and interleukin-6 genes in relation to first-ever stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(5): 418-25.
- [32] 常志芳, 冯成龙, 史晓霞, 等. 免疫与骨质疏松的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(4): 508-513.
- [33] Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(6): 346-353.
- [34] Tiano JP, Mauvais-Jarvis F. Molecular mechanisms of estrogen receptors' suppression of lipogenesis in pancreatic beta-cells [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(7): 2997-3005.
- [35] Chen JF, Lin PW, Tsai YR, et al. Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease: from androgen deficiency to androgen therapy [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1318.