

Documento G.I.O.S.E.G.

# L'USO DELLA VITAMINA D IN ASSOCIAZIONE AI FARMACI ANTIRIASSORBITIVI E ANABOLICI NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

**Autori** [membri del G.I.O.S.E.G.]

Di Filippo Luigi, Camozzi Valentina, Napoli Nicola, Nuti Ranuccio, Sinigaglia Luigi, Ulivieri Fabio Massimo

[Gli autori sono stati individuati tra i membri del G.I.O.S.E.G. (Glucocorticoid Induced Osteoporosis Skeletal Endocrinology Group) dal Consiglio Direttivo. Il documento viene sottoposto alla revisione ed 'approvazione da parte di tutti i membri del G.I.O.S.E.G.]

## Affiliazioni

Di Filippo Luigi, MD  
Institute of Endocrine and Metabolic Sciences [IEMS]  
San Raffaele Vita-Salute University  
IRCCS San Raffaele Hospital  
Via Olgettina 20, 20132 Milan, Italy

Camozzi Valentina, MD, PhD  
Endocrinology Unit, Department of Internal Medicine [DIMED]  
Padua Hospital-University.  
Via Nicolò Giustiniani, 2, 35128 Padua, Italy

Nuti Ranuccio, MD, PhD  
Professore emerito di Clinica Medica  
Università degli Studi di Siena  
Bianchi di Sotto, 55, 53100 Siena, Italy

Ulivieri Fabio Massimo, MD  
Institute of Endocrine and Metabolic Sciences [IEMS]  
San Raffaele Vita-Salute University  
IRCCS San Raffaele Hospital  
Via Olgettina 20, 20132 Milan, Italy

## Corresponding Author:

Ulivieri Fabio Massimo, MD  
Institute of Endocrine and Metabolic Sciences [IEMS]  
San Raffaele Vita-Salute University  
IRCCS San Raffaele Hospital  
Via Olgettina 20, 20132 Milan, Italy  
Email: ulivieri@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1357-3425>

**Parole chiave:** Vitamina D, Osteoporosi, farmaci antiriassorbitivi, farmaci anabolici.

## RAZIONALE DEL DOCUMENTO

Questo documento sull'uso della vitamina D in associazione ai farmaci antiriassorbitivi e anabolici nella terapia dell'osteoporosi è stato redatto da membri G.I.O.S.E.G. incaricati dal Consiglio Direttivo e approvato di tutti gli associati al G.I.O.S.E.G.

Il documento ha una finalità pragmatica, volta a offrire ai soci un servizio utile nella loro attività clinica quotidiana di terapia dell'osteoporosi. Esso prende origine da una considerazione riguardo la Nota A.I.F.A. 79 che regola la prescrivibilità in regime di rimborsabilità del Servizio Sanitario Nazionale dei farmaci per la terapia dell'osteoporosi primitiva e secondaria [1-26]. Nella citata nota, a supporto di quanto normato, vengono citati i principali lavori registrativi dei farmaci antiriassorbitivi e anabolici considerati. E' ben noto alla comunità scientifica come essi abbiano previsto la somministrazione al gruppo trattato e a quello in *placebo* della vitamina D. La letteratura scientifica è, infatti, consolidata nella affermazione che un normale *status* vitaminico D è *condicio sine qua non* per una ottimale efficacia delle terapie farmacologiche maggiori per osteoporosi [27-30] e la somministrazione di vitamina D è necessaria per una rapida correzione di condizioni di insufficienza o carenza vitaminica D [31], notoriamente di elevata prevalenza e incidenza alle nostre latitudini [32]. Somministrazione della Vitamina D di tale importanza che la stessa A.I.F.A. ha normato la sua prescrivibilità in regime di rimborsabilità in una successiva Nota, la numero 96 [33,34]. Pur tuttavia, l'attenzione alla lettura dei lavori registrativi dei farmaci maggiori per osteoporosi è spesso poco focalizzata sulla parte riguardante la scelta della tipologia della vitamina D e la sua posologia da somministrare ai pazienti dei due bracci dei lavori, quello trattato e quello in *placebo*. E' parso al G.I.O.S.E.G. utile puntualizzare questo aspetto considerato anche il fervente dibattito scientifico e pubblico in corso Italia da qualche anno sul quale vitamina D prescrivere e a che posologia.

Per questo scopo il documento G.I.O.S.E.G. ha preso in considerazione i lavori citati nelle diverse revisioni della Nota 79 condotte negli anni 2006, 2007, 2009, 2011, 2022, riportando in una tabella esplicativa quanto gli autori dei lavori hanno dichiarato nelle sezioni *Methods* delle loro pubblicazioni. In particolare, è stato deciso di riportare la tipologia della Vitamina D scelta, quando citata, la posologia prescritta, quando riportata, e il dosaggio basale della vitamina D, quando eseguito. Questo ultimo dato è rilevante, poiché la sua assenza non consente di accertare lo *status* vitaminico D di normalità e una carenza vitaminica D rappresenta un potenziale *bias* nei lavori che trattano dell'efficacia di farmaci per la terapia dell'osteoporosi [35]. Una recente *Consensus Conference* sulle controversie in vitamina D ha trattato proprio questo specifico argomento, sottolineando come l'assenza di un dosaggio basale della vitamina D, benché condizione critica, sia, paradossalmente, un riscontro frequente nella letteratura [36].

## [TABELLA \(clicca qui per scaricare la tabella\)](#)

### EVIDENZE

Nella nostra raccolta dati abbiamo incluso venticinque studi che rispettassero il razionale e i relativi criteri di inclusione ed esclusione alla base della nostra ricerca [2-26]. L'anno di pubblicazione di questi studi va dal 1995 al 2017.

Sei di questi studi sono stati condotti sull'efficacia dell'Alendronato (1995-2001) [2-5,8,12]; due su Raloxifene (1999 e 2002) [6,14]; quattro su Risedronato (1999-2001) [7,9-11]; due su Paratormone (1-34) (2001 e 2007) [13,20]; uno su Ibandronato (2004) [15]; due su Ranelato di Stronzio (2004 e 2005) [16,18]; due su Clodronato (2004-2007) [17,22]; due sull'Acido Zoledronico (2007 e 2007) [19,21]; uno su Bazedoxifene (2008) [23]; uno su Denosumab (2009) [24] e due su Romosozumab (2016 e 2017) [25,26].

Tra i sei studi che hanno valutato l'efficacia dell'Alendronato, alle relative posologie di 2,5, 5 e 10 mg al giorno, in cinque di essi i pazienti inclusi nello studio ricevevano una supplementazione di vitamina D [3-5,8,12]. In solo uno di questi studi è stato specificato il tipo di supplementazione di vitamina D, costituita dal Colecalciferolo [4]. In due di questi studi il dosaggio di vitamina D era di 250 Unità Internazionali (UI)/die [3,4], in uno di 400 UI/die [8], nei rimanenti due andava dalle 250 alle 500 UI al giorno [5,12]. In uno di questi studi [5], i pazienti che presentavano al baseline livelli di vitamina 25(OH)D inferiori ai 10 ng/mL venivano esclusi dal *trial*.

Nei due studi che hanno valutato l'efficacia del Raloxifene, alle relative posologie di 60 e 120 mg al giorno, in entrambi gli studi, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, costituita dal Colecalciferolo, al dosaggio che andava dalle 400 alle 600 UI al giorno [6,14].

Nei quattro studi che hanno valutato l'efficacia del Risedronato, alle relative posologie di 2,5 e 5 mg al giorno, i pazienti ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio di 400 UI al giorno in uno di questi [9] e negli altri tre di 500 UI al giorno [7,10,11]. In due di questi tre studi, i pazienti venivano supplementati solo se presentavano al baseline livelli di vitamina 25(OH)D inferiori ai 16 ng/mL [10,11].

Nei due studi che hanno valutato l'efficacia del PTH 1-34, alle relative posologie di 20 e 40 ug al giorno, in entrambi gli studi, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio che andava dalle 400 alle 1200 UI al giorno in uno studio [13], e al dosaggio di 800 UI nell'altro [20].

Nello studio che ha valutato l'efficacia dell'Ibandronato, alle relative posologie di 2,5 mg al giorno o 20 mg per 12 dosi ogni tre mesi, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio di 400 UI al giorno [15].

Nei due studi che hanno valutato l'efficacia del Ranelato di Stronzio, alle relative posologie di 2 g al giorno, in entrambi gli studi, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio che andava dalle 400 alle 800 UI al giorno [16,18]. Nello specifico, in uno di questi due studi, veniva usato il dosaggio di 800 UI nei pazienti che presentavano al baseline livelli di vitamina 25(OH)D inferiori ai 18 ng/mL, e coloro invece che presentavano livelli inferiori ai 12 ng/mL venivano supplementati almeno tre mesi prima dell'inizio del *trial* [18].

In nessuno dei due studi che ha valutato l'efficacia del Clodronato, alle relative posologie di 800 mg al giorno, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D [17,22]. In uno di questi due studi, i pazienti che presentavano al baseline uno stato di deficit di vitamina D, non specificando con quale *cut off* di vitamina 25(OH)D venisse definito tale *status*, venivano esclusi dal *trial* [22].

Nei due studi che hanno valutato l'efficacia dell'acido Zoledronico, alle relative posologie di 5 mg endovena l'anno, in entrambi gli studi, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio che andava dalle 400 alle 1200 UI al giorno in uno dei due studi [19] e che andava dalle 800 alle 1200 UI nell'altro [21]. In uno di questi due studi, i pazienti che presentavano al baseline livelli di vitamina 25(OH)D inferiori ai 15 ng/mL venivano supplementati con dosaggi aggiuntivi di vitamina D che andavano dalle 50.000 alle 125.000 UI somministrati 14 giorni prima della prima infusione [21].

Nello studio che ha valutato l'efficacia del Bazedoxifene, alle relative posologie di 20 e 40 mg al giorno, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio che andava dalle 400 alle 800 UI al giorno [23].

Nello studio che ha valutato l'efficacia del Denosumab, alla relativa posologia di 60 mg ogni 6 mesi, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio che andava dalle 400 alle 800 UI al giorno [24]. Nello specifico, i pazienti che presentavano al baseline livelli di vitamina 25(OH)D inferiori ai 12 ng/mL venivano esclusi dal *trial*, se presentavano livelli tra i 12 e i 20 ng/mL venivano supplementati con 800 UI e se presentavano livelli superiori ai 20 ng/mL venivano supplementati con 400 UI.

Nei due studi che hanno valutato l'efficacia del Romosozumab, alla relativa posologia di 210 mg al mese, in entrambi gli studi, i pazienti inclusi ricevevano una supplementazione di vitamina D, non specificando il tipo, al dosaggio che andava dalle 600 alle 800 UI al giorno [25,26]. Nello specifico, i pazienti che presentavano al baseline livelli di vitamina 25(OH)D inferiori ai 20 ng/mL venivano esclusi dal *trial* e se presentavano livelli inferiori ai 40 ng/mL venivano supplementati con una dose aggiuntiva di vitamina D che andava dalle 50.000 alle 60.000 UI all'inizio del *trial*.

Per cui, tra i 25 studi valutati, in 22 (88%) di essi i pazienti inclusi sono stati sottoposti a supplementazione di vitamina D [3-16,18-21,23-26]. Tre (13.6%) di questi 22 studi, hanno specificato che la supplementazione è stata eseguita con formulazioni a base di Colecalciferolo [4,6,7]. Il dosaggio di supplementazione con vitamina D riportato dai diversi studi andava da un minimo di 250 UI ad un massimo di 1200 UI giornaliere. Alcuni degli studi valutati (n.5) [18,21,24-26] utilizzavano diversi approcci di supplementazione (es. dosaggio aumentato, supplementazione anticipata rispetto all'inizio dello studio) stratificando i pazienti in base ai diversi valori di vitamina 25(OH)D che presentavano all'arruolamento nello studio. In altri due studi, i pazienti venivano supplementati solo se presentavano, al *baseline*, livelli di vitamina 25(OH)D inferiori ai 16 ng/mL [10,11]. In uno studio, i pazienti con livelli di vitamina 25(OH)D al *baseline* inferiori a 12 ng/mL venivano esclusi dalla ricerca [24]; in due studi questa soglia era stata fissata ai 20 ng/mL [25,26]; in un altro studio questa soglia era i 10 ng/mL [5]; infine, un altro studio si limitava a riportare che i venivano esclusi i pazienti con deficit di vitamina 25(OH)D, senza però specificare il *cut off* utilizzato per definire il *deficit* di vitamina D [22]. Per cui, sono stati almeno 9 (36%) gli studi, tra i 25 inclusi, che hanno valutato, con certezza, i livelli di vitamina 25(OH)D al *baseline* [5,10,11,18,21,22,24-26]. Tra questi 9, solo in 3 (33%) (12% di tutti i 25 studi valutati), però, sono stati riportati dei dati numerici e di prevalenza sui livelli di vitamina 25(OH)D che i pazienti presentavano al *baseline*: 23±11 ng/mL [11]; 23.1±11.7 ng/mL [24]; 35.5% di pazienti con livelli <16 ng/mL [10].

## **COMMENTI**

Dalle evidenze esplicitate emergono alcune osservazioni che rivestono un interesse clinico nella gestione del paziente con osteoporosi. *In primis* appare chiaro come dai *trial* registrativi dei principali farmaci antirassorbitivi e anabolici della terapia dell'osteoporosi vi è una grande eterogeneità metodologica nella supplementazione con vitamina D dei bracci trattato e *placebo* e solo negli ultimi *trial* si osserva una più discreta omogeneità. La prima osservazione che sorge *ictu oculi* è la mancanza nella maggior parte degli studi di un dosaggio basale della vitamina D e questo nonostante sia acclarata la elevata prevalenza e incidenza della carenza vitaminica D e come essa condizioni la risposta alla terapia con farmaci maggiori in termini di incremento della densità minerale ossea e di riduzione del rischio fratturativo [2-26,33]. Il rilievo è, tuttavia, un problema ben segnalato nella letteratura, in particolare nelle metanalisi già citate [35,36], ma merita, tuttavia, una puntuale considerazione in un disegno metodologico di studi prospettici su ampie casistiche come quelli registrativi dei farmaci citati. Un secondo commento critico può

essere sollevato riguardo la mancanza di una supplementazione della vitamina D nel disegno di detti studi. La tabella mostra chiaramente come non tutti i protocolli abbiano previsto ciò che si ritiene oggi mandatario per ottenere un adeguato beneficio dalla terapia farmacologica maggiore, somministrare unitamente ad essa anche vitamina D. Quando presente, però, manca spesso la valutazione della sua efficacia nel *follow up* con dosaggi seriati dei livelli circolanti della vitamina D. Un'altra questione da prendere in considerazione è quella che nella maggior parte delle supplementazioni di vitamina D prescritte negli studi considerati il dosaggio della vitamina D è più basso di quello oggi raccomandato dalle linee guida [29,37]. Poi, va segnalato come la maggior parte dei lavori nei quali è dichiarata la supplementazione di vitamina D, non specificano quale tipologia di vitamina D sia stata somministrata. Ciò solleva una questione che meriterebbe di essere approfondita con gli sperimentatori dei vari trial, considerando la differente farmacocinetica delle principali formulazioni della vitamina D, nonché la loro diversa *ratio* nella prescrivibilità in ambito clinico [38-41]. Nei lavori dove viene, invece, specificato quale tipologia di vitamina D sia stata somministrata va rilevato come tutti gli sperimentatori utilizzino la formulazione colecalciferolo rispetto ad altre disponibili nella farmacopea ufficiale.

Per ultimo va sottolineato come, nonostante le sopra menzionate criticità, tutti i principali *endpoint* ed *outcome* dei diversi *trial* riportati in Tabella sono stati raggiunti. Ciò non autorizza, ovviamente, a considerare superflua la caratterizzazione dello stato vitaminico D e la eventuale gestione della carenza vitaminica prima della prescrizione di farmaci maggiori per osteoporosi. Come già detto, l'evidenza medica depone per una ricaduta negativa, in termini di ridotta efficacia della terapia con farmaci maggiori, della carenza/insufficienza vitaminica D che, oltretutto, di per sé, quando protratta nel tempo caratterizza uno stato patologico severo, l'osteomalacia. E questo solo per citare l'effetto scheletrico della vitamina D senza considerare anche i vari effetti extrascheletrici la cui attenzione in letteratura si è arricchita in occasione della recente epidemia infettiva [42,43].

In conclusione, questo documento pone l'attenzione su alcune evidenze critiche degli studi sulla efficacia dei farmaci antiriassorbitivi e promoventi la neoformazione per la terapia della osteoporosi, e in particolare di quelli riportati a giustificazione delle disposizioni normate dalla Nota AIFA 79 e, per ultimo, dalla nota AIFA 96. E' auspicabile in futuro una maggior collaborazione tra le autorità sanitarie regolatorie e le società scientifiche per una accurata valutazione della letteratura e per la stesura dei documenti che regolano la prescrivibilità in regime di rimborsabilità dei farmaci per osteoporosi, al fine di garantire l'ottimale appropriatezza della terapia per l'osteoporosi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728074/nota-79.pdf>
2. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1437-1443. doi:10.1056/NEJM199511303332201
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-1541. doi:10.1016/s0140-6736(96)07088-2
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-2082. doi:10.1001/jama.280.24.2077
5. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(5):292-299. doi:10.1056/NEJM199807303390502
6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators [published correction appears in *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2124]. *JAMA*. 1999;282(7):637-645. doi:10.1001/jama.282.7.637
7. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-1352. doi:10.1001/jama.282.14.1344
8. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000;343(9):604-610. doi:10.1056/NEJM200008313430902
9. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):277-285. doi:10.1007/s002230001146
10. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91. doi:10.1007/s001980050010
11. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-340. doi:10.1056/NEJM200102013440503
12. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):202-211. doi:10.1002/1529-0131(200101)44:1<202::AID-ANR27>3.0.CO;2-W
13. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-1441. doi:10.1056/NEJM200105103441904
14. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287(7):847-857. doi:10.1001/jama.287.7.847
15. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241-1249. doi:10.1359/JBMR.040325



16. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-468. doi:10.1056/NEJMoa022436
17. McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(5):728-736. doi:10.1359/JBMR.040116
18. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study
19. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-1822. doi:10.1056/NEJMoa067312
20. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-2039. doi:10.1056/NEJMoa071408
21. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-1809. doi:10.1056/NEJMoa074941
22. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, et al. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):135-141. doi:10.1359/jbmr.061008
23. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1923-1934. doi:10.1359/jbmr.080710
24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914]. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-765. doi:10.1056/NEJMoa0809493
25. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-1543. doi:10.1056/NEJMoa1607948
26. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1417-1427. doi:10.1056/NEJMoa1708322
27. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43. doi:10.1007/s11657-017-0324-5
28. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-1622. doi:10.1210/jc.2019-00221
29. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all?. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1201-1218. doi:10.1007/s11154-021-09693-7
30. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2479-87
31. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi:10.1007/s11154-017-9424-1
32. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Diacinti D, Cipriani C, Rao SD. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBMR Plus*. 2020;5(1):e10447. Published 2020 Dec 21. doi:10.1002/jbm4.10447
33. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63:129-147



34. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728113/nota-96.pdf>
35. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466-2482. doi:10.1001/jama.2017.19344
36. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis [published correction appears in *JAMA Cardiol*. 2019 Nov 6;:]. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765-776. doi:10.1001/jamacardio.2019.1870
37. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. *Reumatismo*, 2016; 68 (1): 1-42
38. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020;12(6):1617. Published 2020 May 31. doi:10.3390/nu12061617
39. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-1364. doi:10.3945/ajcn.111.031070
40. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1493-1497. doi:10.1038/s41430-020-0697-1
41. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1697-1711. doi:10.1007/s00198-018-4520-y
42. Ulivieri FM, Banfi G, Camozzi V, et al. Vitamin D in the Covid-19 era: a review with recommendations from a G.I.O.S.E.G. expert panel. *Endocrine*. 2021;72(3):597-603. doi:10.1007/s12020-021-02749-3
43. Isaia G, Medico E. Associations between hypovitaminosis D and COVID-19: a narrative review. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(9):1879-1881. doi:10.1007/s40520-020-01650-9