La asociación entre el índice de salud ósea valorado por el *software* BoneXpert y las fracturas de extremidades superiores en niños: un estudio de caso y controles

The association between the bone health index assessed by the BoneXpert software and upper limb fractures in children: A case-control study

Claudia I. Hernández-Zendejas^{1*}, América L. Miranda-Lora², Laura M. Sánchez-García¹,
Estefanía Murrieta-Peralta¹ y Jonathan Salazar-Segovia¹

¹Departamento de Radiología, Centro Médico ABC; ²Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil de México. Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: La evaluación de la mineralización ósea en pacientes pediátricos requiere de métodos como la absorciometría dual de rayos X (DXA). Como alternativa, se ha propuesto la radiogrametría automatizada como un método sencillo de evaluación del índice de salud ósea (BHI) mediante el análisis de una radiografía simple de mano. En este trabajo se evaluó la asociación entre el BHI y la presencia de fracturas de miembros superiores en niños y adolescentes. **Métodos:** Es un estudio retrospectivo, observacional y analítico en el que se analizaron 199 radiografías de pacientes pediátricos con un diagnóstico de fractura de miembro superior y se compararon con 225 radiografías de pacientes pediátricos sin antecedente de fracturas. Las radiografías fueron analizadas mediante el *software* BoneXpert. Se analizaron las diferencias en el BHI entre los dos grupos. **Resultados:** Se observó un menor BHI en las radiografías de pacientes con fracturas en comparación con las radiografías de pacientes sin antecedente de fracturas (4.75 ± 0.62 vs 4.57 ± 0.56 ; $p = 0.0021$). **Conclusión:** Un mayor BHI evaluado por radiogrametría automatizada parece ser un factor protector para la presencia de fracturas de miembros superiores en la edad pediátrica. Se requieren estudios longitudinales para corroborar esta asociación.

Palabras clave: Radiogrametría automatizada. BoneXpert. Desmineralización ósea.

Correspondencia:

*Claudia I. Hernández-Zendejas
E-mail: draivettehdez@gmail.com

Recibido: 23-01-2020

Aceptado: 11-03-2020

DOI: 10.24875/ARM.20000009

1665-2118/© 2020 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: The evaluation of bone mineralization in pediatric patients requires methods such as dual x-ray absorptiometry (DXA). As an alternative, automated radiogrammetry has been proposed as a simple method for evaluating bone health index (BHI), by analyzing a simple handheld radiograph. In this work the association between the BHI and the presence of upper limb fractures in children and adolescents was evaluated. **Methods:** It is a retrospective, observational and analytical study in which 199 radiographs of pediatric patients with a diagnosis of upper limb fracture were analyzed and compared with 225 radiographs of pediatric patients without a history of fractures. The radiographs were analyzed using the BoneXpert software. The differences in the BHI between the two groups were analyzed. **Results:** A lower BHI was observed in the radiographs of patients with fractures compared to radiographs of patients without a history of fractures (4.75 ± 0.62 vs. 4.57 ± 0.56 ; $p = 0.0021$). **Conclusion:** An increased BHI evaluated by automated radiogrammetry seems to be a protective factor for the presence of fractures of the upper limbs in the pediatric age. Longitudinal studies are required to corroborate this association.

Key words: Automated radiogrammetry. BoneXpert. Bone demineralization.

INTRODUCCIÓN

La masa ósea se ha asociado de manera inconsistente con las fracturas en niños. La evidencia más sólida informó una asociación significativa entre la masa ósea y las fracturas del antebrazo distal tanto en niños como en niñas. Sin embargo, todos los estudios tienen variaciones con respecto al grupo de edad, la elección de los controles y el tipo de fractura estudiada.

Como se ha demostrado en adultos, factores relacionados con la resistencia ósea, como el grosor cortical, la biomecánica y la microestructura, también pueden ser importantes en la etiología de fracturas en niños. Estos factores son difíciles de evaluar en la población pediátrica debido a que se requieren métodos precisos adaptados a niños y adolescentes,

como la absorciometría dual de rayos X (DXA) con *software* pediátrico. Estos métodos suelen tener los inconvenientes de no contar con parámetros de referencia para la población pediátrica, además de ser costosos y de difícil acceso en la práctica clínica rutinaria.

De forma reciente se ha retomado el análisis automatizado de la radiogrametría como un indicador de salud ósea. Si bien resulta un método sencillo y económico que requiere únicamente de una radiografía simple, no existe evidencia suficiente sobre su utilidad en la práctica clínica.

Se han diseñado métodos automatizados para la determinación de la edad ósea con el objetivo de reducir la variabilidad en las observaciones. Uno de ellos es el programa BoneXpert, desarrollado en Dinamarca¹, y que es el

FIGURA 1. Determinación automatizada de edad ósea en una niña mexicana de 8.0 años con pubertad precoz mediante el método de BoneXpert. Las flechas en amarillo señalan los puntos que delinean los 15 huesos identificados por el método. El método determinó una edad ósea por Greulich y Pyle de 10.25 años y por Tanner Whitehouse de 10.12 años. Las flechas en rosa señalan los puntos para evaluar la radiogrametría.

método de interés en el presente protocolo. Este método ha sido validado en niños europeos caucásicos, caucásicos americanos, afroamericanos, hispanos y asiáticos²⁻⁴. La herramienta permite la determinación de la edad ósea en un rango de edad de 2.5 a 19 años para niños y de 2 a 19 años para niñas. El método identifica 15 huesos (Fig. 1) y analiza la edad ósea en 13 de ellos: radio, ulna y los huesos de los dedos 1, 3 y 5, también conocidos como huesos RUS (*radius, ulna and short bones*). En la actualidad, el programa utiliza como referencia tanto el método de Greulich y Pyle como el de Tanner y Whitehouse para estimar la edad ósea⁵⁻⁸ (Tabla 1).

TABLA 1. Descripción del método BoneXpert

1. Se inicia con un algoritmo de reconstrucción ósea de los 15 huesos mencionados previamente, mediante un modelo generativo para la formación de imágenes artificiales pero realistas para reproducir la forma y densidad de los huesos. En este primer paso se rechazan imágenes que presenten anomalías óseas importantes o posiciones inadecuadas.
2. Determina la maduración esquelética analizando el contorno de puntos y comparándolos con un patrón de referencia. Si la estimación de la edad de los huesos se desvía más de 2.4 años del promedio o si se identifican menos de 8 huesos, la imagen es rechazada.
3. Transforma la edad ósea de acuerdo al promedio de edad de los huesos utilizando imágenes de referencia para distintos grupos poblacionales. El valor de edad ósea es determinado tomando como base tanto los parámetros de Greulich-Pyle como de Tanner-Whitehouse.

La creación de un programa de cómputo para la valoración de la edad ósea ha permitido superar algunas de las limitaciones de los métodos tradicionales, como reducir la variabilidad en las observaciones, actualizar de acuerdo a los patrones seculares en generaciones más recientes, establecer patrones de referencia de acuerdo al grupo poblacional y reducir los tiempos de lectura de la edad ósea. A pesar de lo anterior, es importante señalar que el programa no es capaz de detectar deformidades esqueléticas, por lo cual la lectura inicial por un experto no puede ser sustituida.

El uso de la valoración de la edad ósea mediante BoneXpert no es nuevo, y los estudios realizados han permitido validar el método en relación con los procedimientos manuales tradicionales, establecer curvas de referencia en distintas poblaciones, validar su aplicabilidad en pacientes con trastornos del crecimiento, integrar la lectura en modelos de predicción de talla que han sido contrastados con la talla adulta y establecer un índice de

salud ósea (BHI) mediante la valoración de la radiogramametría, y es en este punto en el que nos enfocaremos en este trabajo.

La valoración de la masa ósea es importante en pacientes pediátricos con alteraciones endocrinológicas, renales, esqueléticas, etc.⁹. Para su evaluación se han adaptado métodos utilizados en adultos como la DXA⁹ y la tomografía computarizada cuantitativa periférica¹⁰.

La medición de la masa ósea depende más de la edad ósea que de la edad cronológica, por lo que ha resultado interesante evaluar la densidad mineral ósea mediante las imágenes de rayos X que se utilizan para la lectura de la edad ósea. Considerando lo anterior, el programa BoneXpert ha retomado un método de hace más de cinco décadas denominado *radiogramametría*, en el cual se evalúa el grosor cortical metacarpiano como un indicador indirecto de la densidad ósea¹¹.

La radiogramametría fue uno de los métodos utilizados hace varias décadas para evaluar la salud ósea y sirvió como auxiliar para el diagnóstico de osteoporosis¹². Métodos más confiables han sustituido esta medición, y actualmente la DXA se considera el «estándar de oro» para evaluar la densidad ósea.

BoneXpert ha integrado la radiogramametría dentro del análisis automatizado de la edad ósea mediante un BHI. A través de un modelo matemático que utiliza los contornos de los metacarpianos 2 a 4, mide el grosor, amplitud y longitud de la cortical de cada uno de los metacarpianos (Fig. 2). A partir de estas dimensiones calcula el área y el volumen de los huesos considerando la forma aproximada de

FIGURA 2. Radiogramametría metacarpiana evaluada por BoneXpert (tomada de Martin, et al.¹⁹). L: longitud; M: amplitud medular; T: grosor cortical; W: amplitud metacarpiana.

un cilindro y toma en cuenta una constante de contenido de calcio por volumen óseo ($\sim 1.2 \text{ g Ca/cm}^3$). El cálculo final establece un promedio de los huesos evaluados. El método tiene una desviación estándar de 7.5% y un error de precisión de 1.42%¹³⁻¹⁸.

Los errores en la reconstrucción dependen de la calidad de la imagen, por lo que el programa está diseñado para aceptar únicamente imágenes con un mínimo de control de calidad. Los valores de referencia se modifican con la edad, y actualmente se cuentan con parámetros de referencia en adultos¹⁴ y niños¹⁸.

Existen ventajas de la radiogramametría para la evaluación de la densidad ósea sobre la DXA y la tomografía computarizada cuantitativa periférica. La radiogramametría no depende del movimiento, debido a que se realiza en una fracción de segundo, la

radiación que requiere para una radiografía de mano es pequeña, por ejemplo, para niños entre 10 y 15 años se requiere una dosis de radiación entre 0.1 y 0.15 μSv aproximadamente, lo que equivale a menos de 30 min de radiación ambiental, y resulta menor a la requerida por la DXA, que va de 7.1 a 5.0 μSv para niños de la misma edad, o por la tomografía computarizada cuantitativa periférica, que va de 1 a 50 μSv , dependiendo de la técnica. Otra ventaja de la radiogrametría es que evalúa al mismo tiempo que la edad ósea, sin requerirse una dosis extra de radiación o mayor costo¹⁸.

A pesar de las ventajas descritas, es importante señalar las desventajas de la radiogrametría en relación con los otros métodos para evaluar la densidad ósea. El método radiogramétrico mide el volumen del tejido óseo y no el contenido mineral, por lo que su valoración puede ser sensible ante la presencia de osteopenia definida como menor cantidad de tejido óseo, pero insensible a osteomalacia, en la cual se disminuye el contenido mineral óseo, lo que puede ser evaluado de una mejor manera por la DXA. Por su parte, la tomografía computarizada cuantitativa periférica otorga un mayor detalle de la geometría ósea.

En la actualidad se considera que la DXA es el método de elección para evaluar la densidad mineral ósea, pero no es un método accesible en todos los centros de atención médica. De forma reciente, el programa BoneXpet ha integrado un método de radiogrametría para la medición de la cortical ósea de forma simultánea a la lectura automatizada de la edad ósea, que resulta un método sencillo de realizar¹⁹⁻²¹. El programa integra

la radiogrametría en un BHI que tiene un comportamiento similar al incremento en la mineralización ósea durante la edad pediátrica. Si bien se ha señalado a este BHI como un factor predictor de fracturas en adultos, un marcador de progresión de artritis reumatoide, y se ha asociado a la presencia de enfermedades que afectan la salud ósea, como la enfermedad renal crónica, no existe evidencia sobre su asociación con la presencia de otros desenlaces en la edad pediátrica, como lo es la presencia de fracturas²².

Los métodos para evaluar la densidad mineral ósea e identificar la población en riesgo de desarrollar fracturas requieren de la exposición a radiación, además de ser poco accesibles y costosos. La alternativa de evaluar la salud ósea mediante un método sencillo como la toma de una radiografía de mano resulta relevante. En primer lugar, la evaluación de la edad ósea se solicita de forma rutinaria en diversos centros de atención pediátrica, por lo que la medición de la radiogrametría de forma simultánea no agrega más costos ni dosis de radiación. Adicionalmente, la disponibilidad de rayos X es más extensa que la de otros métodos como la DXA o la tomografía, por lo que resultaría más accesible a la población general^{23,24}.

En este estudio se evalúa la asociación entre el BHI y la presencia de fracturas de miembros superiores en niños y adolescentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de casos y controles. Se seleccionaron radiografías del archivo del Centro Médico

ABC con imágenes de alguna fractura en la extremidad superior de pacientes entre 5 y 18 años, en quienes adicionalmente se observa la imagen posteroanterior de alguna de las manos que puede ser leída por el programa BoneXpert. Por otra parte, se seleccionaron como controles imágenes radiográficas en proyección posteroanterior de la mano no dominante de pacientes sin enfermedades crónicas ni antecedente de fracturas en ninguna región anatómica y que participaron en el estudio Validación de un método para la determinación automatizada de edad ósea y obtención de parámetros de referencia de radiogramametría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos, con registro HIM 2017-058.

Todas las imágenes radiológicas fueron grabadas en un archivo DICOM y fueron analizadas por el programa BoneXpert, y se obtuvo la lectura automatizada de la edad ósea por el método de Greulich & Pyle, así como la medición del BHI.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y de frecuencias absolutas y relativas para las variables nominales. Se corroboró la distribución normal de las variables cuantitativas. Se evaluaron las diferencias de las variables entre los grupos de pacientes con y sin fracturas mediante la prueba T de Student para las variables cuantitativas y de chi cuadrado para las variables dicotómicas. Se realizó un análisis de regresión logística ajustado por edad y sexo para identificar la medida de asociación entre el BHI y la presencia de fracturas. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA v11.0 y se consideró una significancia estadística con un $\alpha < 0.05$.

FIGURA 3. Gráfico de porcentajes de los distintos tipos de fracturas evaluados en el estudio.

Se aseguró la privacidad y protección de datos personales y el protocolo fue registrado en el Comité de Ética del Centro Médico ABC con el número de registro ABC-1811.

RESULTADOS

Se incluyeron 199 imágenes radiológicas de pacientes con diagnóstico reciente de fractura de extremidades superiores y 225 imágenes de pacientes sin antecedente de fractura. En la figura 3 se muestra la distribución por sitio de fractura de los casos, y en más de la mitad se observa la fractura a nivel del brazo, con una distribución similar en ambos géneros, como se observa en la figura 4.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas y radiológicas de los dos grupos analizados. Se observa que la edad cronológica fue similar en los dos grupos, sin embargo, la edad ósea y el BHI fue menor en el grupo de pacientes con antecedente de fracturas. Finalmente, en el análisis de regresión logística, se observó que un mayor BHI se asocia con un

FIGURA 4. Gráfico de los distintos tipos de fracturas comparados por género. F: femenino; M: masculino.

menor riesgo de fracturas independientemente de la edad y el género (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Es la primera vez que se evalúa la asociación entre el BHI obtenido mediante radiogrametría metacarpiana y el antecedente de fracturas en niños y adolescentes. En este estudio se identificó que el BHI es mayor en población pediátrica sin antecedente de fractura, y que un BHI mayor se asocia con un menor riesgo de fracturas de las extremidades superiores en este grupo etario.

En estudios previos se ha identificado que existe una correlación moderada-alta entre la medición de la densidad ósea mediante el BHI y la DXA en adultos ($r = 0.69-0.86$)¹³ y niños. Estudios en adultos han identificado además que el BHI es un predictor independiente de progresión de artritis reumatoide y que valores menores de BHI se asocian con un riesgo mayor de fracturas (RR = 2.5 en mujeres y

TABLA 2. Diferencias de edad cronológica, edad ósea y BHI entre niños y adolescentes con y sin antecedente de fractura en miembros superiores

	Sin fracturas		Con fracturas		p
	media	DE	media	DE	
Edad (años)	11.72	± 3.33	11.47	± 3.12	0.3376
Edad ósea (años)	11.93	± 3.85	10.95	± 3.40	0.0062
BHI	4.75	± 0.62	4.57	± 0.56	0.0021
BHISDS	-0.09	± 0.45	0.16	± 0.94	0.3064
Edad ósea menos edad cronológica	-0.18	± 1.51	0.52	± 1.24	< 0.001

BHI: índice de salud ósea; BHISDS: Bone Health Index standard deviation score.

TABLA 3. Análisis de regresión logística entre el BHI y la presencia de fracturas en niños y adolescentes

	OR	IC 95%	p
Modelo univariado BHI	0.60	0.43 – 0.83	0.002
Modelo ajustado por edad BHI	0.48	0.30 – 0.75	0.001
Modelo ajustado por edad, sexo y género			
BHI	0.46	0.29 – 0.73	0.001
Edad (años)	1.07	0.98 – 1.16	0.104
Género (masculino)	1.17	0.78 – 1.75	0.430

BHI: índice de salud ósea.

resulta un factor protector para fracturas, independientemente de la edad y el sexo.

Los resultados muestran que en el grupo de pacientes con fracturas, además de un menor BHI, se observó una mayor diferencia entre la edad cronológica y la edad ósea. Por lo anterior, se requiere realizar estudios futuros que analicen la independencia de la edad ósea de la asociación encontrada entre el BHI y el grupo de facturas.

La principal limitación del estudio es su carácter retrospectivo, por lo que no se pudo recabar información adicional sobre el mecanismo de fractura y otras variables clínicas principalmente asociadas con el crecimiento y desarrollo que pudieran estar contribuyendo a los resultados. Dado que las imágenes fueron obtenidas de un archivo radiológico y en las cuales la posición de la radiografía tenía el objetivo de identificar la fractura y no la edad ósea, el 12% no se pudieron analizar por falta de identificación de la imagen dorsopalmar por el *software*.

CONCLUSIONES

Los pacientes pediátricos sin antecedente de fracturas tienen mayores BHI medida por radiogrametría metacarpiana automatizada en comparación con niños y adolescentes con fracturas de miembros superiores. Se requieren estudios de seguimiento que confirmen la asociación del BHI como un factor protector para el desarrollo de fracturas en pacientes pediátricos, ya que al ser un método sencillo y poco invasivo podría ser utilizado como método de escrutinio en población de riesgo de fracturas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Dr. Marco Antonio Téliz Meneses y su apoyo en la realización de este proyecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este estudio.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Rijn RR, Thodberg HH. Bone age assessment: automated techniques coming of age? *Acta Radiol.* 2013;54:1024-9.
2. Greulich WW, Pyle SI, Todd TW. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.
3. Tanner JM. A history of the study of human growth. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.
4. Loder RT, Estle DT, Morrison K, Eggleston D, Fish DN, Grennfield ML, Guire KE. Applicability of the Greulich and Pyle skeletal age standards to black and white children of today. *Am J Dis Child.* 1993;147:1329-33.
5. Tanner JM, Whitehouse R, W, Cameron N, Marshall Healy M, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). London: Academic Press London; 1975.
6. Ahmed ML, Warner JT. TW2 and TW3 bone ages: time to change? *Arch Dis Child.* 2007;92:371-2.
7. Thodberg HH, Jenni OG, Ranke MB, Martin DD. Standardization of the Tanner-Whitehouse bone age method in the context of automated image analysis. *Ann Hum Biol.* 2012;39:68-75.
8. Martin DD, Deusch D, Schweizer R, Binder G, Thodberg HH, Ranke MB. Clinical application of automated Greulich-Pyle bone age determination in children with short stature. *Pediatr Radiol.* 2009;39:598-07.
9. Binkovitz LA, Henwood MJ, Sparke P. Pediatric DXA: technique, interpretation and clinical applications. *Pediatr Radiol.* 2008;38:227-39.
10. Moyer-Mileur LJ, Quick JL, Murray MA. Peripheral quantitative computed tomography of the tibia: pediatric reference values. *J Clin Densitom.* 2008;11:283-94.
11. Morgan D, Spiers F, Pulvertaft C, Fourman P. The amount of bone in the metacarpal and the phalanx according to age and sex. *Clin Radiol.* 1967;18:101-8.
12. Barnett E, Nordin BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol.* 1960;11:166-74.
13. Rosholm A, Hyldstrup L, Baeksgaard L, Grunkin M, Thodberg H. Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. *Osteoporos Int.* 2001;12:961-9.
14. Thodberg HH, Böttcher J, Lomholt J, Kreiborg S, Wolf G, Pfeil A. A new implementation of digital X-ray radiogrammetry and reference curves of four indices of cortical bone for healthy European adults. *Arch Osteoporos.* 2016;11:17.
15. Wilczek M, Kälvesten J, Algulin J, Beiki O, Brismar T. Digital X-ray radiogrammetry of hand or wrist radiographs can predict hip fracture risk—a study in 5,420 women and 2,837 men. *Eur Radiol.* 2013;23:1383-91.
16. Hoff M, Haugeberg G, Ødegård S, Syversen S, Landewé R, van der Heijde D, et al. Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:324-9.
17. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:52-66.
18. Thodberg H, Van Rijn R, Tanaka T, Martin D, Kreiborg S. A paediatric bone index derived by automated radiogrammetry. *Osteoporos Int.* 2010;21:1391-400.
19. Martin D, Heckmann C, Jenni O, Ranke M, Binder G, Thodberg H. Metacarpal thickness, width, length and medullary diameter in children—reference curves from the First Zürich Longitudinal Study. *Osteoporos Int.* 2011;22:1525-36.
20. Martin DD, Sato K, Sato M, Thodberg HH, Tanaka T. Validation of a new method for automated determination of bone age in Japanese children. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:398-404.
21. Martin DD, Meister K, Schweizer R, Ranke MB, Thodberg HH, Binder G. Validation of automatic bone age rating in children with precocious and early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:1009-14.
22. Martin DD, Heil K, Heckmann C, Zierl A, Schaefer J, Ranke MB, et al. Validation of automatic bone age determination in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Radiol.* 2013;43:1615-21.
23. Nusken E, Imschinetzki D, Nusken KD, Körberet F, Mentzel HJ, Peitz J, et al. Automated Greulich-Pyle bone age determination in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1173-9.
24. Schündeln MM, Marschke L, Bauer JJ, Hauffa PK, Schweiger B, Führer-Sakel D, et al. A piece of the puzzle: the bone health index of the BoneXpert software reflects cortical bone mineral density in pediatric and adolescent patients. *PLoS One.* 2016;11:e0151936.