

## Valutazione dell'aderenza al trattamento e il grado di soddisfazione relativa alle diverse formulazioni di vitamina D

di Francesco Bertoldo <sup>1</sup>, Ferdinando Silveri <sup>2</sup>, Braga Vania <sup>3</sup>, Malavolta Nazzarena <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Endocrinologo presso il Centro Malattie del Metabolismo Minerale e Osteoncologia del Policlinico G.B. Rossi – Università di Verona; <sup>2</sup> Reumatologo e Dirigente Medico presso il Reparto di Reumatologia dell'Ospedale Carlo Urbani di Jesi (AN); <sup>3</sup> Endocrinologa e Responsabile del Centro Osteoporosi ULSS 9 Verona; <sup>4</sup> Reumatologa presso Casa di Cura Madre Fortunata Toniolo, Bologna

Hanno collaborato alla raccolta dei dati:

Accardo Gianfranco (RM), Ambrosio Maria Rosaria (FE), Amedei Antonietta (FI), Barbera Giuseppa (PA), Bonaccorsi Gloria (FE), Buffa Angela (BO), Corlianò Renato (LE), Cosso Roberta (VB), Cristallini Sonia (PG), Di Matteo Sossio (NA), Diodati Ferdinando (RM), Dodaro Gianfranco (MI), Ferrandicco Francesco (SS), Frigelli Sabrina (RE), Geranio Fabiana (PG), Leone Michele (CE), Piccin Daniela (TV), Rossi Marco (TV), Rumi Paolo (MI), Valentini Marco (FC), Vantaggiato Elisabetta (VR), Voltan Gianpaolo (VE), Zoppi Paolo (MS)

### Introduzione

Nonostante l'utilizzo dei supplementi di vitamina D sia molto diffuso e sia entrato nell'armamentario terapeutico di specialisti e medici di medicina generale soprattutto nella gestione dell'osteoporosi, vi sono notevoli difformità nelle dosi consigliate e negli schemi di assunzione. Sono disponibili sul mercato farmaceutico anche diverse formulazioni (compresse, capsule molli, flaconcini, fiale, gocce) che si prestano ad un diverso utilizzo in base allo schema adottato e alla compliance del soggetto.

### Materiali e Metodi

Considerando quanto sia fondamentale la compliance per un trattamento cronico, soprattutto in una condizione spesso paucisintomatica come l'osteoporosi, lo scopo dell'indagine è stato quello di scattare una fotografia dell'aderenza al trattamento e della soddisfazione relativa alle diverse formulazioni di vitamina D presenti in commercio e ai differenti schemi di assunzione in un campione di soggetti afferenti agli ambulatori dedicati alla terapia e prevenzione dell'osteoporosi. I pazienti hanno compilato due questionari, uno stilato con la collaborazione della Federazione Italiana Osteoporosi e Malattie dello Scheletro (FEDIOS) e uno relativo al grado di aderenza, la scala Morisky. I questionari sono stati auto-compilati dal paziente e prevedevano delle domande a risposta multipla chiusa alle quali poteva essere assegnata una sola risposta.

## Risultati

Sono stati analizzati, in totale, 1219 questionari. L'88% degli intervistati erano donne e il 12% uomini. La prescrizione di vitamina D sembrava avvenire, per lo più, secondo le indicazioni AIFA della nota 96. La maggioranza dei pazienti assumeva la vitamina D in associazione con altri farmaci per l'osteoporosi per via orale, nella grande maggioranza dei casi bisfosfonati. Analizzando il dato di aderenza rilevato con la scala Morisky, ci si sarebbe aspettati una migliore aderenza al trattamento tra i soggetti che sapevano di aver avuto una frattura in precedenza, ma in realtà non si è osservata una marcata differenza tra i pazienti già fratturati e quelli senza pregresse fratture. È emerso inoltre che, a prescindere dalla formulazione, la somministrazione mensile è quella che si associa ad un'aderenza migliore: la formulazione in compresse mensili condivide, sostanzialmente, la medesima aderenza delle formulazioni in fiale e in flaconcino. Tra i limiti veniva segnalato il problema del cattivo sapore, lamentato con le formulazioni liquide.

## Conclusione

L'indagine evidenzia come i pazienti preferiscano la somministrazione mensile, e come la meno apprezzata risulti essere quella quindicinale. In termini di aderenza al trattamento, a prescindere dalla formulazione, la somministrazione mensile è quella che garantisce un'aderenza migliore. La formulazione in compresse condivide, sostanzialmente, la medesima aderenza delle formulazioni liquide, con una migliore palatabilità.

## Parole chiave

Aderenza, osteoporosi, supplementazione, vitamina D.

## Introduzione

Diverse evidenze suggeriscono come la vitamina D abbia un effetto benefico sulla salute delle ossa, attraverso molteplici azioni:

- facilita un maggior assorbimento del calcio dal cibo a livello intestinale <sup>1</sup>;
- ha un effetto contro regolatore sul livello del paratormone <sup>2</sup>, con conseguente riduzione della perdita ossea <sup>3,4</sup>;
- assicura il corretto rinnovamento e la mineralizzazione dell'osso <sup>5</sup>;
- ha un effetto stimolante diretto sul tessuto muscolare e può ridurre, quindi, il rischio di caduta <sup>3</sup>;
- aumenta la densità minerale ossea <sup>6</sup>.

La fonte primaria di vitamina D è rappresentata dall'esposizione al sole: la vitamina D viene infatti prodotta nella pelle quando essa è esposta ai raggi ultravioletti di tipo B. Una parte di vitamina D deriva, poi, da fonti alimentari, anche se pochissimi alimenti sono naturalmente ricchi di vitamina D. Tali fonti alimentari includono pesce grasso come salmone, sardine e sgombri, uova, fegato e in alcuni paesi cibi fortificati come margarina, latticini e cereali. L'International Osteoporosis Foundation ha stabilito che il fabbisogno giornaliero medio di vitamina D nella popolazione di oltre 60 anni è di circa 800-1000 UI <sup>7</sup>. Poiché tale fabbisogno viene difficilmente raggiunto con la normale esposizione alla luce solare (soprattutto nei mesi invernali) anche nei paesi del bacino mediterraneo e con la dieta, viene raccomandata una supplementazione di vitamina D <sup>7</sup>. Si è osservato, inoltre, che i livelli di vitamina D sono inadeguati in circa il 50% delle donne dopo la menopausa, con una conseguente riduzione della loro massa ossea <sup>7</sup>. Nonostante le evidenze circa l'utilità della vitamina D nel prevenire l'osteoporosi siano numerose, l'aderenza al trattamento è, mediamente, piuttosto bassa: circa il 20-30% dei pazienti sospende il trattamento entro 6 o 12 mesi <sup>8</sup>. Per cercare di ovviare a questo problema, sono state commercializzate diverse formulazioni di vitamina D, sotto forma di flaconcini, gocce, fiale, compresse e capsule molli. Inoltre, sono possibili diversi schemi di assunzione (giornaliera, settimanale, quindicinale, mensile), senza che vi siano evidenti vantaggi di uno rispetto all'altro.

Ipotizzando che ci possa essere una varia aderenza e preferenza verso le diverse forme farmaceutiche

tiche e verso gli intervalli di somministrazione dei supplementi di vitamina D, si è deciso di condurre un'indagine, con l'obiettivo di scattare una fotografia dell'aderenza al trattamento e della soddisfazione relativa alle diverse formulazioni di vitamina D e ai differenti schemi di assunzione presenti in commercio oggi in Italia, in un campione di soggetti afferenti agli ambulatori dedicati alla terapia e prevenzione dell'osteoporosi.

## **Materiali e metodi**

L'indagine è stata condotta in 27 Centri per la Cura dell'Osteoporosi Italiani. Tutti i pazienti arruolati sono stati informati della finalità dell'indagine e hanno firmato un modulo di consenso informato. L'indagine è stata condotta mediante un questionario compilato autonomamente dal paziente.

### *Criteria di inclusione*

Sono stati intervistati pazienti ambulatoriali con le seguenti condizioni:

- di entrambi i sessi;
- affetti da osteoporosi.

### *Criteria di esclusione*

Sono stati esclusi:

- i pazienti che non hanno dato il consenso a partecipare allo studio e hanno rifiutato di compilare i questionari;
- i soggetti non autonomi nella compilazione dei questionari per limitazioni fisiche o intellettive.

### *Obiettivo dello studio*

Obiettivo primario dell'indagine è stato scattare una fotografia dell'aderenza al trattamento e della soddisfazione relativa alle diverse formulazioni di vitamina D presenti in commercio e ai differenti schemi di assunzione in un campione di soggetti afferenti agli ambulatori dedicati alla terapia e prevenzione dell'osteoporosi.

È stata, inoltre, effettuata una valutazione del livello di aderenza associato a:

- le diverse formulazioni di vitamina D assunte;
- l'aver avuto o meno pregresse fratture.

### *Questionari somministrati*

Ai pazienti che si presentavano agli ambulatori dedicati alla terapia e prevenzione dell'osteoporosi sono stati sottoposti due questionari. La distribuzione dei questionari è avvenuta in maniera consecutiva, senza selezione dei pazienti, in forma completamente anonima. I questionari sono stati compilati in autonomia dal paziente e poteva essere assegnata una sola risposta per ogni domanda. Il primo questionario fornito ai pazienti affetti da osteoporosi è stato stilato con la collaborazione della Federazione Italiana Osteoporosi e Malattie dello Scheletro ([Allegato 1](#)). Il questionario è composto da diciotto domande relative alle abitudini, alle difficoltà, alle preferenze dei pazienti inerenti alla patologia e ai farmaci assunti. Il secondo questionario è stato la scala Morisky<sup>9</sup> ([Allegato 2](#)), una scala composta da otto domande relative alla propensione all'aderenza alla terapia. Il punteggio finale definisce il grado di aderenza alla terapia. In particolare:

- un punteggio > 2 indica un'aderenza bassa;
- un punteggio compreso tra 1 o 2 indica un'aderenza media;
- un punteggio pari a 0 indica un'aderenza elevata.

### *Analisi Statistiche*

Per le variabili del dataset sono state effettuate le statistiche descrittive. Per le variabili qualitative sono state riportate le frequenze assolute e percentuali, per le variabili quantitative, invece, sono stati analizzati minimo, massimo, range, media e deviazione standard. È stato, quindi, utilizzato il test del Chi-quadrato di Pearson per verificare se fosse presente un'associazione statisticamente

significativa tra la scala di Morisky e alcune variabili qualitative e, in caso affermativo, è stata calcolata l'intensità dell'associazione attraverso la statistica V di Cramer (è un indice che varia tra 0 e 1: più è alto più la relazione è forte). È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p \leq 0.05$ . Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software SPSS vs.25.

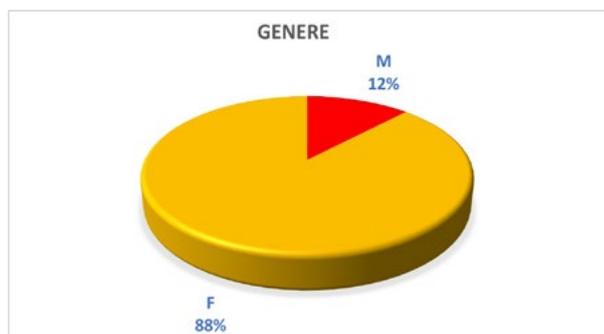
## Risultati

### Campione analizzato

Sono stata analizzati, in totale, 1219 questionari (tutti i questionari distribuiti sono stati esaminati, benché riguardo ad alcuni parametri i dati non fossero sempre disponibili). L'88% degli intervistati erano donne e il 12% uomini (Fig. 1). L'età media del campione è risultata di 64 anni, la totalità delle pazienti donne è risultata in post-menopausa, con un'età di inizio della menopausa intorno ai 50 anni. Per quanto riguarda la scolarità del campione, il 16% aveva una licenza elementare, il 27% una licenza media, il 40% un diploma e il 17% una laurea (Fig. 2).

Il 94% del campione assumeva un qualche supplemento di vitamina D e solo una piccola percentuale, il 6%, non stava assumendo alcuna supplementazione al momento dell'indagine (Fig. 3). Tra i pazienti che assumevano la vitamina D, il 42% assumeva la formulazione in flaconcino mensile, il 25% la formulazione in gocce settimanale, il 14% la formulazione in gocce giornaliera, l'8% la formulazione in fiale mensile, il 6% la compressa/pastiglia mensile e il 5% la formulazione in compressa/pastiglia settimanale (Fig. 4).

**Figura 1.**  
Sesso del campione intervistato.



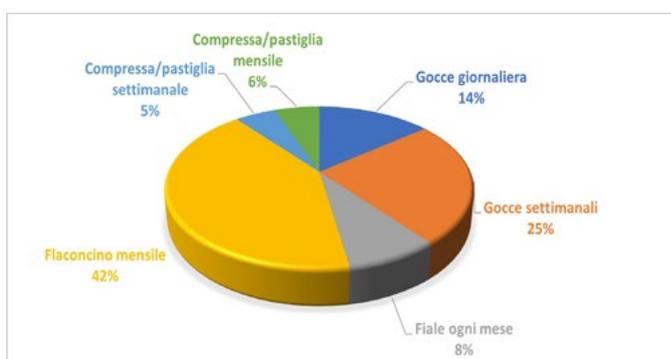
**Figura 2.**  
Scolarità del campione intervistato.



**Figura 3.**  
Percentuale di pazienti in terapia con vitamina D al momento dell'indagine.



**Figura 4.**  
Formulazione di vitamina D assunta al momento dell'indagine.



Il 71% dei soggetti ha eseguito il prelievo per determinare i livelli di vitamina D prima di iniziarne l'assunzione, mentre il 29% del campione non ha effettuato il dosaggio (Fig. 5).

Il 56% dei soggetti ha ricevuto una diagnosi di osteoporosi, mentre il 44% no (Fig. 6). Dei pazienti a cui è stata posta una diagnosi di osteoporosi, il 19,70% ne era affetto da meno di un anno, il 33,50% da 1 a 3 anni, il 21,10% da 3 a 5 anni e il 25,70% da più di 5 anni (Fig. 7).

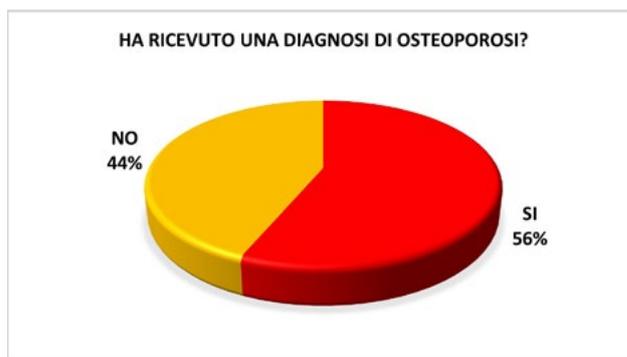
**Figura 5.**

Percentuale di pazienti che ha effettuato un prelievo per valutare i livelli di vitamina D prima di iniziare la supplementazione.



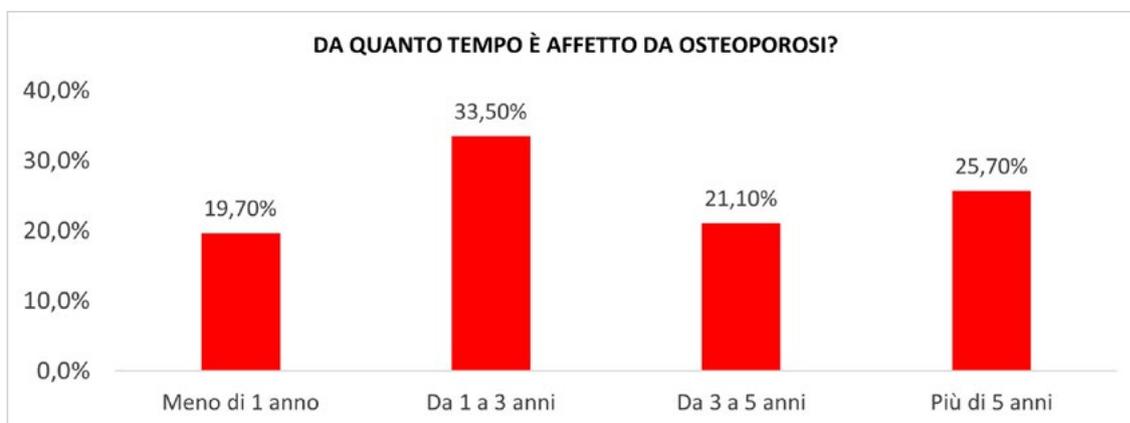
**Figura 6.**

Percentuale di pazienti che ha ricevuto una diagnosi di osteoporosi.



**Figura 7.**

Tempo trascorso dalla diagnosi di osteoporosi a livelli di vitamina D prima di iniziare la supplementazione.



Al 30% del campione intervistato è stata diagnosticata una frattura (Fig. 8) (il 42% una singola frattura vertebrale, il 16% una frattura di femore, l'8% una frattura di polso, il 2% una frattura omerale, il 3% una frattura di bacino, il 28% fratture multiple) (Fig. 9).

La maggioranza dei pazienti, il 57%, assumeva la vitamina D in associazione con altri farmaci per l'osteoporosi (Fig. 10) (il 17,20% dei pazienti da meno di un anno, il 34,70% da 1 a 3 anni, il 23,8% da 3 a 5 anni e il 24,30% da più di 5 anni) (Fig. 11).

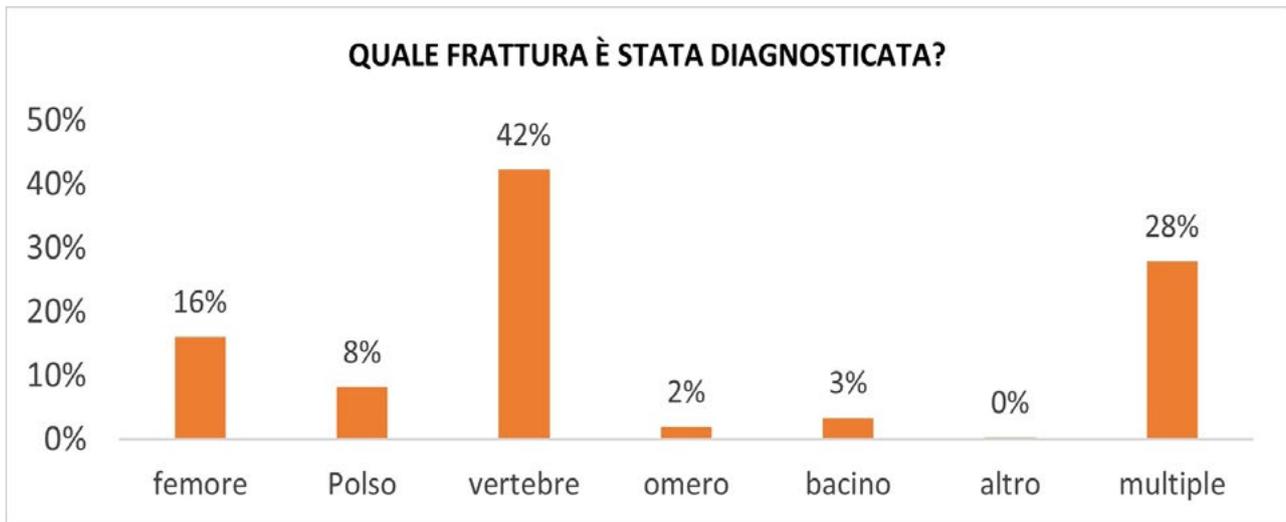


**Figura 8.**

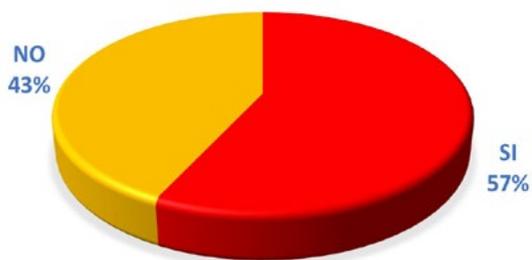
Percentuale di pazienti a cui è stata diagnosticata una frattura.

**Figura 9.**

Tipo di frattura diagnosticato.



OLTRE ALLA VITAMINA D ASSUME ALTRI FARMACI PER L'OSTEOPOROSI?

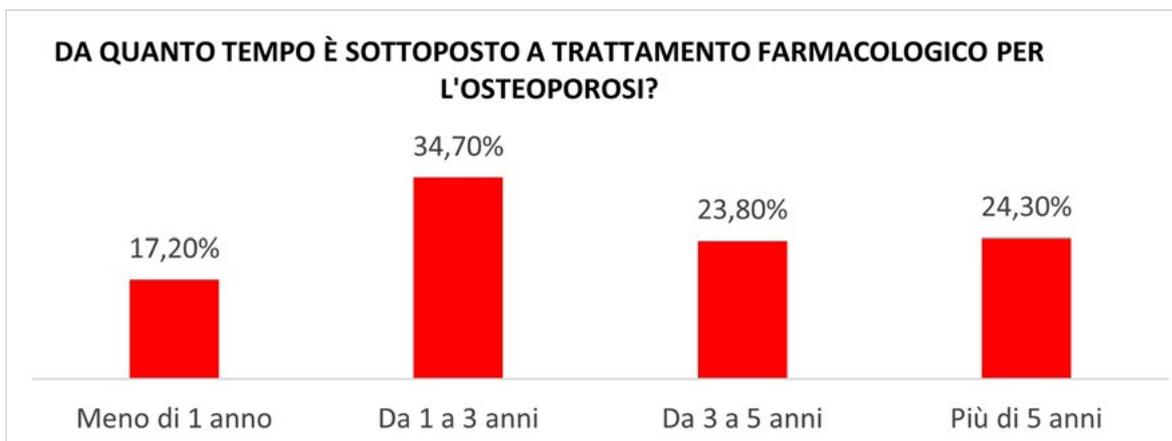


**Figura 10.**

Farmaci assunti oltre alla vitamina D.

**Figura 11.**

Tempo da cui il campione intervistato assume il trattamento per l'osteoporosi.

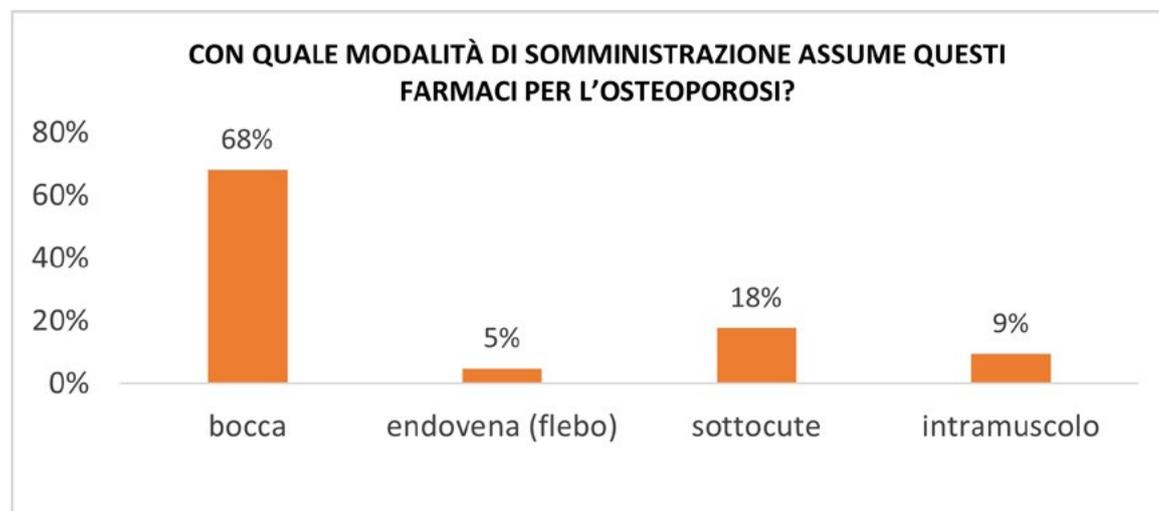


La maggioranza (68% del campione) assumeva i farmaci per l'osteoporosi per os, il 18% per via sottocutanea, il 9% per via intramuscolare e il 5% per via endovenosa (Fig. 12).

A completamento del profilo dei soggetti intervistati, si è evidenziato che il 21% dei pazienti non assumeva altri farmaci oltre a quelli dell'osteoporosi, mentre quasi l'80% assumeva uno o più farmaci per altre patologie (Fig. 13).

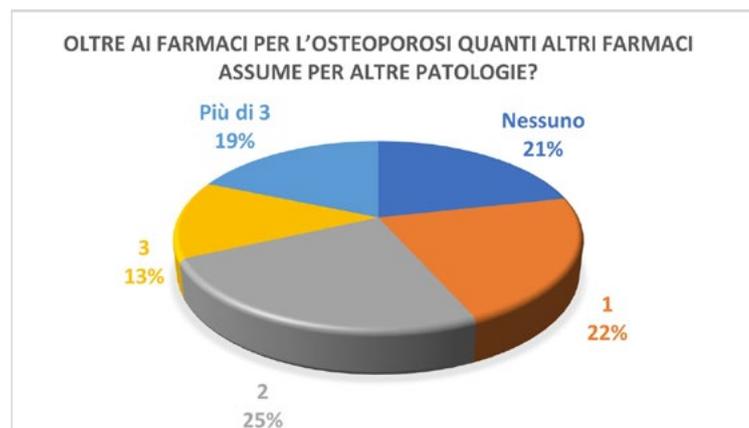
**Figura 12.**

Modalità di somministrazione dei farmaci per l'osteoporosi.



**Figura 13.**

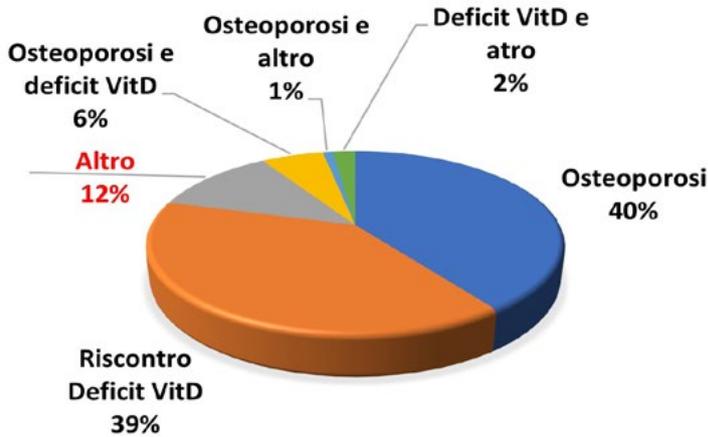
Farmaci assunti oltre a quelli dell'osteoporosi.



I soggetti intervistati riportavano, tra i motivi per cui era stata consigliata loro la vitamina D, l'aver ricevuto la diagnosi di osteoporosi (il 40%), un riscontro di deficit di vitamina D (il 39%), la presenza di osteoporosi e deficit di vitamina D (il 6%) (Fig. 14). Una quota del 12%, riferita come "Altro", raccoglie una serie di condizioni per lo più riconducibili alle patologie del metabolismo osseo (Fig. 15).

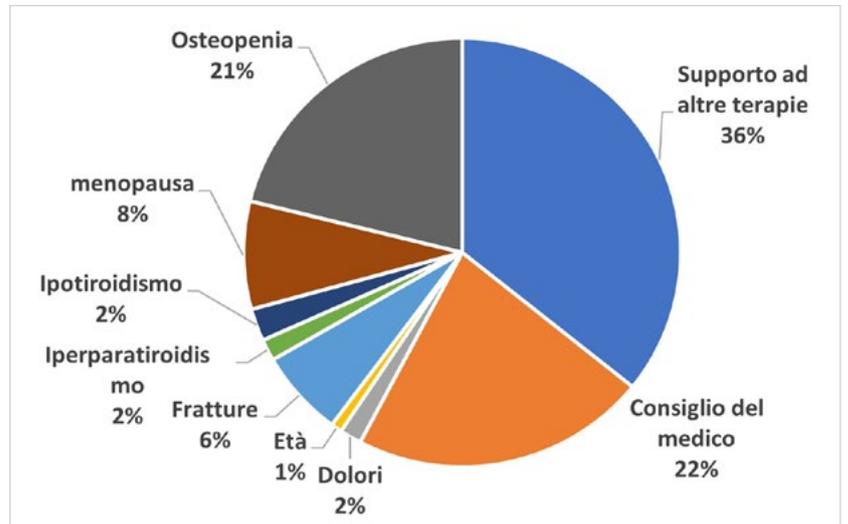
In accordo con quanto evidenziato dai precedenti risultati circa le motivazioni sull'assunzione della vitamina D, il 66% del campione assumeva la vitamina D con prescrizione mutualistica a carico del Sistema Sanitario Nazionale (nota 96) (Fig. 16).

PER QUALE MOTIVO LE È STATA CONSIGLIATA LA VITAMINA D?



**Figura 14.**  
Motivi per cui è stata iniziata la vitamina D.

**Figura 15.**  
Motivi inclusi nella categoria "Altro" della Figura 14.



**Figura 16.**  
Modalità con cui viene prescritta la vitamina D.

LA VITAMINA D LE VIENE PRESCRITTA CON LA RICETTA ROSSA "DELLA MUTUA"?



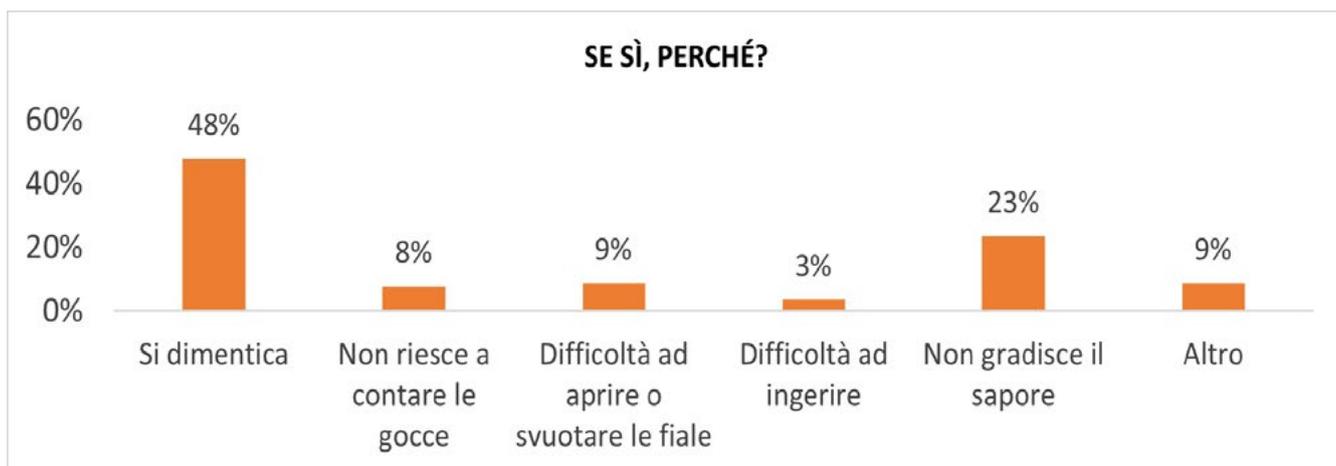
Il 90% del campione non ha lamentato difficoltà nell'assunzione della vitamina D, il 10%, invece, ha lamentato delle difficoltà (Fig. 17). Tra le difficoltà maggiormente evidenziate, il 48% del campione si dimenticava di assumere la vitamina D, il 23% lamentava un cattivo sapore, il 9% non riusciva a

contare le gocce, il 3% aveva avuto difficoltà ad ingerirla e il 9% indicava altri motivi (Fig. 18). Tra le diverse formulazioni di vitamina D attualmente disponibili in commercio, il 50% del campione sembrava preferire la formulazione in flaconcino, il 23% quella in compressa/pastiglia, il 15% le gocce, il 7% la capsula molle, il 4% le fiale e solo l'1% la formulazione intramuscolo (Fig. 19).

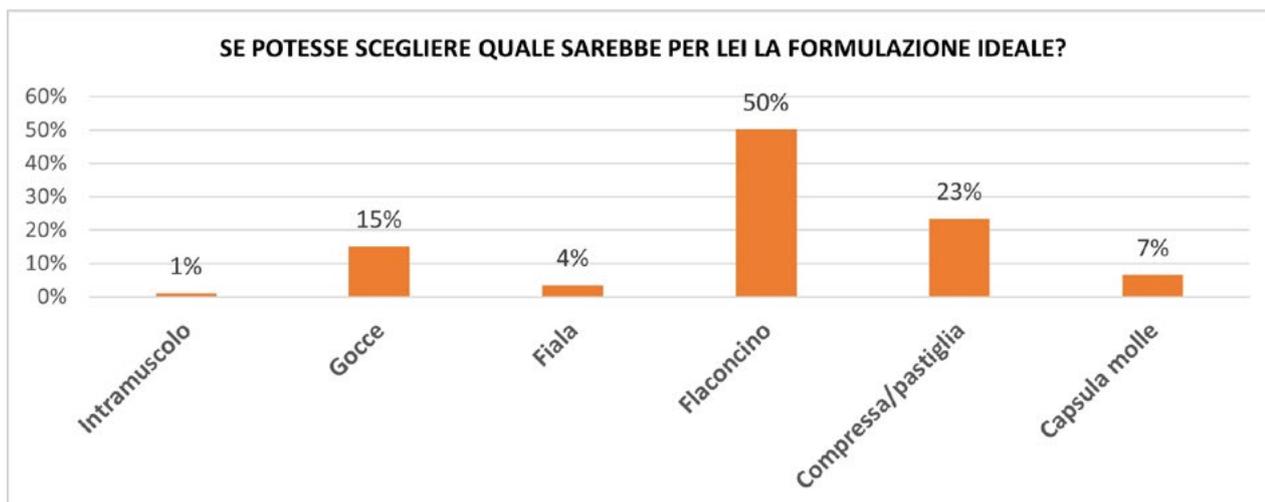


**Figura 17.**  
Difficoltà nell'assunzione della vitamina D.

**Figura 18.**  
Cause di difficoltà nell'assunzione della vitamina D.



**Figura 19.**  
Formulazione di vitamina D preferita dal campione.

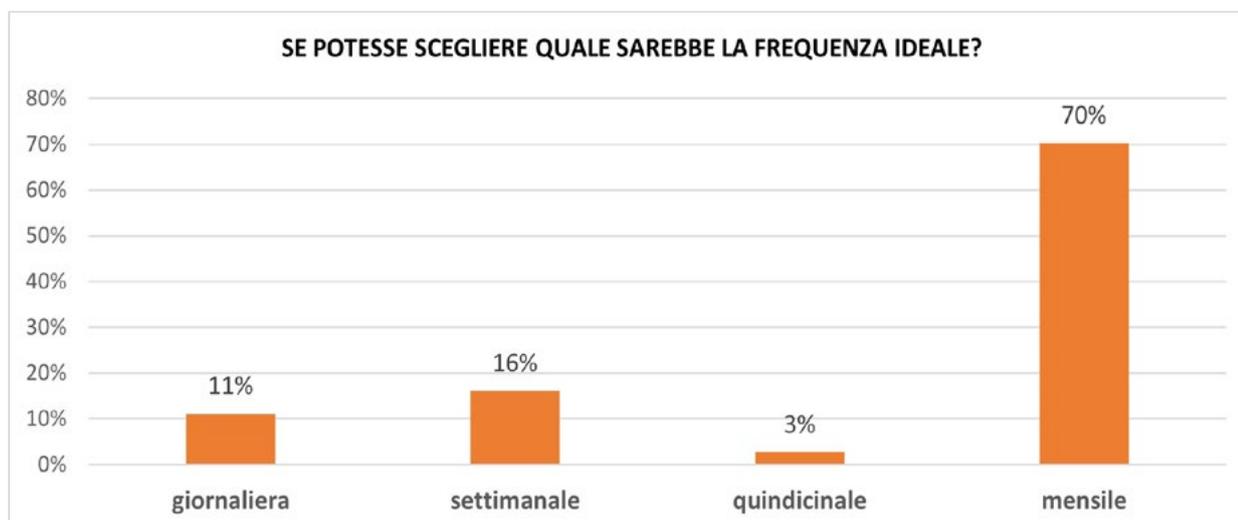


Per quanto riguarda la frequenza ideale di assunzione, il 70% del campione preferisce quella mensile, il 16% quella settimanale, l'11% quella giornaliera e il 3% quella quindicinale (Fig. 20). Per quanto riguarda il grado di aderenza, dall'indagine emerge che, a prescindere dalla formulazione (flaconcino, fiale o compressa/pastiglia), la somministrazione mensile è quella che garantisce un'aderenza migliore, di grado medio o elevato in oltre il 70% del campione che assume la vitamina D in fiale o in flaconcino e nel 58% di chi l'assume in compresse o pastiglie. L'aderenza minore si è osservata per la formulazione in gocce giornaliera, dove il 41,51% del campione presentava una bassa aderenza, e per la formulazione settimanale, dove il 43,12% del campione per la formulazione in gocce e il 45,61% del campione per la formulazione in compressa presentavano una bassa aderenza (Fig. 22). Per quanto riguarda il momento ideale di assunzione, per il 44% dei pazienti sarebbe meglio in concomitanza dei pasti, per il 42,10% è indifferente e per il 13,90% del campione sarebbe meglio assumerla in maniera svincolata dai pasti (Fig. 21).

Per quanto riguarda la diversa aderenza tra i pazienti con pregresse fratture o senza fratture, il 57,14% dei pazienti con pregressa frattura e il 61,35% dei pazienti senza frattura hanno dimostrato una media aderenza al trattamento, mentre il 35,14% dei pazienti con fratture e il 34,41% di quelli senza fratture hanno dimostrato un'aderenza alta al trattamento (Fig. 23).

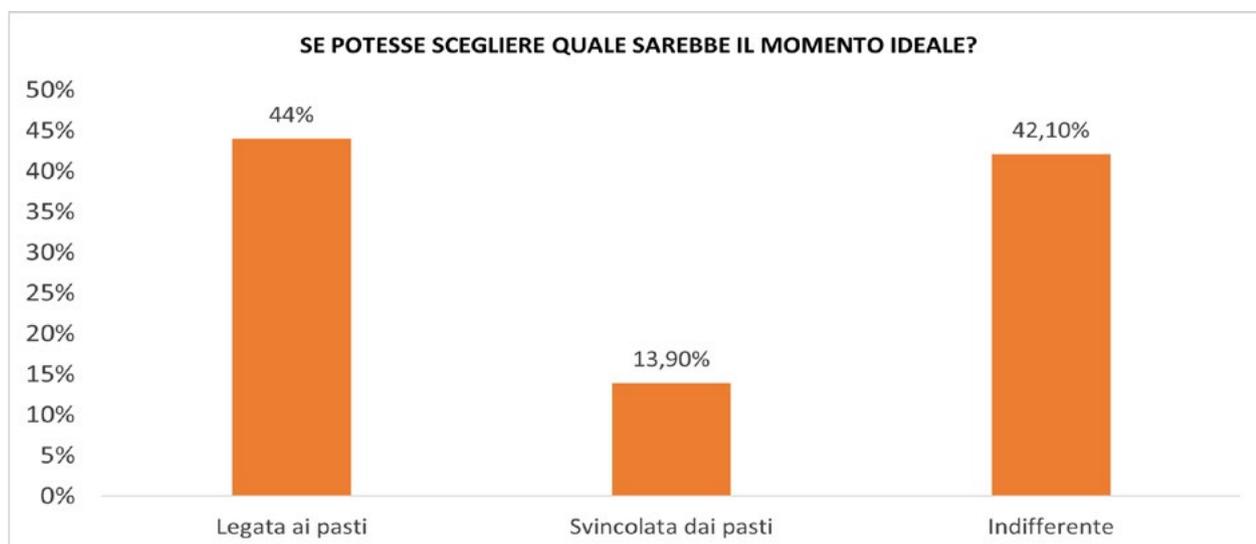
**Figura 20.**

Frequenza di somministrazione ideale.



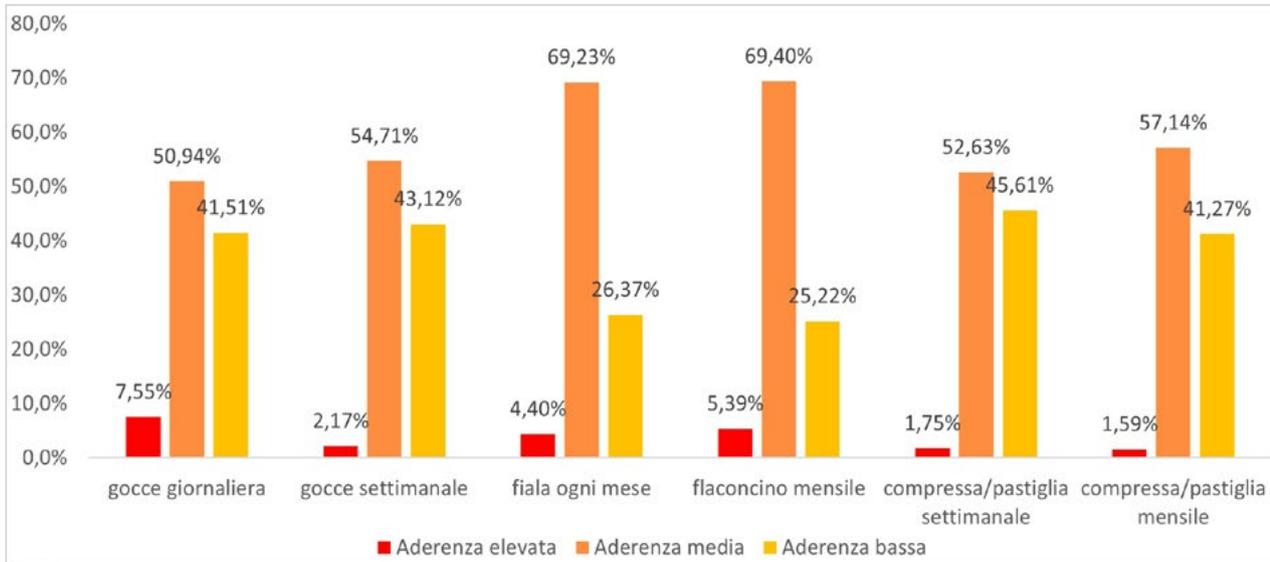
**Figura 21.**

Momento ideale di assunzione della vitamina D.

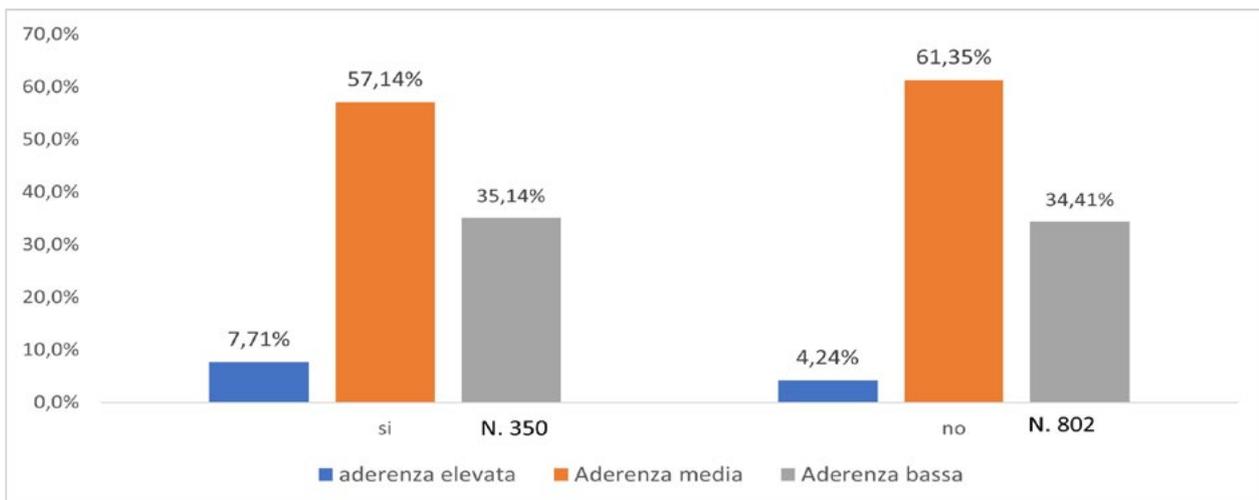


**Figura 22.**

Grado di aderenza terapeutica e formulazione di vitamina D3 assunta.

**Figura 23.**

Grado di aderenza terapeutica e fratture.



## Discussione

Il campione intervistato è risultato composto principalmente da donne, e ciò è dovuto al fatto che l'indagine è stata effettuata presso gli ambulatori dedicati alla terapia e prevenzione dell'osteoporosi, a cui afferiscono, principalmente, donne. Nonostante questo, il campione risulta, comunque, idoneo all'indagine considerando che l'osteoporosi è il principale campo di utilizzo della vitamina D ed è previsto un utilizzo mandatorio in associazione agli altri farmaci utilizzati per la prevenzione delle fratture da fragilità secondo quanto stabilito dalla nota 96<sup>10</sup>. La quasi totalità del campione, inoltre, assumeva già vitamina D in differenti formulazioni: questo dato aumenta il peso delle risposte relative al gradimento, all'aderenza e alla possibilità di cambiare formulazione in quanto i soggetti l'hanno effettivamente assunta. La prescrizione di vitamina D sembra avvenire, per lo più, secondo le indicazioni AIFA della nota 96 che prevede la determinazione dei livelli di vitamina D nei soggetti a rischio prima di avviarne la supplementazione o in chi assume farmaci per la prevenzione delle fratture<sup>10</sup>. Come atteso, vista la sede in cui è stata reclutata la popolazione in esame, la maggior parte dei pazienti, il 56%, ha avuto una diagnosi di osteoporosi, per la maggior parte da più di un anno. La maggioranza

dei pazienti assumeva la vitamina D in associazione con altri farmaci per l'osteoporosi per via orale; nella grande maggioranza dei casi questa quota è rappresentata dai bifosfonati, rimasti gli unici, oramai, ad essere somministrati per via orale <sup>11</sup>. Per quanto riguarda le cause della scarsa aderenza al trattamento con vitamina D, l'indagine evidenzia come la maggioranza degli intervistati assuma uno o più farmaci oltre a quelli dell'osteoporosi. È noto come all'aumentare del numero di farmaci assunti corrisponda una riduzione dell'aderenza e della compliance al trattamento <sup>12</sup>, ed è anche noto come nelle priorità di terapia quella per l'osteoporosi sia sempre la più bassa e tra le prime ad essere abbandonata o assunta saltuariamente <sup>8</sup>.

Un'altra delle cause della scarsa aderenza al trattamento sembra essere il sapore sgradevole della vitamina D. Considerando che la formulazione più diffusa in assoluto nel momento in cui è stata fatta l'indagine era quella liquida, il dato è probabilmente da riferirsi ad esse. Considerando l'età della popolazione, non è, invece, particolarmente elevata la quota di chi ha difficoltà a contare le gocce o ad aprire/svuotare le fiale. A prescindere dalla forma assunta al momento dell'indagine, il flaconcino sembra la formulazione ideale preferita dal campione, probabilmente per una maggiore facilità di apertura e assunzione. Considerando, però, che le formulazioni liquide tendono ad essere più spesso preferite rispetto alle pastiglie/comprese, non è irrilevante che circa il 23% del campione consideri ideale la formulazione in compressa. Per quanto riguarda la frequenza di somministrazione ideale per la supplementazione di vitamina D, il dibattito in campo scientifico è ancora aperto. In generale, per qualunque terapia, la minor frequenza di somministrazione aumenta l'aderenza alla terapia stessa <sup>12</sup> e la popolazione in studio sembra in linea con questa tendenza indicando come preferibile la dose mensile, anche se non c'è un andamento lineare nelle preferenze. La formulazione giornaliera e settimanale condividono un consenso paragonabile, mentre quella con minor preferenza è la quindicinale, forse per una più difficile identificazione della data nella quotidianità della vita reale.

Analizzando il dato di aderenza con la scala Morisky, a prescindere dalla formulazione (flaconcino, fiala o compressa/pastiglia), la somministrazione mensile è quella che garantisce un'aderenza migliore. La formulazione in compresse condivide, sostanzialmente, la medesima aderenza delle formulazioni in fiale e in flaconcino, senza, però, il problema del cattivo sapore lamentato con le formulazioni liquide. Anche per quanto riguarda la somministrazione settimanale, le gocce e le compresse condividono la medesima aderenza. Infine, ci si aspetterebbe una migliore aderenza al trattamento tra i soggetti che fanno di aver avuto una frattura in precedenza, ma in realtà non si è osservata una marcata differenza tra i pazienti fratturati e quelli senza pregresse fratture.

## Conclusioni

L'indagine evidenzia come i pazienti preferiscano la somministrazione mensile, mentre quella meno apprezzata è quella quindicinale, forse per una più difficile identificazione della data di assunzione nella quotidianità della vita reale. A prescindere dalla formulazione, la somministrazione mensile è quella che garantisce un'aderenza migliore. Le compresse mensili condividono sostanzialmente la medesima aderenza delle formulazioni liquide (fiala/flaconcino), senza, però, il problema del cattivo sapore, e potrebbero perciò essere una valida soluzione nella supplementazione delle pazienti osteoporotiche.

## Bibliografia

- 1 Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):142-146.
- 2 Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005;294(18):2336-2341.
- 3 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
- 4 Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, Fielding RA, Dawson-Hughes B. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol.* 2010;41(2-3):137-142.

- <sup>5</sup> Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):305-312.
- <sup>6</sup> Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res.* 2009;24(5):935-942.
- <sup>7</sup> Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G E-H, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1151-1154.
- <sup>8</sup> Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging.* 2007;24(1):37-55.
- <sup>9</sup> Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
- <sup>10</sup> <https://www.aifa.gov.it/nota-96>
- <sup>11</sup> <https://www.nof.org/patients/treatment/medicationadherence/>
- <sup>12</sup> Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernandez-Lazaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-Garcia A, Moreno Racionero F, Córdova A, Miron-Canelo JA. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):132.

© Copyright by Pacini Editore Srl



L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>