



Publication lay summary

Emini L, Salbach-Hirsch J, Krug J, Jähn-Rickert K, Busse B, Rauner M, Hofbauer LC. Utility and Limitations of TALLYHO/JngJ as a Model for Type 2 Diabetes-Induced Bone Disease. *JBMR Plus*. 2023 Nov 17;7(12):e10843. doi: [10.1002/jbm4.10843](https://doi.org/10.1002/jbm4.10843).

English

It's become a well-known phenomenon that type 2 diabetes is associated with bone fracture. The increase of bone fractures in individuals with type 2 diabetes is a conundrum. Fractures tend to occur more frequently in people with diminished bone density. However, numerous studies have confirmed that individuals with type 2 diabetes typically have normal bone mass. Further highlighting the importance of considering additional mechanisms or factors that may significantly contribute to the risk of fractures observed in individuals with type 2 diabetes. To investigate the mechanism of diabetic bone disease we utilized a preclinical mouse model that mimics diabetic bone disease. This mouse model is known as the TallyHo/JngJ. It develops type 2 diabetes in the same manner as we see in humans. We studied the metabolism of the TallyHo/jngJ to determine whether they developed type 2 diabetes. Then, we assessed how type 2 diabetes affected their bones by closely looking at their skeletal features. We introduced a control group that does not develop type 2 diabetes called the SWR/J model, which doesn't have all the same genes as the TallyHo/JngJ mice. Additionally, we included TallyHo/JngJ mice that don't develop type 2 diabetes as another control group. This helped us assess if these mice are suitable for studying bone problems related to diabetes in humans. In conclusion, our study emphasizes the unique characteristics and potential limitations of the TALLYHO/JngJ mouse model in studying T2DM and its impact on bone health.

Dansk

Det er efterhånden et velkendt fænomen, at type 2-diabetes er forbundet med knoglebrud. Stigningen i antallet af knoglebrud hos personer med type 2-diabetes er en gåde. Knoglebrud har en tendens til at forekomme hyppigere hos personer med nedsat knogletæthed. Men adskillige undersøgelser har bekræftet, at personer med type 2-diabetes typisk har normal knoglemasse. Det understreger yderligere vigtigheden af at overveje yderligere mekanismer eller faktorer, der kan bidrage væsentligt til risikoen for knoglebrud hos personer med type 2-diabetes. For at undersøge mekanismen bag diabetisk knoglesygdom brugte vi en præklinisk musemodel, der efterligner diabetisk knoglesygdom. Denne musemodel er kendt som TallyHo/JngJ. Den udvikler type 2-diabetes på samme måde, som vi ser det hos mennesker. Vi undersøgte stofskiftet hos TallyHo/jngJ for at afgøre, om de udviklede type 2-diabetes. Derefter vurderede vi, hvordan type 2-diabetes påvirkede deres knogler ved at se nærmere på deres skelet. Vi introducerede en kontrolgruppe, der ikke udvikler type 2-diabetes, kaldet SWR/J-modellen, som ikke har alle de samme gener som TallyHo/JngJ-musene. Derudover inkluderede vi TallyHo/JngJ-mus, der ikke udvikler type 2-diabetes, som en anden kontrolgruppe. Det hjalp os med at vurdere, om disse mus er egnede til at studere knogleproblemer relateret til diabetes hos mennesker. Afslutningsvis understreger vores undersøgelse de unikke egenskaber og potentielle



begrænsninger ved TALLYHO/JngJ-musemodellen, når man studerer T2DM og dens indvirkning på knoglesundheden.

Français

Il est désormais bien connu que le diabète de type 2 est associé aux fractures osseuses. L'augmentation des fractures osseuses chez les personnes atteintes de diabète de type 2 est une énigme. Les fractures ont tendance à se produire plus fréquemment chez les personnes dont la densité osseuse est réduite. Cependant, de nombreuses études ont confirmé que les personnes atteintes de diabète de type 2 ont généralement une masse osseuse normale. Cela souligne l'importance de prendre en compte d'autres mécanismes ou facteurs pouvant contribuer de manière significative au risque de fractures observé chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Pour étudier le mécanisme de la maladie osseuse diabétique, nous avons utilisé un modèle de souris préclinique qui imite la maladie osseuse diabétique. Ce modèle de souris est connu sous le nom de TallyHo/JngJ. Il développe un diabète de type 2 de la même manière que chez l'homme. Nous avons étudié le métabolisme des TallyHo/JngJ pour déterminer si elles développaient un diabète de type 2. Ensuite, nous avons évalué les effets du diabète de type 2 sur leurs os en examinant de près les caractéristiques de leur squelette. Nous avons introduit un groupe de contrôle qui ne développe pas de diabète de type 2, appelé modèle SWR/J, qui ne possède pas les mêmes gènes que les souris TallyHo/JngJ. En outre, nous avons inclus des souris TallyHo/JngJ qui ne développent pas de diabète de type 2 comme autre groupe de contrôle. Cela nous a permis d'évaluer si ces souris sont adaptées à l'étude des problèmes osseux liés au diabète chez l'homme. En conclusion, notre étude souligne les caractéristiques uniques et les limites potentielles du modèle de souris TALLYHO/JngJ dans l'étude du DT2 et de son impact sur la santé osseuse.

Deutsch

Es ist mittlerweile ein bekanntes Phänomen, dass Typ-2-Diabetes mit Knochenbrüchen einhergeht. Die Zunahme von Knochenbrüchen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ist ein Rätsel. Bei Menschen mit verminderter Knochendichte treten Frakturen tendenziell häufiger auf. Zahlreiche Studien haben jedoch bestätigt, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes in der Regel eine normale Knochenmasse haben. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, zusätzliche Mechanismen oder Faktoren in Betracht zu ziehen, die wesentlich zum Frakturrisiko von Menschen mit Typ-2-Diabetes beitragen können. Um den Mechanismus der diabetischen Knochenerkrankung zu untersuchen, haben wir ein präklinisches Mausmodell verwendet, das eine diabetische Knochenerkrankung nachahmt. Dieses Mausmodell ist unter dem Namen TallyHo/JngJ bekannt. Es entwickelt Typ-2-Diabetes auf die gleiche Weise, wie wir sie beim Menschen beobachten. Wir untersuchten den Stoffwechsel der TallyHo/jngJ-Mäuse, um festzustellen, ob sie Typ-2-Diabetes entwickeln. Anschließend untersuchten wir die Auswirkungen des Typ-2-Diabetes auf ihre Knochen, indem wir ihre Skelettmerkmale unter die Lupe nahmen. Wir führten eine Kontrollgruppe ein, die keinen Typ-2-Diabetes entwickelt, das SWR/J-Modell, das nicht dieselben Gene wie die TallyHo/JngJ-Mäuse hat. Außerdem haben wir TallyHo/JngJ-Mäuse, die keinen Typ-2-Diabetes entwickeln, als weitere Kontrollgruppe eingesetzt. So konnten wir feststellen, ob diese Mäuse für die Untersuchung von Knochenproblemen im Zusammenhang mit Diabetes beim Menschen geeignet sind. Zusammenfassend unterstreicht unsere Studie die einzigartigen Eigenschaften und potenziellen Grenzen des TALLYHO/JngJ-Mausmodells bei der Untersuchung von T2DM und dessen Auswirkungen auf die Knochengesundheit.

Español

Se ha convertido en un fenómeno bien conocido que la diabetes tipo 2 está asociada a la fractura ósea. El aumento de las fracturas óseas en individuos con diabetes de tipo 2 es un enigma. Las fracturas tienden a producirse con mayor frecuencia en personas con una densidad ósea disminuida. Sin embargo, numerosos estudios han confirmado que las personas con diabetes tipo 2 suelen tener una masa ósea normal. Esto subraya aún más la importancia de considerar mecanismos o factores adicionales que puedan contribuir significativamente al riesgo de fracturas observado en individuos con diabetes tipo 2. Para investigar el



mecanismo de la enfermedad ósea diabética utilizamos un modelo preclínico de ratón que imita la enfermedad ósea diabética. Este modelo de ratón se conoce como TallyHo/JngJ. Desarrolla diabetes de tipo 2 de la misma manera que en los seres humanos. Estudiamos el metabolismo de los TallyHo/JngJ para determinar si desarrollaban diabetes de tipo 2. A continuación, evaluamos cómo la diabetes de tipo 2 afectaba a los huesos de los ratones. A continuación, evaluamos cómo la diabetes de tipo 2 afectaba a sus huesos observando de cerca sus características esqueléticas. Introdujimos un grupo de control que no desarrolla diabetes de tipo 2 llamado modelo SWR/J, que no tiene todos los mismos genes que los ratones TallyHo/JngJ. Además, incluimos ratones TallyHo/JngJ que no desarrollan diabetes tipo 2 como otro grupo de control. Esto nos ayudó a evaluar si estos ratones son adecuados para estudiar los problemas óseos relacionados con la diabetes en humanos. En conclusión, nuestro estudio subraya las características únicas y las limitaciones potenciales del modelo de ratón TALLYHO/JngJ para estudiar la DMT2 y su impacto en la salud ósea.

Polish

Powszechnie wiadomo, że cukrzyca typu 2 wiąże się ze złamaniami kości. Wzrost liczby złamań kości u osób z cukrzycą typu 2 jest zagadką. Złamania występują częściej u osób ze zmniejszoną gęstością kości. Liczne badania potwierdziły jednak, że osoby z cukrzycą typu 2 mają zazwyczaj prawidłową masę kostną. Podkreśla to znaczenie rozważenia dodatkowych mechanizmów lub czynników, które mogą znacząco przyczyniać się do ryzyka złamań obserwowanego u osób z cukrzycą typu 2. Aby zbadać mechanizm cukrzycowej choroby kości, wykorzystaliśmy przedkliniczny model myszy, który naśladuje cukrzycową chorobę kości. Ten model myszy jest znany jako TallyHo/JngJ. Rozwija się u niego cukrzyca typu 2 w taki sam sposób, jak u ludzi. Zbadaliśmy metabolizm myszy TallyHo/JngJ, aby ustalić, czy rozwinęła się u nich cukrzyca typu 2. Następnie oceniliśmy, w jaki sposób cukrzyca typu 2 wpłynęła na ich kości, uważnie przyglądając się ich cechom szkieletowym. Wprowadziliśmy grupę kontrolną, u której nie rozwija się cukrzyca typu 2, zwaną modelem SWR/J, która nie ma tych samych genów co myszy TallyHo/JngJ. Dodatkowo włączyliśmy myszy TallyHo/JngJ, u których nie rozwinęła się cukrzyca typu 2, jako kolejną grupę kontrolną. Pomogło nam to ocenić, czy myszy te nadają się do badania problemów kostnych związanych z cukrzycą u ludzi. Podsumowując, nasze badanie podkreśla unikalne cechy i potencjalne ograniczenia modelu myszy TALLYHO/JngJ w badaniu T2DM i jej wpływu na zdrowie kości.

