



Amedeo Lucente

Oculista Libero Professionista

Olio di Karitè: possibile utilizzo in oftalmologia

Abstract: L'introduzione degli analoghi delle prostaglandine ha avuto un impatto molto determinante nella terapia del glaucoma paragonabile a quello dei beta-bloccanti negli anni Settanta. Le meta-analisi hanno dimostrato che questi colliri sono più efficaci oltre che dei beta-bloccanti anche degli inibitori dell'anidrasi carbonica e degli agonisti alfa-adrenergici nel trattamento del glaucoma ad angolo aperto. Questo breve studio osservazionale intende porre l'attenzione sull'efficacia dell'uso cutaneo dell'olio di Karitè al 99% nel limitare gli effetti collaterali di questi efficaci farmaci, migliorando in particolar modo l'aspetto cutaneo e congiuntivale con aumento della compliance alla terapia da parte dei pazienti.

Keywords and abbreviations: CAGR Compound ed Average Growth Rate, IUCN International Union for Conservation of Nature, PG ProstaGlandine.

Introduzione

L'albero del Karitè o albero del burro (*Vitellaria paradoxa*) cresce nelle savane, dall'Africa orientale all'area del fiume Nilo, dove può prevalere la varietà *Vitellaria nilotica*. È una pianta della famiglia delle Sapotacee diffusa in Africa, in special modo nel Benin, Burkina Faso, Camerun, Ciad, Repubblica Democratica del Congo, Costa d'Avorio, Etiopia, Ghana, Guinea, Mali, Niger, Nigeria, Senegal, Sudan, Sudan del Sud, Togo e Uganda (Fig. 1).

L'albero di Karitè può raggiungere un'altezza di 10/15 metri; il suo tronco alla base arriva, dopo alcuni anni, anche ad un metro di diametro. La corteccia si è adattata a proteggerlo dalle alte temperature della savana. I rami sono corti e robusti con foglie a ciuffi allungate e lunghi piccioli, mediamente di 5/15 cm (Fig. 2).

La fioritura avviene tra dicembre e marzo con

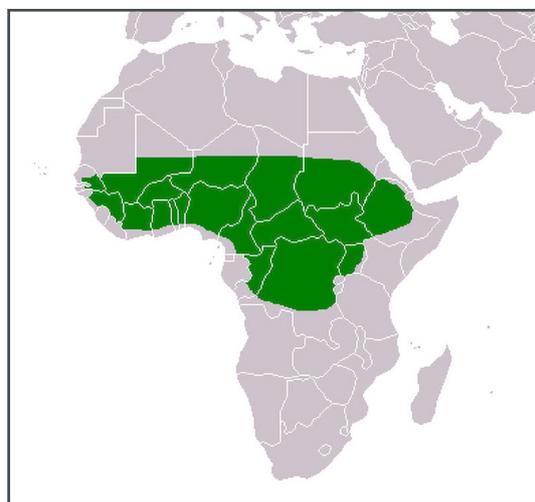


Figura 1 - Area di distribuzione e crescita dell'albero di Karitè in Africa.

fiori verdi e gialli molto profumati. Dai semi, simili a noci, si ricava il burro di Karitè delle stesse sfumature dei fiori, giallo-verde, di sapore dolciastro (Fig. 3, Fig. 4) [1→3].

La produzione media per una singola pianta



Figura 2 - Albero di Karité adulto.

varia tra i 10 e i 20 kg; la produzione inizia dal quindicesimo anno di vita e può arrivare a 80 chilogrammi di noci fresche.

Il burro di Karité è stato nel tempo variamente utilizzato. Principalmente in ambito cosmetico e culinario, inizialmente, prima che le sue qualità fossero appieno apprezzate, veniva mescolato al terreno al posto della calce per rivestire i muri delle case.

L'albero di Karité, chiamato dalle popolazioni locali anche "albero della giovinezza", è stato utilizzato per ricavare dai suoi frutti balsami per massaggi e rimedi medicamentosi protettivi per la pelle contro gli agenti atmosferici [1→4].

La IUCN, International Union for Conservation of Nature, nota anche come Red List or Red Data Book, Lista rossa dell'Unione Internazionale per la Conservazione della Natura istituita nel 1964, che rappresenta il più ampio database di informazioni sullo stato di conservazione delle specie animali e vegetali di tutto il globo terrestre, ha incluso l'albero di Karité tra le specie a rischio e vulnerabili per il loro eccessivo sfruttamento a finalità economiche.

In dermatologia il burro di Karité per le sue proprietà è stato infatti da molto tempo utilizzato



Figura 3 - Semi essiccati dell'albero di Karité, impropriamente chiamati noci.



Figura 4 - Burro e frutto dell'albero di Karité.

diffusamente [1→4].

Ha un altissimo contenuto in sostanze insaponificabili (dal 12% al 18%), indispensabili e fondamentali per il miglioramento della tonicità e la naturale elasticità della pelle. In presenza di alcali tali sostanze non si idrolizzano, contrariamente ai grassi che si scindono in alcole e acido (o nel sapone) corrispondenti. È composto prevalentemente da trigliceridi con la distribuzione tipica di acidi grassi (Tab. 1).

Da studi recenti si è rilevato che tali sostanze insaponificabili intervengono nel processo fisiologico di produzione dei fibroblasti e dell'elastina, importanti per mantenere la pelle elastica. Il burro di Karité possiede anche una buona capacità

TABELLA 1	
Acido grasso	Concentrazione (%)
Acido laurico	0-1,5
Acido miristico	0-0,3
Acido palmitico	3,2-12,1
Acido stearico	22,5-50,2
Acido oleico	39,3-68,0
Acido vaccenico	0-0,59
Acido linoleico	4,5-8,4
Acido α -linolenico	0-1,6
Acido arachico	0-3,5
Acido gadoleico	0-0,39
Acido beenico	0-0,15
Acido lignocericico	0-0,11

(Fonte: Lipp e al., 1998, Di Vincenzo e al., 2005, Ferris e al., 2001, Sawadogo e al. (Gunstone), 1986., Maranz e al., 2004, Alander e al. 2002).

filtrante nei confronti dei raggi ultravioletti. Ricchissimo anche di vitamine A, B, E ed F, può essere di aiuto nella secchezza cutanea e alle varie situazioni patologiche ad essa collegate [1→4]. Inoltre ha dimostrato di prevenire la formazione di smagliature frequenti in gravidanza e durante l'allattamento: ha in definitiva una funzione anti-aging. Dopo l'uso prolungato del burro di Karité si è notato inoltre una riattivazione della circolazione sanguigna nei capillari, rendendolo adatto in caso di "couperose". Infine, per il suo elevato grado di assorbimento cutaneo, può essere spalmato sulla pelle senza lasciare l'effetto "unto" così antiestetico e poco gradito.

Prostaglandine e prostanoidi

L'elevata pressione intraoculare (IOP) è, com'è noto, il più importante dei fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma cronico ad angolo aperto [5].

La neuropatia ottica progressiva glaucomatosa può essere favorita da numerosi altri fattori; trova tuttavia nella riduzione della tensione endoculare il suo cardine, il più efficace rimedio, il più importante supporto terapeutico [5].

Nella tabella 2 è presente l'elenco di tutti i farmaci topici utilizzati attualmente nell'ipertensione oculare e nel glaucoma (Tab. 2).

L'uso di colliri come possibile terapia antiglaucomatosa vede l'utilizzo della pilocarpina tra i primi rimedi topici.

Isolata indipendentemente nel 1874 da E. Hardy in Francia (Sur le jaborandi *Pylocarpus pinnatus*. Bull. Soc. Chim. Fr. 1875;24:497-501) e da A.W. Gerrard a Londra (The alkaloid and active principle of Jaborandi. Pharm J. 1875; 5:865), la pilocarpina è stata utilizzata per il glaucoma da più di 150 anni. Venne ottenuta inizialmente dalla pianta sudamericana del *Pilocarpus*, della famiglia delle Rutacee; è presente nell'elenco dei medicinali essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità OMS [6,7].

Le prostaglandine, studiate in oftalmologia già dai primi degli anni Ottanta, indicate con la sigla PG ProstaGlandine, prodotte naturalmente dall'organismo, derivano da un acido grasso, l'acido arachidonico, presente in diverse membrane cellulari [7→10].

Svolgono diverse e importanti attività biologiche, specialmente nei processi infiammatori [8,9].

Per azione dell'enzima lipossigenasi dall'acido arachidonico si ottengono i leucotrieni, mentre per l'azione dell'enzima cicloossigenasi si ottengono le prostaglandine.

L'origine del nome prostaglandine risale agli

TABELLA 2
AQUEOUS SUPPRESSANTS DRUGS
<i>Alpha-adrenergic agonist</i>
Apraclonidme 0.5%
Brimonidine 0.1%, 0.15%, 0.2%
<i>Beta-adrenergic antagonist</i>
Betaxolol 0.5%
Timolol 0.5%
<i>Carbonic anhydrase inhibitors (CAis)</i>
Brinzolamide 1 %
Dorzolamide hydrochloride 2%
AQUEOUS OUTFLOW DRUGS
Trabecular meshwork outflow pathway
<i>Cholinergic</i>
Carbachol 0.75%, 1.5%, 3%
Demecarium 0.125%, 0.25%
Echothiophate 0.125%
Pilocarpine 1%, 2%, 4%
<i>Rho-Kinase inhibitors</i>
Netarsudil 0.02%
Ripasudil 0.4%
<i>Nitric acid donors</i>
Latanoprostene bunod
Unconventional outflow pathway
<i>Prostaglandin analogues</i>
Bimatoprost 0.01 %, 0.03%
Latanoprost 0.005%
Tafluprost 0.0015%
Travoprost 0.04%
Unoprostone Isopropyl 0.15%
Omidene ag Isopropyl 0.002%
<i>(by: Shalini Virani and Parveen Rewri, Future Pharmacol. 2024, 4, 395–419).</i>

anni Trenta del XX secolo. Per essere state individuate in campioni di liquido seminale umano in elevata concentrazione, inizialmente si credette fossero di origine prostatica, da cui il nome [11]. Dopo qualche tempo si scoprì che erano prodotte dalle membrane delle vescicole seminali. Ne esistono molteplici tipologie e serie indicate con la sigla "PG" seguita da una lettera maiuscola dell'alfabeto a indicarne il tipo e la struttura: PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH e PGI; le PGI, conosciute anche come prostacicline, vengono spesso considerate come un gruppo a sé stante [7→11].

Gli analoghi delle prostaglandine sono entrati prepotentemente in commercio alla fine degli anni Novanta.

Utilizzati al principio come farmaci di seconda scelta nell'ipertensione oculare e nel glaucoma, presto gli analoghi delle prostaglandine hanno sostituito i beta-bloccanti topici divenendo farmaci di primo impiego nella riduzione della IOP.

Il mercato dei farmaci anti-ipertensivi oculari

La forza commerciale e la preferenza terapeutica per gli analoghi delle prostaglandine sono dovute alla loro migliore efficacia, ai ridotti effetti collaterali sistemici e, non per ultimo, alla migliore compliance per l'utilizzo in mono somministrazione giornaliera [11,14].

Il mercato oftalmico in Italia, secondo dati pubblicati nel 2022 dal Sole 24 Ore, ha registrato un fatturato di 731 milioni di euro nel 2021, di cui 553 milioni nel canale retail (76%) e i restanti 178 milioni (24%) nel canale ospedaliero. Di questi ultimi, il 92% è in Classe H, cioè farmaci prescrivibili soltanto nei nosocomi. Il Sole 24 Ore riporta dati pubblicati da IQVIA, leader globale di analisi avanzate, soluzioni tecnologiche e servizi di ricerca clinica per l'industria delle scienze della vita (dati ricavati da Il Sole 24Ore-Sanità24, del 03/05/2022). Secondo IQVIA (nata

dalla fusione di Quintiles e IMS Health nel 2016, la più grande multinazionale attiva nei servizi alle case farmaceutiche) nel 2021 il 96,2% dei prodotti retail è stato venduto in farmacia, con una performance positiva pari al +3% rispetto all'anno precedente; 2,6% è stato dispensato in parafarmacia e 1,2% dalla GDO, grande distribuzione organizzata.

Complessivamente il mercato dei prodotti oftalmici è cresciuto del 3,3% rispetto al 2020.

Sempre secondo il Sole 24 Ore per l'oftalmologia nel mercato retail le lacrime artificiali fanno la parte del leone con 132,7 milioni di euro di fatturato, seguito dagli integratori con 57,2 milioni.

Tra i prodotti etici, medicinali che possono essere acquistati o venduti solo in presenza di

una ricetta medica, i farmaci per il glaucoma sono quelli a fatturare di più con 142,9 milioni di ricavi, seguiti dagli anti-infiammatori e gli anti-infettivi a 105,1 milioni, gli anti-allergici a 37,3 milioni e i prodotti per l'igiene oculare a 29 milioni di euro.

Infine, il citato report precisa che la prescrizione di prodotti oftalmici è effettuata in grande maggioranza dai medici specialisti (94%), mentre i medici generici ne prescrivono 1,5% e i pediatri 3,3%.

La dimensione globale del mercato per il glaucoma è stata stimata a 8,03 miliardi di dollari nel 2022 e si prevede un tasso di crescita annuale composto, il cosiddetto CAGR Compounded Average Growth Rate, del 4,61% dal 2023 al 2030 (Fig. 5, Fig. 6).

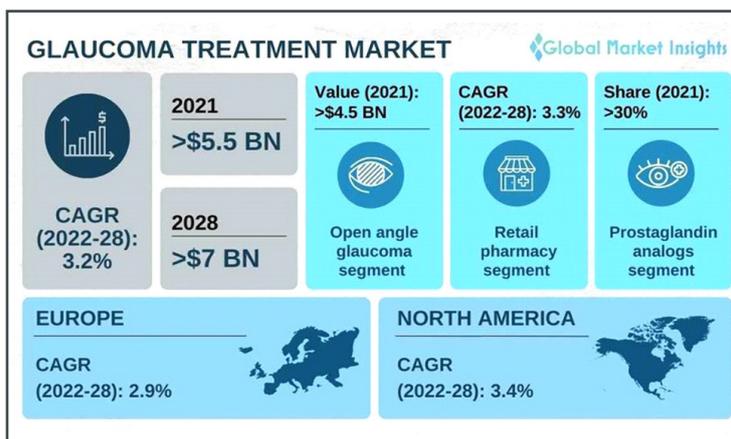


Figura 5 - Glaucoma Treatment Market (by <https://www.gminsights.com>).

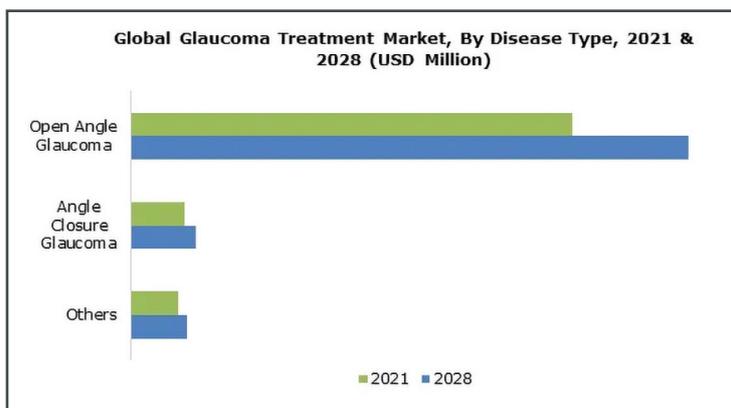


Figura 6 - Global Glaucoma Treatment Market, By Disease Type, 2021 & 2028 (USD Million) (by <https://www.gminsights.com>).

Alcuni dei principali fattori che influenzano tale espansione sono la crescente incidenza del glaucoma. Secondo il National Glaucoma Research nel 2022 il glaucoma ad angolo aperto, il più diffuso tipo di questa patologia, ha colpito 2,7 milioni di persone negli Stati Uniti di età pari o superiore a 40 anni (Fig. 7).

Attualmente il glaucoma interessa 80 milioni di persone in tutto il mondo e si prevede un aumento oltre i 110 milioni entro il 2040.

Gli analoghi delle prostaglandine coprono una percentuale di vendite del 32,8%, la più alta tra tutti i colliri attualmente disponibili per la IOP.

In Europa la prevalenza del glaucoma è quasi del 2,5%, e in Italia si stima che 550.000 individui abbiano ricevuto una diagnosi di glaucoma, con tassi di prevalenza del 2,51% per il glaucoma

primario ad angolo aperto e dello 0,97% per il glaucoma primario ad angolo chiuso [11,12].

L'analisi delle caratteristiche dei pazienti ha rivelato un'età media di 66 anni; il 60% dei pazienti è di sesso femminile. Questi dati sono in linea con altri studi del mondo reale che riportano gli stessi dati [11,12]. Le comorbilità più frequenti in questi pazienti sono l'ipertensione e la dislipidemia (20%-30%); in particolare ipertensione sistemica (53,2%) e iperlipidemia (26,2%) [11,12,19].

Questi dati privilegiano la terapia verso gli analoghi delle prostaglandine da parte degli oftalmologi nella cura dell'ipertensione oculare e per il glaucoma anche con l'intento di evitare probabili interazioni farmacologiche sistemiche che, in pazienti non più giovani con più farmaci nel loro piano terapeutico, possono essere frequenti e oltremodo problematici [13,14,19].

Prostaglandine e possibili effetti collaterali

L'introduzione degli analoghi della prostaglandine ha avuto un impatto così determinante nella terapia del glaucoma paragonabile solo a quello dei beta-bloccanti negli anni Settanta.

Le meta-analisi hanno dimostrato che le prostaglandine sono più efficaci dei beta-bloccanti, degli inibitori dell'anidrasi carbonica e degli agonisti alfa-adrenergici nel trattamento del glaucoma ad angolo aperto.

Negli studi clinici, latanoprost, travoprost e tafluprost hanno un'efficacia nel ridurre la IOP dal 25% al 32%, il bimatoprost tra il 27% al 33% [10]. Tra gli effetti indesiderati degli analoghi delle prostaglandine si riscontrano l'iperemia congiuntivale, la sensazione di corpo estraneo, l'aumento del numero e della lunghezza delle

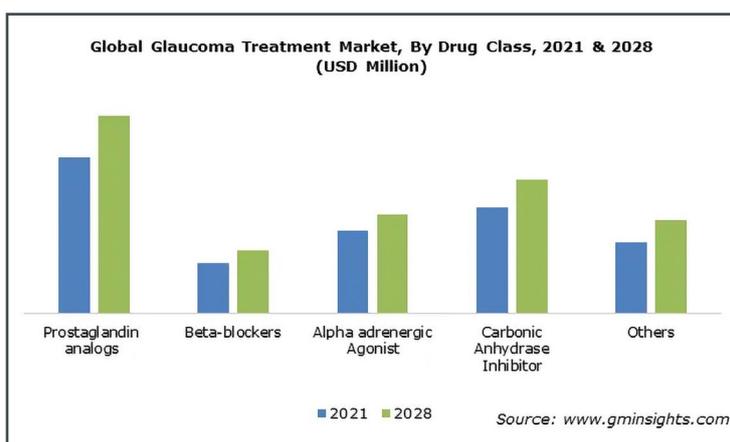


Figura 7 - Global Glaucoma Treatment Market, By Drug Class, 2021 & 2028 (USD Million) (by <https://www.gminsights.com>).

ciglia, i cambiamenti nella pigmentazione dell'iride, delle ciglia e della cute periorbitaria [15]. La maggior parte degli effetti collaterali che si osservano con l'applicazione topica di PG sono in effetti localizzati al bulbo oculare e alla cute periorbitaria.

L'iperemia congiuntivale è un effetto collaterale abbastanza comune anche se l'incidenza è molto diversa tra i diversi farmaci (5-15% con latanoprost, 35-50% con travoprost) [15].

L'iperemia della congiuntiva causa generalmente disturbi lievi e transitori e raramente ha determinato la sospensione del farmaco. L'irritazione oculare può verificarsi in fino al 15% dei pazienti; la più alta incidenza si ha con bimatoprost; una sensazione di bruciore e secchezza oculare sono riportati con una incidenza dell'8% [16].

Uveite ed edema maculare cistoide sono eventi rari ma gravi che si verificano negli occhi sensibili e predisposti a causa di altre condizioni come la retinopatia diabetica e dopo chirurgia della cataratta complicata [17].

Gli effetti collaterali più insoliti osservati con PG sono aumento della pigmentazione dell'iride, della cute palpebrale e ispessimento delle ciglia. Il cambiamento di colore della cute palpebrale ha un'incidenza del 1,5-2,9%; purtuttavia è molto fastidiosa per il paziente e può causare poca

compliance alla terapia. L'iscurimento e l'ispesimento delle ciglia ha un'un'ampia variazione nell'incidenza: travoprost 0,7-76%, bimatoprost 3-36%, latanoprost 0-25%. Entrambi questi effetti collaterali sono reversibili dopo la cessazione delle PG [18,19].

L'effetto collaterale più grave di questa classe è l'oscuramento dell'iride in quanto è irreversibile. La preoccupazione iniziale che è stata sollevata riguardava la possibilità che la proliferazione cellulare potesse favorire condizioni pre-cancerose o una melanogenesi eccessiva.

Esperienza clinica e conclusioni

Da qualche anno uso con successo l'olio di Karité al 99% per la cute palpebrale in mono somministrazione la sera verificando un'attenuazione dei fastidi cutanei ed oculari provocati dalle prostaglandine e prostanoidi in colliri.

La cute si sbianca molto bene, il bordo palpebrale ritorna nel tempo pressoché normale, il margine inter-palpebrale diventa meno iperemico e molti fastidi soggettivi rientrano.

In questo studio sono stati reclutati 15 pazienti che dovevano iniziare la terapia con gli analoghi delle prostaglandine (tre pazienti sono presenti a fine articolo).

I pazienti hanno acconsentito allo studio firmando la normativa sulla privacy a tutela del loro anonimato. I casi sono stati largamente documentati con fotografia del viso mantenendo modalità di esecuzione fotografica univoche per tutti: stessa distanza, illuminazione, postazione di scatto, identico smartphone sia nel pre-trattamento che nei controlli.

Dopo i primi 30 giorni si sono già avuti risultati accettabili, obbiettivabili all'ispezione con lampada a fessura, senza alterazioni dei test di Schirmer e del BUT. Il riscontro dei pazienti ai controlli è stato del tutto positivo. Sono state programmate visite a 15, 30, 45, 60, 75,

90, 120 fino a 210 giorni. Non si sono verificati effetti collaterali dovuti all'olio di Karité. Solo una paziente ha lasciato lo studio per presunte soggettive intolleranze cutanee, peraltro non riscontrate obbiettivamente.

Anche se il frutto dell'albero di Karité è noto ed utilizzato da anni dalla farmacopea cosmetica, un'indicazione in oftalmologia, a mia conoscenza, non è stata finora chiaramente evidenziata. Dal riscontro fatto ormai in molti anni su numerosi pazienti glaucomatosi in trattamento con prostaglandine e prostanoidi, l'esperienza acquisita con l'utilizzo dell'olio di Karité al 99% è, a mio avviso, del tutto positiva e soddisfacente. Non pochi pazienti con l'aggiunta di tale trattamento palpebrale hanno migliorato la loro tolleranza e la compliance alla terapia prescritta.

L'iperemia congiuntivale trae particolare beneficio dalla terapia transdermica con l'olio di Karité se il prodotto viene ben disteso sulle palpebre e, con un cotton fioc, anche tra le ciglia accuratamente. Inoltre, anche se non era l'obbiettivo dello studio, è stato riscontrato un miglioramento delle rughe cutanee nella zona periorbitaria, sulla cute periorbitaria e glabellare, le cosiddette zampe di gallina, con viva soddisfazione delle pazienti di sesso femminile, la maggioranza nello studio.

L'utilizzo dell'olio di Karité, una volta confermata con altri studi ed osservazioni la sua positiva azione lenitiva, potrebbe essere utilizzato con diverse modalità, anche combinate:

- a) *Come unguento aggiuntivo sulla cute peri-palpebrale, preferibilmente la sera prima di andare a letto, come in questo studio;*
- b) *Nelle salviette monouso per il contorno occhio;*
- c) *Come spray oculare da somministrare a poca distanza ad occhi chiusi;*

- d) *Come componente e/o eccipiente nelle lacrime artificiali;*
- e) *Come eccipiente, se compatibile, nei colliri a base di prostaglandine e prostanoidi e, in genere, nei colliri anti-ipertensivi oculari.*

Il possibile utilizzo dell'olio di Karité al 99% in oftalmologia è sicuramente ulteriormente da studiare dal punto di vista clinico, chimico e farmacologico.

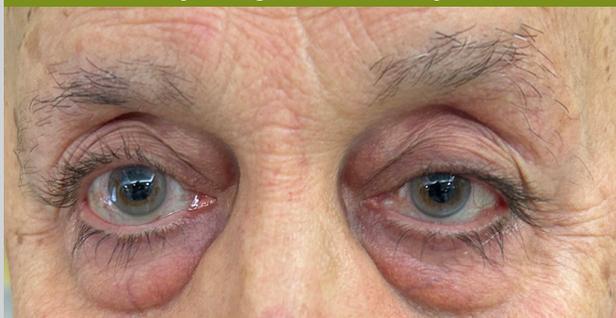
Appare tuttavia da questi dati evidente e del

tutto suggestivo il suo possibile utilizzo con positivi risconti per aumentare la tolleranza dei colliri a base di prostaglandine e prostanoidi, ormai diventati farmaci di prima scelta e di largo impiego nel glaucoma e nell'ipertensione oculare in genere.

La concentrazione al 99% della soluzione utilizzata in questo studio senza altri eccipienti aumenta l'interesse verso questo prodotto naturale e ne esalta le proprietà lenitive e trofiche per la cute.

PAZIENTE 1

Situazione dopo 15 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 15 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 30 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 30 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 75 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 75 giorni - Occhi chiusi



Situazione iniziale - Occhi aperti



PAZIENTE 2

Situazione dopo 15 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 15 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 30 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 30 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 65 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 65 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 120 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 120 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 210 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 210 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 260 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 260 giorni - Occhi chiusi



Situazione iniziale - Occhi aperti



PAZIENTE 3

Situazione dopo 15 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 15 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 45 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 45 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 90 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 90 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 210 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 210 giorni - Occhi chiusi



REFERENCES

1. J. B. Hall. *Vitellaria paradoxa: a monograph*, Bangor, School of Agricultural and Forest Sciences, University of Wales, 1996.
2. Okullo J.B. et al. 1997. Completed data collection forms for woody plants of Uganda.
3. Oldfield S.; Lusty C. and MacKinven, A. (compilers). 1998. *The World List of Threatened Trees*. World Conservation Press, Cambridge, UK.
4. Pennington T.D. 1991. *The Genera of Sapotaceae*. Royal Botanic Gardens, Kew and New York Botanical Garden.
5. Doreen Schmidl; Leopold Schmetterer; Gerhard Garhöfer, and Alina Popa-Cherecheanu. *Pharmacotherapy of Glaucoma*. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015 Mar 1; 31(2): 63–77.
6. David J. Schedler. *Drug Discovery: A History*. John Wiley and Sons, Ltd. 2005. p.472. ISBN:0-471-89980.
7. Rosin A. *Pilocarpine. A miotic of choice in the treatment of glaucoma has passed 110 years of use*. *Oftalmologia (in Romanian)*. 1991. 35 (1): 53–55.
8. Bergstrom S.; Samuelsson B. *Prostaglandins*, "Annual Review of Biochemistry", 1965, 34, pp. 101-08.
9. Loll P.J.; Picot D.; Garavito R.M. *The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1*, "Nature (Structural Biology)", 1995, 2, pp. 637-43.
10. Camras, C.B.; Bitó, L.Z.; Eakins, K.E. *Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (Aotus trivirgatus) eyes by topically applied prostaglandin F_{2a}*. 1977. *Vis. Sci*. 16, 1125–1134.
11. Allison, K.; Patel, D.; Alabi, O. *Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future*. *Cureus* 2020, 12, e11686.
12. Costagliola, C.; Sbordone, M.; Gandolfi, S.; Cesari, L.; Furneri, G.; Fea, A.M. *Minimally Invasive Surgery in Mild-to-Moderate Glaucoma Patients in Italy: Is It Time to Change?* *Clin. Ophthalmol*. 2020, 14, 2639–2655.
13. Huber, M.; Kölzsch, M.; Stahlmann, R.; Hofmann, W.; Bolbrinker, J.; Dräger, D.; Kreutz, R. *Ophthalmic Drugs as Part of Polypharmacy in Nursing Home Residents with Glaucoma*. *Drugs Aging*. 2012, 30, 31–38.
14. Robin, A.L.; Muir, K.W. *Medication adherence in patients with ocular hypertension or glaucoma*. *Expert Rev. Ophthalmol*. 2019, 14, 199–210.
15. Feldman, R.M. *Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension*. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2003, 19, 23–35.
16. Sherwood, M., Brandt, J. *Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twicedaily in patients with elevated intraocular pressure*. *Survey of Ophthalmology*. 2001, 45, S361–S368.
17. Wand, M., Shields, M.B.M. *Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids*. *American Journal of Ophthalmology*. 2002, 133, 393–397.
18. Stjernschantz, J.W., Albert, D.M., Hu, D.N., Drago, F., Wistrand, P.J. *Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation*. *Survey of Ophthalmology*. 2002, 47, S162–S175.
19. Perrone, V., Formica D., Piergentili B., Rossetti L. and Degli Esposti L. *Real-World Analysis on the Characteristics, Therapeutic Paths and Economic Burden for Patients Treated for Glaucoma in Italy*. *Healthcare* 2023, 11, 635.