

HIPERCALCEMIA DA MALIGNIDADE

Saulo Brito Silva¹; Tiago Antonio Pelegrino¹; Liane Rapatoni², Fernanda Maris Peria²

¹Médico Oncologista Clínico, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

²Professor do Departamento de Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Caso Clínico:

Mulher de 65 anos, com histórico de câncer de mama, é admitida em unidade de pronto atendimento com quadro de desidratação e hipotensão. Familiares relatam sonolência progressiva, constipação intestinal e poliúria, sem outras queixas. Ao exame físico encontra-se com desidratação, sonolência e distensão abdominal indolor. Exames laboratoriais demonstram elevação de creatinina, lactato sérico, potássio e cálcio iônico. Cintilografia óssea recente demonstra áreas de remodelamento ósseo em coluna.

Introdução

Hipercalcemia da malignidade é a emergência oncológica metabólica mais comum, detectada em até 20 a 30% dos pacientes oncológicos durante o decorrer da doença¹. A síndrome clínica observada é inespecífica e variável de acordo com o valor absoluto e a ascensão do cálcio sérico, fazendo com que a avaliação da calcemia seja importante em pacientes oncológicos que apresentem alterações clínicas agudas com possibilidades diagnósticas amplas, como delirium e desidratação. Trata-se de emergência associada a doenças oncológicas avançadas e a prognóstico reservado, com séries reportando sobrevida mediana de 30 dias^{2,3}.

Fisiopatologia

Existem 3 mecanismos classicamente envolvidos na hipercalcemia da malignidade: produção do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP), osteólise e produção de calcitriol (1,25-hidroxi-vitamina D). Os dois primeiros são mais comuns e, apesar de distintos, compartilham fisiopatologia semelhante, manifestando entidades fenotípicas diferentes a depender da intensidade da lise óssea mensurável⁴. A secreção ectópica do paratormônio (PTH) pelas neoplasias malignas foi descrita em raros casos, não sendo, portanto, listada dentre as causas fisiopatológicas classicamente envolvidas na hipercalcemia⁵.

➤ **Emergência relacionada a prognóstico oncológico reservado e a disfunções sistêmicas de alta morbidade como delirium, hipovolemia, suboclusão intestinal e insuficiência renal.**

➤ **Hidratação endovenosa reduz rapidamente a calcemia estimulando a calciúria, enquanto bisfosfonatos endovenosos produzem melhor efeito terapêutico em 4 a 7 dias, inibindo a reabsorção óssea.**

➤ **Pacientes sem perspectiva de tratamento efetivo da doença oncológica devem ser manejados com cuidados paliativos exclusivos.**

Em cerca de 80% dos casos está envolvida a produção sérica de um peptídeo com homologia estrutural ao PTH, conhecido como PTHrP, que compartilha mecanismos fisiológicos comuns aos desempenhados pelo PTH em seus receptores alvo (PTH1R)^{6,7}. Nos tecidos ósseos, estimula os osteoblastos a produzirem o ligante ativador do receptor de fator nuclear kB (RANKL), que é responsável pela diferenciação e ativação celular dos osteoclastos, com consequente estímulo da reabsorção mineral óssea e elevação da calcemia. Nos rins, ocorre aumento da reabsorção de cálcio na alça de Henle e no túbulo contorcido distal, além da inibição da reabsorção do fosfato nos túbulos distais, com consequente diminuição da calciúria e aumento da fosfatúria. Diferente do PTH, o PTHrP não estimula a atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase que é responsável pela produção do calcitriol (1,25-hidroxi-vitamina D), que, por sua vez, atua na homeostase da absorção intestinal do cálcio proveniente da alimentação⁸. Desta forma, a produção e secreção na corrente sanguínea do PTHrP promove aumento da calcemia por estimular a reabsorção do cálcio estocado na matriz óssea e por diminuir sua excreção renal. A dificuldade em eliminação renal do cálcio – que progressivamente é reabsorvido dos ossos – é agravada pela depleção volêmica induzida por diabetes insipidus nefrogênico hipercalcêmico, que se instala no decorrer da emergência, levando à diminuição da capacidade de filtração glomerular cálcica⁹. As neoplasias comumente envolvidas neste cenário de hipercalcemia humoral são os carcinomas espinocelulares primários de localizações diversas, como vias aerodigestivas altas, pulmões e trato ginecológico. Câncer de mama, pulmão, rim, ovário, além de neoplasias hematológicas como linfoma de células T associado ao vírus HTLV-1, também são etiologias que cursam com este mecanismo fisiopatológico¹⁰.

O segundo mecanismo mais frequente de hipercalcemia da malignidade é mediado pela osteólise maciça, podendo ser observado em qualquer neoplasia que coexista com esta condição, como em mieloma múltiplo ou em câncer de mama com metástases ósseas predominantemente líticas¹. Em teoria, os níveis séricos do PTHrP podem estar normais, porém havendo sua produção local no microambiente tumoral ósseo, determinando os mesmos efeitos patológicos mediados pela atividade de RANK nos osteoclastos. A atuação parácrina deste peptídeo, além de [interleucina \(IL\)-6](#), [IL-8](#), [IL-1](#) e [VEGF \(fator de crescimento vasculho-endotelial\)](#) produzidos por estímulos das células malignas, promove desbalanço entre formação e reabsorção óssea, com consequente liberação de cálcio e fosfato na circulação^{11,12}.

A paciente do caso clínico ilustrado no capítulo tem hipercalcemia da malignidade em contexto de neoplasia de mama metastática com extensas lesões líticas em coluna. A cintilografia óssea com tecnécio demonstra captações patológicas do radiofármaco, presentes em reações osteoblásticas metastáticas ou em remodelamentos ósseos secundários a fraturas por insuficiência ou a alterações degenerativas¹³ (*Figura 1*).

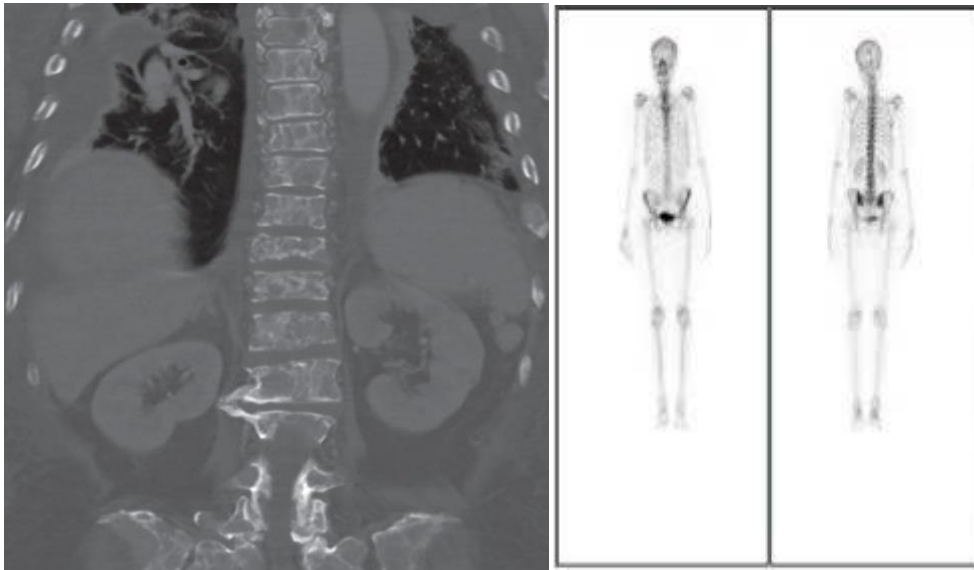


Figura 1: Tomografia de paciente com câncer de mama (a esquerda) evidenciando lesões líticas em coluna; e cintilografia óssea (a direita), da mesma paciente, demonstrando captações sugestivas de remodelamento ósseo.

Um mecanismo menos frequentemente envolvido no desenvolvimento da hipercalcemia da malignidade está relacionado com a ação da enzima 1-alfa-hidroxilase, hiperexpressa em linfomas (cerca de 5% [deles](#)) e, menos frequentemente, em disgerminomas de ovário. Esta enzima catalisa a conversão renal de calcidiol (25-hidroxi-vitamina D) em calcitriol (1,25-hidroxi-vitamina D), o metabólito mais ativo da vitamina D. Tanto as células tumorais – linfocitárias em casos de linfomas – quanto as células do microambiente tumoral, representadas principalmente pelos macrófagos, adquirem capacidade de expressão desta enzima, promovendo reabsorção entérica de cálcio¹⁴.

A tabela 1 resume os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipercalcemia da malignidade, e suas características clínicas. Ressalta-se que mais de um mecanismo pode coexistir em um mesmo paciente.

Tipo	Frequência	Metástase Óssea	Agente	Neoplasias mais frequentes
Humoral	Aproximadamente 80%	Mínima ou Ausente	PTHrP circulante	Carcinomas espinocelulares, mama, pulmão, rim, ovário, endométrio
Osteolítica	Aproximadamente 20%	Comum e Extensa	PTHrP e citocinas em microambiente	Mama, pulmão, mieloma múltiplo

			ósseo	
Secreção de Vitamina D	<1%	Variável	calcitriol	Linfoma

Tabela 1: mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipercalcemia da malignidade

Diagnóstico e Quadro Clínico

Cerca de 40% do cálcio sérico está ligado à albumina que, por sua vez, encontra-se frequentemente abaixo da normalidade nos pacientes oncológicos devido a mecanismos de caquexia tumoral¹⁵. A dosagem do cálcio total considera esta fração conjugada e pode falsamente alterar a interpretação diagnóstica correta nos casos de alterações séricas proteicas. Para evitar-se dosagens de cálcio erroneamente normais ou baixas, faz-se necessário a coleta da forma iônica ou a correção da dosagem total pela albuminemia, utilizando-se a fórmula: Cálcio total+[0,8x(4,0-albumina)]. Diante de hipercalcemia diagnosticada, devem-se excluir etiologias benignas, como por exemplo, hiperparatireoidismo primário, uso de diuréticos tiazídicos ou lítio, intoxicação exógena por vitamina D (calcidiol) ou doenças granulomatosas expressoras da enzima 1-alfa-hidroxilase. Embora níveis de PTHrP > 2.0 pmol/l confirmem hipercalcemia relacionada à malignidade, a dificuldade de acesso a este exame permite que o diagnóstico seja presumido em cenário oncológico acompanhado de dosagens reduzidas do PTH sérico¹⁶. A dosagem de calcitriol pode ser útil na suspeita de linfoma ou de doença granulomatosa, e a de calcidiol, na intoxicação exógena pela vitamina D, encontrando-se elevadas nestas situações¹⁷.

O quadro clínico da hipercalcemia é inespecífico, caracterizado pelo acometimento simultâneo de diversos aparelhos e sistemas, como o neurocognitivo, gastrointestinal, renal e cardiovascular. A intensidade dos sintomas está diretamente relacionada ao valor absoluto do cálcio iônico sérico e à velocidade de sua elevação. Em condições malignas, a elevação habitualmente é rápida, acompanhando a progressão da doença oncológica, ao contrário de condições benignas como o hiperparatireoidismo primário, caracterizado pelo achado incidental de elevação da calcemia¹⁸. Elevação discreta do cálcio em paciente assintomático deve motivar a dosagem do PTH, visto que a incidência de hiperparatireoidismo primário em pacientes oncológicos hipercalcêmicos é de 5 a 10%¹⁹.

Modelos de estratificação clínica dividem a hipercalcemia, baseada na dosagem de cálcio, em leve (cálcio total <12 mg/dl ou iônico <3 mmol/l), moderada (cálcio total de 12 a 14 mg/dl ou iônico de 3,0 a 3,5 mmol/l) ou grave (cálcio total >14 mg/dl ou iônico > 3,5 mmol/l), associando com manifestações clínicas diversas^{1, 20}. No entanto, condições clínicas pré-existentes e efeitos colaterais de medicações em uso podem contribuir para agravar o quadro clínico. Por exemplo, um paciente com carcinoma renal de células claras portador de síndrome demencial e em uso de codeína pode apresentar quadro de delirium hipoativo e suboclusão intestinal com cálcio total de 12

mg/dl, enquanto uma paciente hígida com carcinoma espinocelular de colo de útero pode apresentar-se minimamente sintomática com cálcio total de 13 mg/dl.

De modo geral, pacientes com hipercalcemia leve apresentam-se oligo-sintomáticos. Pacientes com elevação moderada podem manifestar constipação e náuseas decorrentes de disfunção metabólica da peristalse gastrintestinal, poliúria e polidipsia devido a diabetes insipidus hipercalcêmico, desidratação e delirium multifatoriais. Na hipercalcemia grave geralmente ocorre rebaixamento do nível de consciência com potencial em evoluir para disfunção respiratória, hipovolemia ocasionando disfunção hemodinâmica, além de alterações cardíacas arritmogênicas potencialmente letais²¹⁻²⁴. Em qualquer nível de hipercalcemia, o quadro clínico pode ser agravado pelas doenças de base do paciente e pelas medicações em uso.

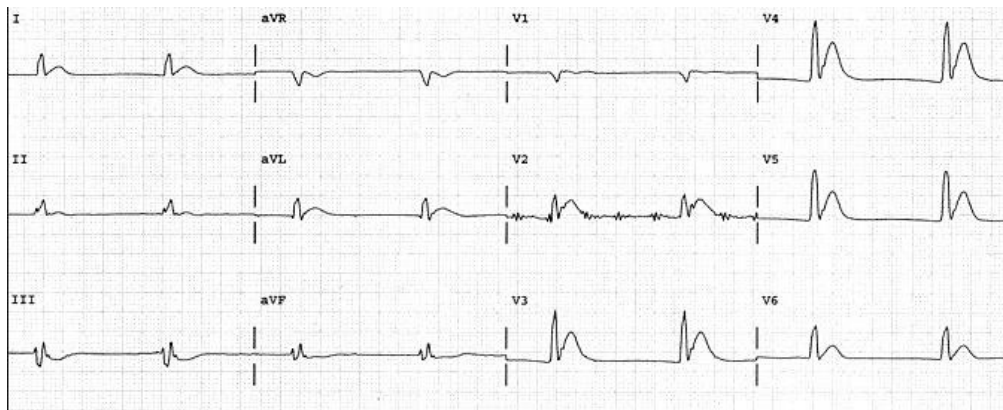


Figura 2. Bradicardia e encurtamento do intervalo "QT" em paciente com hipercalcemia da malignidade

Tratamento

O objetivo do tratamento é a reversão da hipercalcemia seguido pelo tratamento da causa de base. Por tratar-se de emergência definidora de prognóstico reservado, pacientes com funcionalidade (performance status) comprometida e sem perspectiva de tratamento efetivo da doença de base devem ser manejados com cuidados paliativos exclusivos, pois a alteração laboratorial pode ser manifestação de terminalidade^{2,3}.

Medidas gerais incluem a retirada de medicações com potencial em elevar a calcemia como diuréticos tiazídicos, lítio e vitamina D, além de fármacos com efeitos colaterais agravantes do quadro clínico. A redução do fosfato sérico pode estar presente em decorrência de baixa ingestão associada à caquexia neoplásica, e também pela fosfatúria induzida pelo PTHrP, sendo importante por agravar o estímulo à reabsorção óssea e dificultar a correção da calcemia. Assim, a reposição de fosfato por via oral ou enteral em pacientes com hipofosfatemia deve fazer parte das medidas de suporte, além da retirada das medicações já citadas^{1,25}.

As medidas específicas para a redução do cálcio sérico baseiam-se em aumentar sua eliminação por meio da excreção renal, e em diminuir sua oferta sérica proveniente de reabsorção óssea ou, raramente, de absorção intestinal em caso de hiper-expressão da enzima 1-alfa-hidroxilase.

A hidratação endovenosa com solução salina isotônica é a medida inicial de escolha, pois reverte o quadro emergencial de hipovolemia e promove redução rápida da calcemia por aumentar a filtração glomerular. O fluxo infusional é variável, sendo definido pelo quadro clínico e pelo risco de congestão pulmonar em pacientes com comorbidades. Uma possibilidade considerada adequada é a administração inicial, em bolus, de 1 litro de soro fisiológico, seguido de 200 a 300 ml por hora. Após a obtenção da euvolemia e do débito urinário adequado, pode-se iniciar o diurético de alça (furosemida) juntamente com a hidratação, objetivando seu efeito calciúrico, contrário ao exercido pelo PTHrP nos túbulos proximais. Ainda que teoricamente embasado, esta medida permanece com benefício incerto devido ao risco de potencializar outras alterações eletrolíticas e de não contribuir na redução sérica do cálcio²⁶. Em caso de hipercalcemia persistente associada à lesão renal grave, geralmente envolvendo necrose tubular aguda, instala-se quadro de diurese insatisfatória a despeito da reposição volêmica, determinando congestão sistêmica crítica e necessidade dialítica com objetivo de reduzir o cálcio sérico e negatizar o balanço hídrico^{27, 28}.

Bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato capazes de aderir à superfície óssea e inibir a atividade reabsortiva desempenhada pelos osteoclastos, por meio da prevenção da interação com a matriz óssea e da promoção de apoptose^{29,30}. Quando administrados por via endovenosa têm maior biodisponibilidade e, portanto, melhor efeito terapêutico, com discreto aumento da eficácia do ácido zoledrônico quando comparado ao pamidronato³¹. Ambos têm como efeito colateral temido a osteonecrose de mandíbula, porém mais comum em pacientes com metástase óssea que utilizam continuamente tais medicações na prevenção de fraturas ósseas. Como os bisfosfonatos são excretados pelos rins, é indicada a redução de dose do ácido zoledrônico e o aumento do tempo de infusão do pamidronato em caso de disfunção renal³². No entanto, como os pacientes com hipercalcemia da malignidade frequentemente possuem alteração de função renal em decorrência da própria hipercalcemia, seu tratamento promoverá a reversão da disfunção instalada, justificando o emprego das doses convencionais de acordo com a recomendação da sociedade americana de oncologia³³.

A calcitonina tem ação contrária à do PTH, inibindo a reabsorção óssea e renal de cálcio, além de sua absorção intestinal. Quando utilizada no tratamento da hipercalcemia, tem a vantagem de iniciar o efeito terapêutico em poucas horas. No entanto, seu uso não é recomendado na maioria dos casos, pois a redução do cálcio sérico é discreta quando comparada ao efeito obtido com a hidratação endovenosa.

Também apresenta efeito terapêutico progressivamente reduzido após 24 horas do seu uso devido à taquifilaxia induzida por infrarregulação de seu receptor^{34, 35}. Os glicocorticoides têm papel no tratamento da hipercalcemia secundária à produção de calcitriol por inibirem a atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase extra-renal. Doses diárias de 40 mg de prednisona são usualmente efetivas e capazes de reduzir a calcemia em 2 a 4 dias³⁶.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe a ligação do RANKL circulante com seu receptor transmembrana (RANK), impedindo a diferenciação e ativação dos osteoclastos, além de promover apoptose. Tal medicação não depende de depuração renal e o benefício terapêutico é detectável em 2 a 4 dias, podendo ser indicada nos casos de hipercalcemia da malignidade refratária ao uso de bisfosfonatos³⁷.

Conclusão

A hipercalcemia da malignidade associa-se com disfunções de diversos órgãos e sistemas, e sugere a existência de neoplasia maligna avançada, com prognóstico reservado apesar da existência de terapia oncológica eficaz. O tratamento inicial é realizado pela hidratação endovenosa titulada pela diurese e pelo risco de congestão pulmonar, e sustentado temporariamente pela administração precoce de bisfosfonato endovenoso.

Referências bibliográficas:

1. Stewart AF: Clinicalpractice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352:373-379, 2005
2. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112:499–504.
3. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, et al. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1268–1270.
4. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res*. 2009 May; 29(5):1551-5.
5. Stewart AF, Broadus AE. Malignancy-associated hypercalcemia. In: DeGroot L, Jameson LJ, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders (in press)
6. Abou-Samra AB, Juppner H, Force T, et al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:2732–2736.
7. Rizzoli R, Ferrari SL, Pizurki L, Caverzasio J, Bonjour JP. Actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(9 Suppl 6):51.
8. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Hollis BW, Garcia-Ocaña A, Stewart AF. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D

- concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1603.
9. Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, et al. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2181–2193
 10. Kremer R, Shustik C, Tabak T, et al. Parathyroid-hormone-related peptide in hematologic malignancies. *Am J Med* 1996; 100:406–411.
 11. Guise TA, Taylor SD, Yoneda T, et al. PTHrP expression by breast cancer cells enhance osteolytic bone metastases in vivo. *J Bone Miner Res* 1994;9:S128.
 12. Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996; 98:1544–1549
 13. Newberg, A. Bone Scans. *Radiology Secrets Plus*, 376-381 (2011)
 14. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res* 2003; 18:579–582.
 15. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol.* 2015 Apr 15;7(4):17-29
 16. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:1106–1112.
 17. Seymour JF, Gagel RF, Hagemeister FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1994;121:633-40
 18. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350:1746-51.
 19. Godsall JW, Burtis WJ, Insogna KL, Broadus AE, Stewart AF. Nephrogenous cyclic AMP, adenylate cyclase-stimulating activity, and the humoral hypercalcemia of malignancy. *Recent Prog Horm Res* 1986; 42:705-50.
 20. Clines GA, Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2011, 18:339–346
 21. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med.* 2004;115(4):69.
 22. Saikawa T, Tsumabuki S, Nakagawa M, et al. QT intervals as an index of high serum calcium in hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988; 11:75–78
 23. Wolf ME, Ranade V, Molnar J, et al. Hypercalcemia, arrhythmia, and mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:260–264.
 24. Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens EN, Fels PW. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med.* 2004;62:94–6.
 25. Jara A, Lee E, Stauber D, Moatamed F, Felsenfeld AJ, Kleeman CR. Phosphate depletion in the rat: effect of bisphosphonates and the calcemic response to PTH. *Kidney Int* 1999;55:1434-
 26. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice [narrative review]. *Ann Intern Med* 2008; 149:259–263.
 27. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med* 1981; 50:473–481.
 28. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct; 7(10):1722-9.
 29. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995 Oct; 10(10):1478-87.
 30. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts:

tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone*. 1995 Aug; 17(2):137-44.

31. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558-67

32. Wynn RL. Bisphosphonates, hypercalcemia of malignancy, and osteonecrosis of the jaw. *Gen. Dent.* 2005;53(6):392–395

33. Van Poznak CH, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20; 29(9):1221-7

34. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7(10):1722–1729

35. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: physiology or fantasy? *J. Bone Miner. Res.* 2013;28(5):973–979.

36. Donovan PJ, Sundac L, Pretorius CJ, D'emden MC, Mcleod DS. Calcitriol-mediated hypercalcemia: causes and course in 101 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(10):4023–4029

37. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011 Apr 1; 48(4):677-92.