

Mateja Legan<sup>1</sup>

# Histološke značilnosti kosti pri nekaterih presnovnih kostnih boleznih

## *Mineralized Bone Histology of Metabolic Bone Diseases*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** kostne bolezni presnove – patologija, osteoporozo, osteomalacija, hiperparatiroidizem, ledvična osteodistrofija, biopsija

Avtorica v članku predstavlja kostno biopsijo: indikacije zanjo, postopek v laboratoriju in bioptične slike pri najpogostejših presnovnih boleznih kosti. Najpomembnejšo vlogo metoda ohranja v nefrologiji za opredelitev oblike ledvične osteodistrofije; poznavanje tega je odločilno za terapevtski pristop. V endokrinologiji je pomembna v diagnostiki prikrite osteomalacije, dednih obolenj ter v razjasnitvi diagnostičnih zadreg.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** bone diseases metabolic – pathology, osteoporosis, osteomalacia, hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, biopsy

The author presents the bone biopsy: indications for the procedure, laboratory treatment of the sample and bioptic histological pictures of major metabolic bone diseases. Bone biopsy retains the most important role in nephrology for the determination of variants of renal bone disease, a consideration which is important for therapeutic decisions. In endocrinology, it is important for the diagnosis of (mostly) occult osteomalacia and hereditary disorders and to clarify diagnostic biases.

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Mateja Legan, dr. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

## KOSTNA BIOPSIJA

Diagnostika in izbira načina zdravljenja presnovnih boleznih kosti včasih zahteva poznavanje podrobnih histoloških informacij o zgradbi kosti in njenem pregrajevanju. Kostna biopsija je invazivna preiskovalna metoda kostnine, ki prinaša informacijo o kakovosti zgradbe kosti in kvantitativne histomorfometrične statične in dinamične parametre o kostni strukturi in njenem pregrajevanju (1).

### Indikacije za kostno biopsijo (2)

- ledvična osteodistrofija,
- sum na osteomalacijo oz. neznano razmerje med osteoporozo in osteomalacijo,
- nediagnosticirana bolezen kosti v otroštvu,
- pomenopavzalna osteoporozna z nenavadnim potekom.

### Postopek kostne biopsije

Obstaja več troakarjev za kostno biopsijo; z optimalno bioptično tehniko dobimo vzorec 0,5 cm premera in dolžine 3,5 cm (po Mallucheu), vendar tudi vzorec širine 0,2 cm in dolžine 0,5–3,5 cm z iglo po Jamshidi prinese uporabne kvalitativne rezultate. Pomembna je izkušnost izvajalca biopsije, da pridobi vzorec brez artefaktov, tj. brez zlomov trabekul, krvavitev, stisnjenja spongioze in brez toplotne poškodbe kostnih celic ob vrтанju.

Za diagnostiko je priporočljivo dobiti vzorec, ki vsebuje trabekularno in kortikalno kostnino, in to tako na periostalni kot endostalni površini. V preteklosti so običajno uporabljali biopsijo reber, danes pa so normativni podatki pridobljeni iz grebena črevnice. To je tudi optimalno področje za kostno biopsijo (3).

Označevanje kosti *in vivo* s fluorokromi (npr. tetraciklini) je široko uporabljana metoda za določanje hitrosti nalaganja kostnine (angl. *mineral apposition rate in bone formation rate*). Fluorokromi so na kalcij vežejo se molekule, ki se vežejo na mineralizacijsko linijo nastajajoče kostnine. V rezinah nedekalcinirane kosti lahko fluorokrome opazujemo, ker fluorescirajo v modri ali UV svetlobi. V postopku označevanja kosti bolnik dva dni prejema tetraciklin Geomycin (250 mg/6 ur), sledi 12–14 dnevni prosti interval, nato pa druga faza, kjer bolnik dva dni prejema meta-

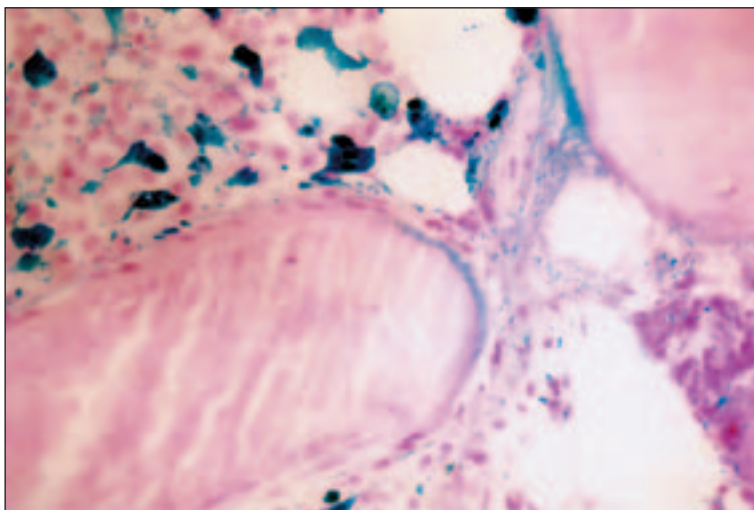
ciklin (Rondomycin 300 mg/12 ur). Kostno biopsijo izvedemo 3–7 dni po končani drugi fazi označevanja. Nekaj dni po postopku tetraciklinskega označevanja in obenem pred biopsijo naredimo naslednje preiskave krvi: hemogram, protrombinski čas, priporočljiv je tudi parcialni tromboplastinski čas, da se izključi motnje strjevanja krvi. Za kostno biopsijo se največ uporablja transiliakalni pristop, v Bordierovem trikotniku, ki je 2 cm posteriorno od srednje superierne spine in 2 cm pod iliakalnimi grebenom (2). V preparatu kostnine, pridobljene s kostno biopsijo, daje Geomycin oranžno fluorescenco, Roxitromycin pa limetazelen odtenek fluorescence. Iz razdalje med pasovoma izračunamo prirastek kosti. Ob zelo upočasnjeni tvorbi kostnine ali moteni mineralizaciji kostnine se mineralizacijska linija ne premakne toliko, da bi vsak tetraciklin dal ločeno fluorescenco. Tedaj namesto dveh pasov tetraciklinskega označevanja dobimo enojno črto.

### Diagnostični protokol

V histološkem laboratoriju kostne vzorce vključimo v metilmetakrilatne smole. Preparacija zajema vse faze klasične priprave histološkega preparata. Nedemineralizirane rezine, vklopljene v plastiko, predhodno pobarvamo po Goldnerju in s toluidinom, običajni postopek za analizo kostne biopsije vsebuje še barvanje na aluminij, tioflavinsko in Kongo barvanje za dokaz amiloida ter Pearls barvanje za dokaz prisotnosti železa.

Celoten postopek od prejetega vzorca kostnine do dokončne priprave histološkega preparata traja približno 3 tedne. Zato preiskava ne more imeti vloge nujne diagnostične metode, pač pa metode, ki dolgoročno pomembno vpliva na diagnostično-terapevtske odločitve.

Histopatološki pregled pričnemo s preparatom nedekalcinirane kostnine (obarvanem po Goldnerju ali s toluidinom) in ocenimo delež kostnine v vzorcu in celično aktivnost (osteoblasti, osteociti, osteoklasti). Posebej ocenimo kortikalno in trabekularno kostnino, zrelo kostnino in osteoid, pregledamo okolni kostni mozeg in njegovo celičnost. Ocena deleža kostnine v vzorcu nam omogoči takojšnjo osnovno opredelitev: ali je kostna masa normalna, znižana (osteopenija in osteoporozna)



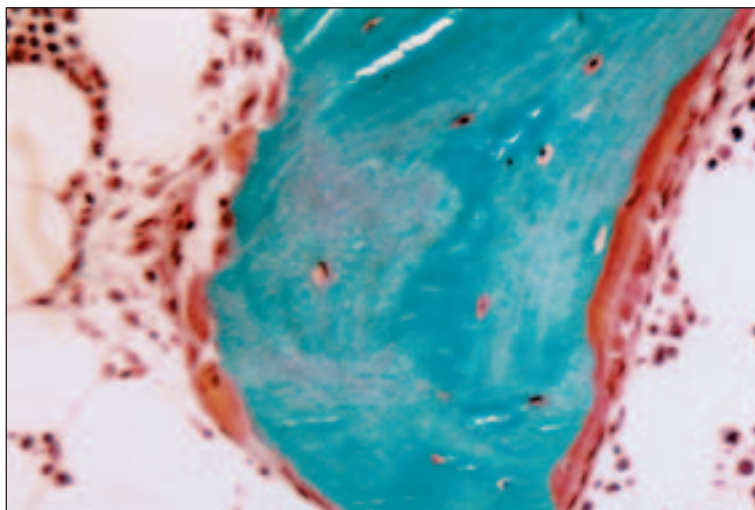
Slika 1. Kopičenje železa v osteoidu – barvanje Pearls (modro obarvanje železovih depozitov). Nespecifično se železo kopiči tudi v makrofagih kostnega mozga (obj. 16×).

ali pa je kostnine nadpovprečno veliko (osteoskleroza). Opazovanje trabekularne in kortikalne kostnine je pomembno, saj sta včasih prizadeti obe, včasih pa izbirno ena ali druga. Kliničnemu zdravniku so ti podatki pomembni, saj je razredčena kortikalna kostnina v soodvisnosti z večjim tveganjem za zlom dolgih kosti (kolk), medtem ko osteoporotično razredčena trabekularna kostnina predstavlja večje tveganje za zlom (tudi nepoškodbeno »sesedanje») vretenc. Pomembna je ocena količine osteoida, ki ga ne sme biti preveč (motena mineralizacija, osteomalacija), niti premalo (neaktivna kost). Iz količine in oblike kostnih celic (osteoblastov, osteoklastov) sklepamo na njihovo aktivnost in s tem pridobimo dinamičen parameter o aktivnosti kostne premene (na eni strani tvorbe, na drugi resorpcije – razgradnje kostnine – angl. *turnover*). Tako se npr. osteoporozna lahko pokaže kot aktivna oblika bolezni (povečano število osteoklastov v resorpcijskih lakunah in aktivni osteoblasti ob novonastalem osteoidu), ali pa kot inaktivna osteoporozna (osteoklastov je malo, aktivnih osteoblastov ni). Aktivna oblika bolezni pomeni kliničnemu zdravniku večji »prostor« za terapevtsko ukrepanje, saj z zdravili (bifosfonati, hormoni, anaboliki) pomembno upočasnimo kostno resorpcijo in/ali pospešimo kostno tvorbo. Pri neaktivni osteoporozni je kostna premena zavrtta, gre

za nedinamično, izrazito ranljivo, pogosto nekakšno končno stanje, kjer je prijemališče medikamentoznega zdravljenja manj učinkovito (ne pa neučinkovito).

Z ogledom preparatov, ki so usmerjeno barvani za zaznavanje določenih patoloških snovi v kosti (Al, Fe, amiloid), odkrijemo morebitne patološke depozite le-teh v kostnini ali kostnem mozgu. Ti depoziti so »motilci« procesa mineralizacije, lahko jih najdemo kot vzročni dejavnik osteomalacije, posebej pogosto v sklopu ledvične osteodistrofije. Pod polarizacijskim mikroskopom pregledamo osteoid in razlikujemo med lamelnim in prepletanim. V običajnih okoliščinah se tvori lamelarni osteoid, prepleten je značilnost pospešene kostne tvorbe in/ali premene. Pomemben je pregled okolnega kostnega mozga, da ne spregledamo drugih vzrokov za kostno obolenje (npr. osteoporozna kot posledica plazmocitoma, drugega malignega obolenja ali metastaz).

Kvalitativni analizi sledi kvantitativna analiza preparatov: s klasično stereometrično metodo izračunamo prostorninsko gostoto kosti, prostorninsko gostoto osteoida in prostorninsko gostoto fibroze. Izmerimo debelino osteoida ter kostnih trabekul. Izračunamo površinsko gostoto trabekul, pokritih z osteoidom, osteoblasti in osteoklasti. Izračunamo tudi hitrost prirasta kosti (to nam omogoča



Slika 2. Aktivna oblika osteoporoze. Vidne so resorpcijske lakune z osteoklasti (leva stran slike), na nasprotni (desni) strani pa aktivni (kubični) osteoblasti, ki obrobļajo zunanji rob osteoida (obj. 16×).

dvojna označitev s tetraciklinom, ki je del postopka priprave bolnika na kostno biopsijo). Vkolikor v preparatu zaznamo depozite aluminija ali železa (praviloma na mineralizacijski liniji), izračunamo tudi njihovo površinsko gostoto (5). Pridobljeni številčni podatki so včasih odločilni za postavitev diagnoze, saj objektivizirajo kvalitativne podatke.

Diagnozo postavimo ob skrbnem vrednotenju kliničnih podatkov. Upoštevati moramo razpon normalnih vrednosti glede na starost, spol, endokrini status, zdravljenje itd. (6).

## HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI KOSTINE PRI PRESNOVNIH BOLEZNIH KOSTI

### Osteoporoza

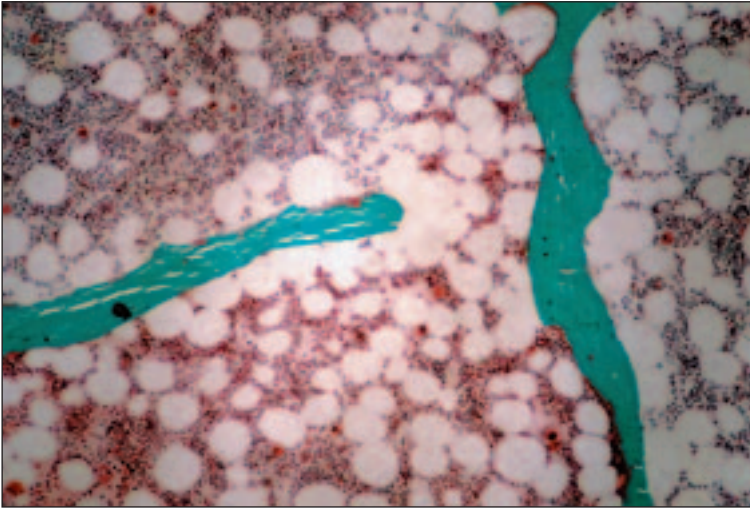
Klinična opredelitev Svetovne zdravstvene organizacije jo opredeljuje kot zmanjšanje kostne gostote za več kot 2,5 standardnega odklona pod starostno priporočeno vrednost. Diagnoza je navadno postavljena z metodo dvojne rentgenske absorpcijometrije. Histomorfološko je značilno zmanjšana prostorninska gostota kosti in premeri kostnih letvic, prisoten je pojav gumba (angl. *button fenomen*: ostanki prelomljenih trabekul, arhitektonsko že neučinkovita kostnina) in zmanjšana povezanost med trabekulami.

Če je osteoporoza v aktivni fazi, je velika površina trabekul krita z osteoidom, na nasprotni strani pa so običajno resorpcijska področja. Ob osteoidu so številni kubični osteoblasti (aktivna oblika), ki kot niz objemajo zunanji rob osteoida. V resorpcijskih lakunah na nasprotni strani so večjedrni osteoklasti. Velik delež površinske gostote kaže dvojno črto tetraciklinske označitve; hitrost prirasta kosti se spreminja med normalno do povišano.

Neaktivno osteoporozo označuje: odsotnost osteoklastov in resorpcijskih področij, odsotnost oz. zmanjšano število osteoblastov in tanek ali odsoten osteoid. Privzem tetraciklina je znižan, ni dvojne črte označevanja, pač pa enojna črta nizke jakosti (7).

### Osteomalacija

Osteomalacija je demineralizacijska bolezen kosti kot posledica pomanjkanja kalcija in/ali vitamina D. Značilnost osteomalacije je zmanjšana hitrost nalaganja kristalov kalcijevega hidroksiapatita na mineralizacijski liniji. Ta je najboljše ocenjena s kvantitativno histomorfometrijo po označevanju kosti s tetraciklini. Osteomalacija pa je dobila tudi druge opredelitve: zmanjšana mineralizacija osteoida, povečana debelina osteoida, večja površinska gostota osteoida. Če gre za pomanjkanje vitamina D, so vse tri sprejemljive (8).



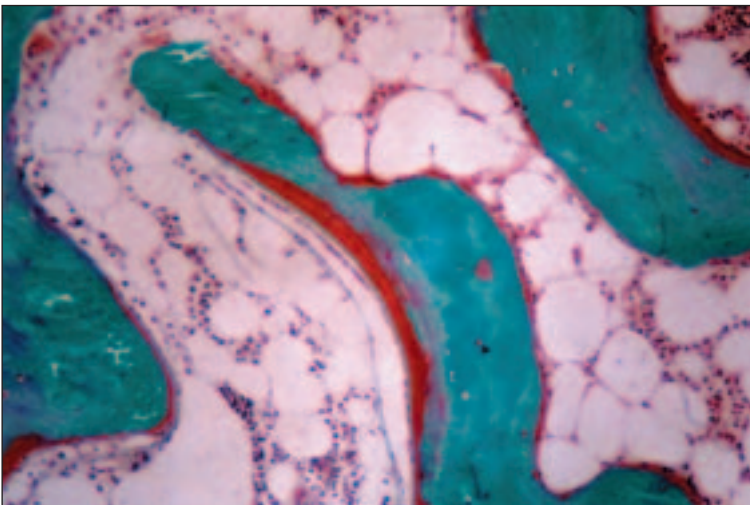
Slika 3. Osteoporoza. Stanjšane kostne letvice, tanek sloj osteoida; zmanjšano število osteoblastov in osteoklastov kaže na neaktivno obliko osteoporoze (obj. 2,5×).

Zaradi pomanjkanja kalcija novo nastala kostna medceličnina slabše ali časovno zakasnjeno mineralizira. Posledica je nalaganje nemineralizirane kostnine – osteoida. Histo-loška diagnoza osteomalacije zahteva dokaz upočasnjene in/ali motene mineralizacije; zgolj zvečana prostorninska ali površinska gostota osteoida je lahko tudi posledica pospešene kostne tvorbe.

Za aktivno osteomalacijo je značilen povečana prostornina osteoida (najdemo širše

linije osteoida in večji delež trabekul, pokritih z osteoidom). Znižana je hitrost mineralizacije oz. prirasta kosti in večji delež enojne tetraciklinske označitve. Število osteoblastov in osteoklastov je običajno znižano. V polarizacijskem mikroskopu je osteoid običajno lamelarnege tipa.

Od aktivne osteomalacije moramo razlikovati neaktivno osteomalacijo. Slednja se kaže z znižanjem deleža trabekularne površine, ki se označi s tetraciklinom (manj enojnih



Slika 4. Osteomalacija. Široka plast osteoida (obj. 4,5×).

označitev ter nesorazmerno manj dvojne označitve), hitrost prirasta kostnine je nizka, lahko pa tudi normalna. Znižana je površinska gostota osteoblastov in osteoklastov. Odsotna sta prepleten osteoid (pokazatelj novejših hitre sinteze nemineralizirane kostnine) ali fibroza kostnega mozga. Prostornina osteoida je tudi pri tej obliki povečana.

Ni povsem jasno, ali aktivna in neaktivna osteomalacija predstavljata različni bolezenski stanji ali fazi iste bolezni. Ponavadi bolniki na začetku razvijejo aktivno osteomalacijo – večja kostna premena služi kot prilagoditveni mehanizem za začetno znižanje mineralne gostote kosti. S trajanjem bolezni kostna premena in celična aktivnost padeta (9).

### Primarni hiperparatiroidizem

Zvišana aktivnost parathormona (PTH) na skeletu povzroči pomnožitev vseh kostnih celic: osteoblastov, osteoklastov in osteocitov. Kostne celice so pri hiperparatiroidizmu tudi večje. Povečana je prostornina osteoida in površinska gostota osteoida ter površinska gostota osteoklastov z velikimi resorpcijskimi lakunami. Pospešena je tvorba prepletenega osteoida, značilna je peritrabekularna fibroza in fibroza kostnega mozga. Zvišana je hitrost prirasta kosti in delež tetraciklinskega označevanja, razmerje med dvojno in enojno označitvijo pa je lahko znižano zaradi nenormalnega privzema tetraciklina v prepleteni kostnini (10).

Mineralna gostota kosti je glede na prevladujoč kostni mehanizem lahko povečana, normalna ali zmanjšana. Eksperimentalno je bilo prikazano, da redna infuzija fizioloških odmerkov PTH pri psih pospeši kostno premeno, medtem ko občasno dana infuzija nizkih odmerkov PTH pri osteoporotičnih bolnikih rezultira v zvečanju kostne mase (11).

Kostna biopsija je v diagnostiki pomembnejša od rentgenske preiskave, saj rentgensko slikanje prikaže predvsem spremembe v kortikalni kosti, kjer je kostna premena nižja kot v trabekularni kosti, in se pokažejo spremembe šele, ko je bolezen že močno razvita.

Primarni hiperparatiroidizem praviloma ni indikacija za kostno biopsijo, je pa poznavanje bioptične slike pri primarnem hiperparatiroidizmu pomembno za lažje razumevanje

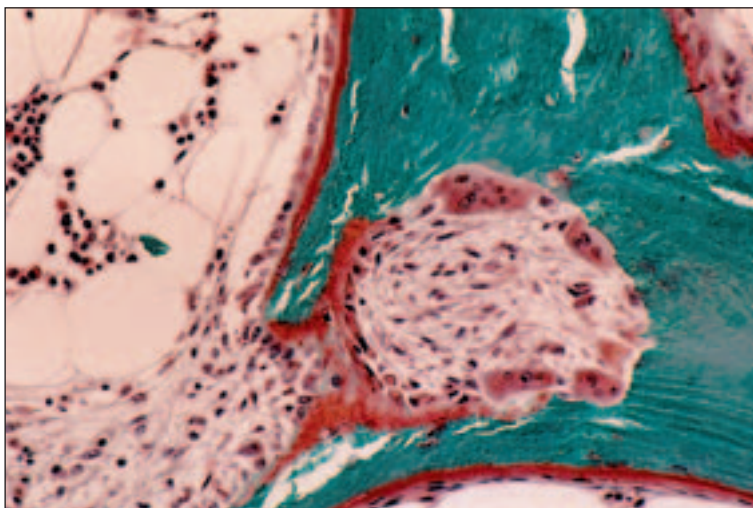
ledvične osteodistrofije s prevladujočim hiperparatiroidizmom.

### Ledvična osteodistrofija

Patogenetski dejavniki ledvične osteodistrofije so: sekundarni hiperparatiroidizem, motena/odsotna ledvična sinteza 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> ter pogosto kopičenje aluminija v kosti (tudi amiloida ali železa). Dodatni dejavniki so še uremični toksini, acidoza, možno kopičenje fluorida in stroncija (12). Glede na prisotnost posameznih ali vseh naštetih patogenetskih dejavnikov razlikujemo 3 oblike ledvične osteodistrofije: prevladujočo hiperparatiroidno kostno bolezen, mešano uremično osteodistrofijo (za ti dve obliki je značilna pospešena kostna premena) ter nedinamično uremična kostna bolezen (vključno z osteomalacijo s počasno kostno premeno). Pogostnost tipov ledvične osteodistrofije se spreminja, predvsem zaradi izboljšanih terapevtskih shem zdravljenja patogenetskih dejavnikov. Mešana uremična osteodistrofija je zamenjala v bližnji preteklosti vodilno hiperparatiroidno kostno bolezen (13, 14). V porastu je tudi pojavnost nedinamične kostne bolezni. Pomembno je poudariti, da ledvična osteodistrofija ni rezervirana le za končno ledvično odpoved. Danes vemo, da skoraj vsi bolniki z blago do zmerno ledvično odpovedjo že razvijejo uremično osteodistrofijo, najpogosteje mešano obliko bolezni blage do zmerne stopnje (14, 15).

### Prevladujoča hiperparatiroidna kostna bolezen

Gre skoraj izključno za znake prevelike aktivnosti PTH na okostje. Kostna masa je pri tej obliki bolezni višja kot pri uremični osteodistrofiji, pogosto je hipercelularen tudi kostni mozeg. Ob prisotnosti dejavnikov tveganja za negativno kostno bilanco se vedno razvije pospešena izguba kostnine. Prostornina osteoida in njegova površinska gostota sta povečani, zlasti zaradi povečanja deleža prepletene kostnine. Hitrost mineralizacije oz. tvorbe kostnine je zvečana; mineralizacija prepletene kostnine je nenormalna. Mineralizacija teče hitro in v zagonih, zato so bolniki kljub morebitni normalni kostni masi nagnjeni k zlomom. Zvečano je število vseh kostnih celic; osteb-



Slika 5. Ledvična osteodistrofija s prevladujočim hiperparatiroidizmom. Znaki pospešene kostne premene z zvečano površinsko gostoto vseh vrst kostnih celic, peritrabekularna fibroza. Tunelska resorpcija in veliki večjedrni osteoklasti (obj. 6,3 $\times$ ).

lasti, močno spodbujeni s PTH, pričnejo odlagati kolagen tudi v področje kostnega mozga in ne le na trabekularno površino. Rezultat je endostalna fibroza; včasih je krvotvorni kostni mozeg povsem nadomeščen s kolagenskimi vlakni. Osteoklasti so veliki, večjedrni, delajo številne lakunarne in lomljive votlinske resorpcije (15).

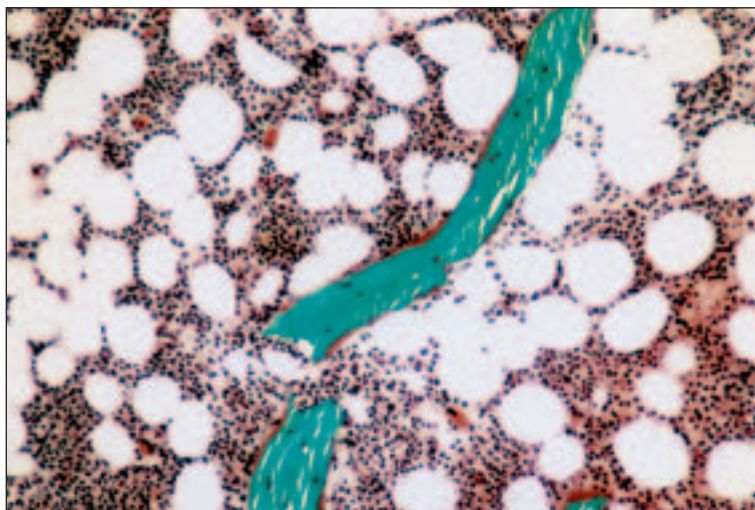
### Mešana uremična osteodistrofija

Sestoji iz dveh procesov: hiperparatiroidne kostne bolezni in motene mineralizacije. V ospredju je kopičenje lamelnega in prepletenega osteoida. Prav prisotnost obeh vrst osteoida označuje mešano obliko bolezni (medtem ko je pretežno lamelaren prisoten pri nedinamični obliki bolezni, pretežno prepleten pa pri prevladujoči hiperparatiroidni bolezni). Debelina osteoida je rahlo zvečana, normalna ali zvečana je površinska gostota osteoblastov in osteoklastov. Peritrabekularne fibroze je manj kot pri prejšnji obliki bolezni: pri mešani obliki bolezni manj kot 30% trabekularne površine obdaja peritrabekularna fibroza. Mnogo bolnikov z uremično osteodistrofijo ima aluminijeve depozite na mineralizacijski fronti, ki lahko motijo mineralizacijo. Privzem tetraciklina v dvojni črti je znižan, prav tako hitrost kostne tvorbe in resorpcije.

### Osteomalacija s počasno kostno premeno in nedinamična uremična kost

Ledvična osteodistrofija s počasno kostno premeno je redkejša od ostalih dveh oblik ledvične osteodistrofije. Vlogo v njeni patogenezi imajo kopičenje aluminija, železa in/ali amiloida na mineralizacijski fronti in površini osteoida (16, 17). Po starejših podatkih najdemo kopičenje aluminija v kosti kar pri 95% bolnikov z nedinamično uremično kostno boleznijo novejši podatki pa kažejo za dve tretjini manjšo pojavnost aluminijevih depozitov, pa še ti le v polovici primerov dosegajo kritično stopnjo za pomembno motnjo mineralizacije (1, 15, 18). Nema lokrat vzrok motene mineralizacije in počasne kostne remodelacije ostane neznan. Ni izključen geografski dejavnik, saj je bolezen pogostejša v nekaterih nefroloških zdravstvenih centrih, kakor tudi drug toksični dejavnik (tudi dializna encefalopatija je pogostejša v centrih z večjo pogostostjo osteomalacije s počasno premeno) (15). Bolezen lahko vznikne po paratiroidektomiji ali ob glukokortikoidni terapiji. V zadnjih letih je pojavnost nedinamične uremične kostne bolezni pri dializnih in predializnih bolnikih v porastu, zaradi boljših terapevtskih shem nadomeščanja kalcija in vitamina D ter posledično uspešnejšega zavrta občitnic (17, 19, 20).

Za histološko sliko osteomalacije s počasno kostno premeno je značilno kopičenje



Slika 6. Nedinamična uremična kost. Tanke kostne letvice z osteoidom brez aktivnih osteoblastov. Celične aktivnosti praktično ni (obj. 4,5×).

lamelnaraga osteoida, ki pokriva večino trabekularnih površin. Pogosto predstavlja 30–50 % prostornine kostnih trabekul. Celična dejavnost je zelo nizka, posledično je zelo nizka (praktično odsotna) tudi tvorba in resorpcija kostnine. Peritrabekularne fibroze ali fibroze kostnega mozga ne zasledimo. Majhno število osteoblastov je povezano z nizkim privzajem tetraciklina. Nekateri bolniki kažejo vse te značilnosti z izjemo kopičenja osteoida, pri njih so kostne trabekule izrazito tanke. Tedaj govorimo o nedinamični uremični kosti (tudi »sindrom mrtve kosti«). Ti bolniki so nagnje-

ni k spontanim zlomom ob nedolžnih padcih ali celo fizioloških obremenitvah.

## SKLEP

Diagnostična kostna biopsija je natančna metoda za pravilno diagnozo in izbiro optimalnega zdravljenja in ostaja pri nekaterih bolnikih s presnovno boleznijo kosti neobhodna.

## ZAHVALA

Za kritično branje članka se zahvaljujem prof. dr. Andreju Čöru.

## LITERATURA

1. Malluche HH, Faugere MC. Bone biopsy. In: *Atlas of mineralized bone histology*. Basel: Kurger; 1986. p. 18–25.
2. Tabb Moore W, Simon J, Taylor T. Diseases of bone. In: Tabb Moore W, Eastman RC, eds. *Diagnostic endocrinology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996. p. 373–409.
3. Bartl R, Frisch B. Bone biopsy. In: *Biopsy of bone in internal medicine: an atlas and sourcebook*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers; 1993. p. 49–60.
4. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 1969; 3: 211–37.
5. Recker RR. Histomorphometry in clinical practice. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1993. p. 146–50.
6. Porter GA, Gurley AM, Roth SI. Bone. In: Sternberg SS, ed. *Histology for pathologists*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 85–105.
7. Lozo P, Krpan D, Krvavica A, Vukelic Baturic T, Fistic I, Kusec V. Bone histology in postmenopausal osteoporosis – variations in cellular activity. *Acta Med Croatica* 2004; 58: 5–11.
8. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1373–425.
9. Bartl R, Frisch B. Osteomalacia. In: *Biopsy of bone in internal medicine: an atlas and sourcebook*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers; 1993. p. 137–47.
10. Bartl R, Frisch B. Primary hyperparathyroidism. In: *Biopsy of bone in internal medicine: an atlas and sourcebook*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers; 1993. p. 137–47.



11. Rosen CJ. What's new with PTH in osteoporosis: where are we and where are we headed? *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 229-33.
12. Cohen-Solal ME, Augry F, Mauras Y, Morieux C, Allain P, de Vernejoul MC. Flouride and strontium accumulation in bone does not correlate with osteoid tissue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 449-54.
13. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure - an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-42.
14. Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1170-5.
15. Bartl R, Frisch B. Renal bone disease. In: *Biopsy of bone in internal medicine: an atlas and sourcebook*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers; 1993. p. 148-55.
16. Malluche HH. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 2: 21-4.
17. Matsushima S, Torii M, Ozaki K, Narama I. Iron lactate-induced osteomalacia in association with osteoblast dynamics. *Toxicol Pathol* 2003; 31: 646-54.
18. Legan M, Benedik M, Kovač D, Cör A. Renal bone disease in Slovenian patients with end-stage renal failure. In: *Program & Abstract Book of 12th International Congress of Endocrinology*. Avg 31-Sept 4 2004, Lisbon: p. 141.
19. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, Ivanovski N, Sikole A, Dams G, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1159-66.
20. Ballanti P, Coen G, Mazzaferro S, Taggi F, Giustini M, Calabria S, et al. Histomorphometric assessment of bone turnover in uraemic patients: comparison between activation frequency and bone formation rate. *Histopathology* 2001; 38: 571-83.

Prispelo 2. 4. 2004