

Hiperparatireoidismo secundário e insuficiência renal crônica: impacto na resposta imune

Carmen Tzanno Branco Martins e Vanda Jorgetti

Neste artigo de revisão, abordamos de forma sucinta os aspectos mais recentes da fisiopatogenia do hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal crônica e os estudos sobre o impacto do paratormônio na resposta imune celular e humoral.

Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Carmen Tzanno Branco Martins
Laboratório de Investigação Médica - LIM 16 - 3 andar
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Avenida Dr. Arnaldo, 455 CEP 01246 - 903 São Paulo - SP
Fone (011) 851-5011 ramal 464 - Fax (011) 883-1693

Hiperparatireoidismo secundário, insuficiência renal crônica, resposta imune celular, resposta imune humoral, paratormônio
Secondary hyperparathyroidism, chronic renal failure, cellular immune response, humoral immune response, parathyroid hormone

Hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal crônica

O hiperparatireoidismo secundário, em diferentes graus de intensidade, associa-se com freqüência à insuficiência renal crônica (IRC). Aproximadamente, 40% do total de biópsias ósseas realizadas em pacientes renais crônicos com sintomatologia óssea, provenientes de diferentes centros do Brasil, revelam quadro histológico de osteíte fibrosa - manifestação óssea do hiperparatireoidismo secundário - (dados não publicados fornecidos pelo Serviço de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Nefrologia-FMUSP).

O paratormônio (PTH) se eleva progressivamente concomitante a instalação da insuficiência renal. Alguns autores consideram que esse aumento pode ocorrer a partir de *clearances* de creatinina inferiores a 60 mL/min.¹

A patogênese do hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal crônica é complexa. Os principais fatores envolvidos na sua gênese são os níveis plasmáticos de fósforo, calcitriol e cálcio.

O fósforo, foi implicado durante muitos anos como o ponto de partida para o hiperparatireoidismo secundário. A diminuição da excreção urinária de fosfato a partir de *clearances* de creatinina inferiores a 40 mL/min causa um aumento do fosfato plasmático. O que por sua vez acarreta uma diminuição do cálcio ionizado, com conseqüente elevação dos níveis de PTH (hipótese do "trade-off").²

Além disso, o fósforo, também, pode causar uma diminuição da produção de calcitriol renal³ e ter um possível efeito direto sobre as glândulas paratireoideanas.^{4,5}

Na fase inicial de instalação da insuficiência renal crônica se verifica uma diminuição da atividade da 1-alfa-OH vitamina D hidroxilase, e conseqüentemente, uma diminuição de produção de calcitriol. As causas mais prováveis para essa diminuição são o aumento do fosfato intracelular no epitélio tubular renal, principal sítio de hidroxilação da vitamina D, e a diminuição do catabolismo e síntese do calcitriol na presença do "estado urêmico".⁶

O calcitriol exerce um controle "feed-back" negativo nas glândulas paratireoideanas. Os mecanismos propostos para esse efeito são uma ação direta do calcitriol diminuindo a transcrição do RNA mensageiro (RNAm) do pré-pró-PTH e a translação em PTH.^{7,8,9} Uma diminuição dos receptores de calcitriol nas glândulas paratireoideanas^{10,11} e alterações na absorção intestinal de cálcio e da mobilização do cálcio no tecido ósseo.

Embora o calcitriol e o fósforo desempenhem um papel importante na patogênese do hiperparatireoidismo secundário, o principal fator responsável pelo aumento do PTH é a diminuição do cálcio ionizado plasmático.

O "set point" de inibição de secreção de PTH pelo cálcio está aumentado nos pacientes urêmicos, se com-

parado ao dos indivíduos normais.^{12,13} O tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo em hemodiálise, com calcitriol, resulta na diminuição dos níveis de PTH através da relação cálcio/PTH (curva sigmóide). Nesses casos, podem ser observadas alterações na subida da curva, demonstrando diferentes níveis de sensibilidade entre cálcio/PTH. A elevação do nível do cálcio extracelular leva a uma diminuição da expressão do pré-pró-PTH RNAm *"in vivo"* e *"in vitro"*.^{14,15} A diminuição do cálcio plasmático estimula, por sua vez, a expressão do PTH RNAm indicando uma ação direta do cálcio na síntese do PTH.¹⁴ O gene humano para codificação do PTH, têm inclusive, um sítio que confere responsividade ao cálcio extracelular.¹⁶

Recentemente, foi descrito um receptor cálcio-sensível na membrana celular da célula paratireoideana,^{17,18} que poderá auxiliar na compreensão fisiopatológica, assim como, futuramente na terapêutica do hiperparatireoidismo.

A resposta do tecido paratireoideo à hipocalcemia prolongada é a hipertrofia e provavelmente, também, a hiperplasia de suas células^{19,20} independentemente da deficiência de vitamina D. Contudo, é difícil individualizar a depleção de cálcio e da vitamina D *"in vivo"*.

O mecanismo de hiperplasia secundária das glândulas paratireóides, na insuficiência renal crônica, ainda não está completamente esclarecido. Uma das possibilidades aventadas é a diminuição do controle "feed back" negativo na síntese de PTH e da ausência do efeito anti-proliferativo exercido pelo calcitriol.²¹ Outra possibilidade é uma diminuição no número dos receptores de calcitriol em algumas áreas do tecido paratireoideo.²²

O efeito anti-mitótico exercido pelo calcitriol na glândula paratireoide se deve à inibição da expressão do oncogene c-myc.²³

Em ratos, a administração de calcitriol profilático, concomitantemente com a instalação da uremia experimental previne a hiperplasia das células paratireóides.²¹ Entretanto a regressão da hiperplasia das glândulas paratireoideanas em humanos após a terapêutica com calcitriol é discutível.²⁴ Uma das razões, desse insucesso do tratamento clínico, pode ser sua utilização tardia pré diálise e/ou devido a pouca adesão dos pacientes ao tratamento com calcitriol. Algumas vezes, a presença de hipercalcemia, hiperfosfatemia e calcificações em partes moles impedem o tratamento com carbonato de cálcio e calcitriol. Outras vezes, um hiperparatireoidismo previamente bem controlado escapa ao controle clínico. Talvez pelo

aumento excessivo da glândula ou por um crescimento autônomo.

A resposta diminuída ou ausente do tecido paratireoideo ao calcitriol, nos indivíduos com insuficiência renal crônica, com hiperplasia severa, pode ser conseqüência de uma diminuição da expressão dos receptores de calcitriol e/ou refletir uma ação do calcitriol apenas nas células transformadas.²² Isto é, uma quantidade excessiva de tecido paratireoideo, ou tecido autonômico, com baixa ou nenhuma regulação na síntese ou secreção de PTH.^{25,26}

Ainda existe a possibilidade teórica, de que ocorra diminuição da sensibilidade, ou do número de receptores cálcio-sensíveis na membrana da célula paratireoide.²⁷

Em estágios avançados de hiperplasia paratireoidea, além do aumento do tamanho da glândula, um achado freqüente é a heterogeneidade anatômica da mesma, tanto em pacientes dializados como transplantados. Pode ocorrer crescimento nodular²⁸ até hiperplasia tecidual difusa.^{22,29,30} Os tipos de crescimento observados nas glândulas incluem hiperplasia policlonal difusa, crescimento monoclonal com formações nodulares ou invasão difusa de células monoclonais na glândula.^{22,28,29,30} Formações tumorais numa glândula que inicialmente apresentava-se difusamente hiperplásica indica crescimento autônomo, e é conhecido como hiperparatireoidismo terciário.

A remoção cirúrgica está indicada somente nos casos em que não houve sucesso com tratamento clínico, ou este é contra-indicado.^{31,32} Assim mesmo, o tratamento cirúrgico só é indicado quando estão presentes alterações clínicas, bioquímicas, como aumento da fosfatase alcalina e elevação do PTH intacto acima de 10 a 15 vezes o limite normal, alterações radiológicas, e histológicas.

A prevalência de paratireoidectomia em pacientes hemodializados varia em torno de 40% após 15 anos de tratamento dialítico³³ e a recorrência do hiperparatireoidismo pós paratireoidectomia varia entre 5 a 15%.^{34,35}

Hiperparatireoidismo, uremia e resposta imune

A insuficiência renal crônica experimental e em humanos além das alterações hormonais, acompanha-se de diversas anormalidades imunológicas, tais como linfopenia, atrofia linfóide, supressão da resposta proliferativa linfocitária, diminuição da resposta aos testes de hipersensibilidade tardia, aumento da sobrevida

C. T. B. Martins e V. Jorgetti - Hiperparatireoidismo secundário e resposta imune

de transplantes de pele e renal e outras, cujos mecanismos patogênicos ainda não são bem compreendidos.

Uma das hipóteses aventadas para as alterações da resposta imune observadas na uremia, é a influência de fatores presentes no soro urêmico. Sabe-se que o PTH, por sua vez, têm um efeito deletério sobre diversos órgãos e é considerado a principal toxina urêmica.

Também, já é fato conhecido, que linfócitos T apresentam receptores de PTH e que a função metabólica de linfócitos T e/ou B pode ser afetada pelo hormônio.

O PTH estimula "*in vitro*", a proliferação de linfócitos tímicos,³⁶ linfócitos T estimulados ou não por mitógeno,^{37,38,39} aumenta o número de linfócitos CD4⁺ (linfócitos T auxiliares) e principalmente CD8⁺ (linfócitos T citotóxicos/supressores).³⁷

A adição de PTH, em cultura de linfócitos, eleva a produção de Interleucina-2 (IL-2), necessária para a proliferação linfocitária, induzida por mitógeno, mas não se acompanha de aumento na expressão de receptores de IL-2.³⁷

Uma das possibilidades aventadas é de que o aumento da produção de IL-2 se deva a uma elevação na concentração de cálcio citosólico.³⁶ Têm sido demonstrado que o PTH aumenta a concentração de cálcio citosólico em tímócitos, via ativação de canais de cálcio voltagem dependentes, e parcialmente via geração de AMP cíclico (AMPc). A elevação de cálcio citosólico é diretamente proporcional à concentração de PTH adicionada a cultura celular.⁴⁰

Essa hipótese é corroborada pela observação de que a proliferação de tímócitos de rato induzida pelo PTH depende da presença de cálcio no meio de cultura. As células em repouso, que não teriam estímulo para produção de IL-2, apresentam reação proliferativa na presença de PTH e cálcio. Sabe-se que o PTH estimula a geração de AMPc em linfócitos e que a proliferação em parte pode ser dependente dessa via.³⁶

Outro mecanismo aventado para explicar o efeito linfoproliferativo do PTH, é que a ligação do hormônio com seu receptor, afeta o "turnover" dos fosfolípides da membrana celular. Esse efeito gera diacilglicerol e, conseqüentemente, aumenta a atividade da proteinaquinase C e a ativação celular. A staurosporina, inibidora da proteinaquinase C, reverte esse efeito proliferativo do PTH.^{41,42}

A adição de PTH ao meio de cultura de linfócitos estimula a proliferação dessas células em indivíduos normais e aumenta a produção de IL-2 nas culturas celulares. Entretanto o mesmo efeito não se observa com linfócitos de pacientes renais crônicos.³⁸

Uma explicação para respostas linfoproliferativas diferentes entre indivíduos normais e renais crônicos dialisados, pode residir no fato de que os linfócitos T de pacientes renais crônicos em hemodiálise, tem uma concentração de cálcio intracelular cronicamente mais elevada que os de indivíduos normais. A adição de IL-2 exógena no meio de cultura de linfócitos de pacientes urêmicos, não eleva a proliferação, nem mesmo quando na presença de PTH provavelmente, porque, também, não se acompanha de alterações no cálcio citosólico.³⁸

Uma possibilidade é de que o aumento crônico do cálcio citosólico, interfira com a magnitude da resposta, após estímulo, e que a produção de IL-2, conseqüentemente, esteja diminuída.⁴³

Estudos experimentais em ratos, demonstraram, que a instalação de insuficiência renal acompanha-se da elevação na concentração de cálcio intracelular,^{43,44} e que a paratireoidectomia normaliza os níveis de cálcio.⁴³

A administração de PTH em ratos com função renal normal, também se acompanha de elevação na concentração de cálcio intracelular,⁴³ assim como, de aumento da concentração intracelular de cálcio em tímócitos^{45,46}. A concentração de cálcio retorna a valores similares aos controles após paratireoidectomia.

Ratos com insuficiência renal e hiperparatireoidismo apresentam um aumento da resposta linfoproliferativa PTH dose-dependente "*in vitro*".⁴⁶

Quanto a resposta humoral, os animais com insuficiência renal crônica apresentam diminuição da atividade fagocitária em, leucócitos polimorfonucleares, assim como aumento na concentração de cálcio intracelular, e diminuição da concentração de AMPc.⁴⁷ Ambas as alterações são corrigidas pela paratireoidectomia.

Ratos com insuficiência renal crônica e hiperparatireoidismo, apresentam uma diminuição da produção de anticorpos anti-hemácias de carneiro e influenza, que se normaliza após paratireoidectomia.⁴⁸

O PTH inibe, de forma dose-dependente, a produção "*in vitro*" de imunoglobulinas, por linfócitos B, assim como de diversas linhas celulares de linfócitos B (CBL, SKW e CESS). A produção de Imunoglobulinas (Ig) G, M e A por células B, provenientes de amígdalas de indivíduos normais, estimuladas com *Stafilococcus aureus* e IL-6, também é inibida pelo PTH. A diminuição de produção de imunoglobulinas, por sua vez, não se acompanha de alterações na resposta proliferativa dessas células.⁴⁹

C. T. B. Martins e V. Jorgetti - Hiperparatireoidismo secundário e resposta imune

A produção de IgG, IgM e IgA *in vitro* nos linfócitos B de indivíduos normais, e pacientes renais crônicos em hemodiálise, está diminuída na presença de PTH, embora nos pacientes renais crônicos esse efeito só é observado quando se utilizam altas doses de PTH.⁵⁰

O PTH eleva a produção de AMPc nos linfócitos B, o que pode interferir com a resposta mitogênica dessas células.^{43,51} Alguns autores observaram uma diminuição da proliferação de linfócitos B, quando se adiciona PTH *in vitro*, sendo que o efeito é inversamente, e significativamente correlacionado com os níveis sanguíneos de PTH.

Sabe-se que linfócitos B de pacientes com Doença de Hodgkins, leucemia aguda e linfoma de Burkitt apresentam receptores de PTH.⁵² Todavia, em indivíduos normais, somente os linfócitos T apresentam receptores para esse hormônio.^{53,54}

Embora os dados entre estudos experimentais e humanos muitas vezes sejam controversos, assim como, os dos estudos *in vitro* entre indivíduos normais e hemodializados, o papel do PTH na resposta imune celular e humoral de indivíduos com insuficiência renal crônica ainda não está esclarecido.

Recentemente, alguns autores apontam o PTH como um possível responsável pelo estado de pré ativação linfocitária apresentado por esses pacientes.

O aumento do cálcio citosólico e do "turnover" dos fosfolípides de membrana, ambos fatores de ativação celular favorece essa hipótese.

As alterações funcionais, tanto em linfócitos T como em linfócitos B são consenso. O que resta por esclarecer são os efeitos proliferativos do hormônio, ora descrito como imunossupressor, ora como imunoestimulante. Possivelmente, a melhor referência ao PTH seja como hormônio imunomodulador, mas essa resposta só poderá advir da compreensão dos fenômenos imunológicos decorrentes da presença de uremia e níveis elevados de PTH, assim como daqueles decorrentes da associação de uma ou mais dessas condições amparados por estudos clínicos bem controlados com experimentos *in vitro* realizados simultaneamente.

Summary

Secondary hyperparathyroidism and chronic renal failure: role on immune response

This paper deals with the most recent aspects of secondary hyperparathyroidism's physiopathogeny at renal chronic failure and trials on parathyroid hormone impact at cellular and humoral immune response

Referências

1. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure; implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transpl.* 1991; 6:162-9
2. Bricker NS. On the pathogenesis of uremic state. an exposition of the trade-off hypothesis. *N Engl J Med.* 1972; 286:1093-99
3. Tanaka Y, Deluca HF. The control of 25-dihydroxyvitamin d metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys.* 1973; 159:566-70
4. Lopez-Hilker S, Dusso A, Rapp N, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol.* 1990; 259:F432-37
5. Aparicio M, Combe C, Lafage MH, Precigout VD, Potaux L, Bouchet JL. In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron.* 1993; 63:122-3
6. Hsu CH, Patel SR, Young EW. Mechanism of decreased calcitriol degradation in renal failure. *Am J Physiol.* 1992; 262:F192-F198
7. Russel J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25 (oh) 2d3 of transcription of the parathyroid hormone gene. *Endocrinology.* 1986; 119:2864-6
8. Silver J, Russel J, Sherwood ML. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985; 82:4270-3
9. Silver J, Naveh-Many T, Maiyer H, Schmeizer HJ, Popovitzer MM. Regulation by vitamin d metabolites of parathyroid hormone gene transcription *in vivo* in the rat. *J Clin Invest.* 1986; 78:1296-301
10. Merke J, Heigel U, Zlotkowski A, Szabo A, Bommer J, Mall G, Ritz E. Diminished parathyroid 1,25 (oh) 2d3 receptors in experimental uremia. *Kidney Int.* 1987; 32:350-3
11. Korkor AB. Reduced binding of 3h-1,25 dihydroxyvitamin d3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med.* 1987; 316:1573-7
12. Brown EM, Le Boff MS, Oetting M, Posilico JT, Chen C. Secretory control in normal and abnormal parathyroid tissue. *Rec Progr Horm Res.* 1987; 43:337-82
13. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int.* 1990; 38(suppl 29):541-7
14. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest.* 1989; 83:1053-6
15. Naveh-Many M, Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia and vitamin d in the rat. *J Clin invest.* 1990; 86:1313-6
16. Okazaki T, Ando K, Igarashi T, Ogata E, Fugita T. Conserved mechanism of negative regulation by intracellular calcium: parathyroid hormone gene versus atrial natriuretic polypeptide gene. *J Clin Invest.* 1992; 89:1268-73
17. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger M, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular ca2+ - sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993; 366:575-80

C. T. B. Martins e V. Jorgetti - Hiperparatireoidismo secundário e resposta imune

18. Rask L, Lundgren S, Hjalml G, Hellman P, Ek B, Juhlin C, Klareskog L, Rastad J, Akerstrom G. Molecular cloning of a calcium receptor of the parathyroid, placental cytotrophoblasts and proximal kidney tubule cells. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(5): 147
19. Wernerson A, Windholm S, Svensson O, Reinholt F. Parathyroid cell number and size in hypocalcemic young rats. *APMIS.* 1991; 99:1096-102
20. Svensson O, Wernesson A, Reinholt FP. Effect of calcium depletion on the rat parathyroids. *Bone Miner.* 1988; 3:259-69
21. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25 (oh) 2 vitamin d3 inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int.* 1989; 35:1049-56
22. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukogawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25 dihydroxyvitamin d3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia inn chronic uremic patients. *J Clin Invest.* 1993; 92:1436-42
23. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of calcium and 1,25 dihydroxycalciferol on proliferation and proto-oncogenesis expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology.* 1989; 125:935-41
24. Pollack MR, Brown EM, Chou YHW, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG. Mutations in the human ca2+ sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell.* 1993; 75:1297-303
25. Mendez V, Jorgetti V, Nemeth J, Dubost C, Lavergne A, Cournot G, Lecharpentier Y, Druke T. Secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients; a clinic-pathologic study. *Proc Europ Dial Transplant Assoc.* 1983; 20:731-8
26. McCarron DA, Lenfesty B, Narasimhan N, Barry JM, Vetto RM, Bennett WM. Anatomical heterogeneity of parathyroid glands in posttransplant hyperparathyroidism. *Am J Nephrol.* 1988; 8:388-91
27. Harach HR, Jasani B. Parathyroid hyperplasia in tertiary hyperparathyroidism: a pathological and immunohistochemical reappraisal. *Histopathology.* 1992; 21:513-19
28. Arnold A, Brown M, Ureña P, Druke T, Sarfati E. X-inactivation analysis of clonality in primary and secondary parathyroid hyperplasia (abstract). *J Bone Miner Res.* 1992; 7(1):241
29. Falchetti A, Bale AE, Amorosi A, Bordi C, Cicchi P, Bandini S, Marx SJ, Brandi ML. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J Clin Metab.* 1993; 139-144
30. Ritz E, Herrman P, Szabo A, Reichel H. Parathyroidectomy in the uremic patient. what is new in 1994? *Semin Uro-Nephrol.* 1994; 20:111-118
31. Llach F. Parathyroidectomy in chronic renal failure; indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int.* 1990; 38(29):S62-68
32. DeFrancisco AM, Ellis HA, Owen IP, Cassidy MJD, Farndon JR, Ward MK, Kerr DNS. Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Quart J Med.* 1985; 55:289-315
33. Fassbinder W et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX. *Nephrol Dial Transpl.* 1991; 6(1): 1-35
34. Klempa I, Frei U, Rotter P, Schneider M, Koch K. Parathyroid autograft-morphology and function; six years experience with parathyroid autotransplantation in uremic patients. *World J Surg.* 1984; 8:540-6
35. Dubost C, Kracht M, Assens P, Sarfati E, Zingraff J, Druke T. Reoperation for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg.* 1986; 10:654-60
36. Atkinson MJ, Hesh RD, Cada C, et al. Parathyroid hormone stimulation of mitosis in rat thymic lymphocyte is independent of cyclic AMP. *J Bone Miner Res.* 1987; 4:303-9
37. Klinger M, Alexiewicz JM, Linker-Israeli M, et al. Effect of parathyroid hormone on human t cell activation. *Kidney Int.* 1990; 37:1543-51
38. Alexiewicz JM, Klinger M, Pitts TO, et al. Parathyroid hormone inhibits b cell proliferation; implications in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1990; 1:236-44
39. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M, et al. Evidence of impaired t cell function in hemodialysis patients; potencial role for secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol.* 1990; 10:495-501
40. Stojceva-Taneva O, Fadda GZ, Smogorzewski M, Massry S. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium of thymocytes. *Nephron.* 1993; 64:592-9
41. Lo H, Lehotay DC, Katz D, et al. Parathyroid hormone-mediated incorporation of 32p-orthophosphate into phosphatidic acid and phosphatidylinositol in renal cortical slices. *Endocr Res Commun.* 1976; 3:377-385
42. Farese RB, Bidot-Lopez P, Sabir A, et al. Parathyroid hormone acutely increases phosphoinositidies of the rabbit kidney cortex by cycloheximide-sensitive process. *J Clin Invest.* 1980; 65:1523-6
43. Massry S, Alexiewicz JM, Gaciong Z, et al. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in chronic renal failure. *Sem Nephrol.* 1991; 11:186-201
44. Perna AF, Fadda GZ, Xin-Jin Zhou, et al. Mechanisms of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone. *Am J Physiol.* 1990; 259:F210-16
45. Stojceva-Taneva O, Fadda GZ, Smogorzewski M, Massry S. Elevated basal levels of cytosolic calcium of thymocytes in chronic renal failure. *Am J Nephrol.* 1993; 13:155-9
46. Lewin E, Ladefoged J, Brandi L, Olgaard K. Parathyroid hormone dependent t cell proliferation in uremic rats. *Kidney Int.* 1993; 44:379-84
47. Chervu I, Kiersztein M, Alexiewicz JM, et al. Impaired phagocytosis in chronic renal failure is mediated by secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1992; 41:1501-5
48. Gaciong Z, Alexiewicz JM, Massry S. Impaired in vivo antibody production in CRF rats; role of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1991; 40:862-7
49. Jiang Y, Yoshida A, Ishioka C, et al. Parathyroid hormone inhibits immunoglobulin production without affecting cell growth in human b cells. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992; 65:286-93
50. Gaciong Z, Alexiewicz JM, Linker-Israeli M, et al. Inhibition of immunoglobulin production by parathyroid hormone. implications in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1991; 40:96-106
51. Shearer WT, Patke CL, Gilliam EB, et al. Modulation of a human lymphoblastoid b-cell line by cyclic AMP. *J Immunol.* 1988; 141:1678-86
52. Bialasiewicz AA, Juppner H, Diehl V, et al. Binding of bovine parathyroid hormone to surface receptors of cultured b lymphocytes. *Biochem Biophys Acta.* 1979; 584:467-78
53. Yamamoto I, Potts JT, Segre GV. Circulating bovine lymphocytes contain receptors for parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1983; 71:404-7
54. Yamamoto I, Bringhurst FR, Potts JT, et al. Properties of parathyroid hormone receptors on circulating bovine lymphocytes. *J Bone Miner Res.* 1988; 3:289-95