

L'olio di olivello spinoso attenua l'osmolarità del film lacrimale e i sintomi in soggetti con secchezza oculare.

Petra S. Larmo,⁵ Riikka L. Järvinen,^{5*} Niko L. Setälä,⁶ Baoru Yang,⁵ Matti H. Viitanen,⁷ Janne R. K. Engblom,⁸ Raija L. Tahvonen,⁹ and Heikki P. Kallio⁵

⁵Department of Biochemistry and Food Chemistry and ⁶Department of Ophthalmology, University of Turku, Turku 20014, Finland

⁷Turku City Hospital, Turku 20700, Finland ⁸Turku School of Economics, University of Turku, Turku 20014, Finland; and ⁹MTT Agrifood Research Finland/BEL, Jokioinen 31600, Finland

Sommario

La secchezza oculare è una condizione comune che può gravemente danneggiare la qualità della vita. Il nostro obiettivo è quello di scoprire se l'olio di olivello spinoso (SB), contenente acidi grassi (n-3) e (n-6) e antiossidanti, influenza la secchezza oculare. In questo trial parallelo in doppio cieco, casuale, veniva fatto consumare a donne e uomini dai 20 ai 75 anni con sintomi di secchezza oculare, 2 gr/die di olio SB o olio di placebo per tre mesi durante il periodo invernale. Sono stati selezionati 100 partecipanti di cui 86 hanno completato lo studio. Sono stati eseguiti test clinici sulla secchezza oculare e sono stati registrati follow-up dei sintomi da parte dei pazienti. L'iperosmolarità del film lacrimale è un fattore chiave nella secchezza oculare. C'è stato un generale aumento nell'osmolarità dall'inizio alla fine del trattamento. L'aumento dell'osmolarità era significativamente minore nel gruppo trattato con olio di olivello spinoso (SB) rispetto al gruppo placebo, sia quando venivano presi in considerazione tutti i partecipanti (ITT, $P = 0,04$), sia quando venivano inclusi solamente i partecipanti che utilizzavano il prodotto per almeno l'80% dei giorni di trattamento (PP, $P = 0,02$). Intensità massime di rossore e bruciore tendevano ad essere più basse nel gruppo SB rispetto al gruppo placebo. Nei partecipanti totali (ITT) la differenza tra i 2 gruppi è statisticamente significativa per il rossore ($P=0,04$) ma non significativa per il bruciore ($P=0,05$). Nei partecipanti che hanno seguito il protocollo per almeno l'80% dei giorni di trattamento (PP) la differenza tra i 2 gruppi era statisticamente significativa per il bruciore ($P=0,04$) ma non per il rossore ($P=0,11$). In conclusione, l'olio di olivello spinoso attenua l'aumento dell'osmolarità del film lacrimale durante la stagione fredda e incide positivamente sui sintomi della secchezza oculare.

Introduzione

La secchezza oculare può causare gravi disagi e compromettere fortemente la qualità della vita. A seconda della popolazione e in base alla definizione è stato riportata un'incidenza da valori <1% fino al 30% nelle persone dai 50 anni in su. La secchezza oculare può essere causata da molti fattori interconnessi, che rendono impegnativa la definizione, la diagnosi e il trattamento. La definizione di secchezza oculare secondo il Dry Eye workshop del 2007 enfatizza gli aspetti d'infiammazione e aumentata osmolarità del film lacrimale come un aspetto comune nelle differenti forme di secchezza oculare.

I due tipi principali di secchezza oculare, sebbene a volte difficili da distinguere chiaramente, sono la secchezza oculare con deficienza acquosa e secchezza oculare evaporativa. Nella forma con deficienza acquosa, la secrezione lacrimale è ridotta, portando all'iperosmolarità lacrimale e all'attivazione di vie infiammatorie. Nella secchezza oculare evaporativa, la secrezione lacrimale è normale, ma l'evaporazione dell'acqua dalla superficie oculare è aumentata. La causa più comune della secchezza oculare evaporativa è la disfunzione della ghiandola di meibonio associata con uno scarso strato lipidico del film lacrimale che non è abbastanza stabile da prevenire la perdita d'acqua. L'iperosmolarità risultante da entrambi i due meccanismi può danneggiare l'epitelio della superficie oculare attivando l'infiammazione tramite la proteina chinasi attivata da mitogeni e le cascate del segnale del fattore kB nucleare. Il danno all'epitelio e la morte cellulare interrompono ulteriormente

le normali funzioni dell'occhio, portando ad un circolo vizioso. I fattori di rischio per la secchezza oculare includono, tra gli altri, età avanzata, genere femminile, l'uso delle lenti a contatto.

Le lacrime artificiali sono il comune trattamento della secchezza oculare. Sebbene queste allevino i sintomi, probabilmente non colpiscono i fattori scatenanti o l'infiammazione che accompagna la secchezza oculare. I farmaci antinfiammatori colpiscono l'infiammazione ma non sono tutti adatti per essere usati a lungo termine e possono verificarsi effetti collaterali.

Studi più recenti suggeriscono gli effetti positivi sulla secchezza oculare di acidi grassi (n-3), di una combinazione di acido (n-6) linoleico [18:2(n-6)] e acido γ -linoleico [18:3(n-6)], e degli antiossidanti. I meccanismi suggeriti per questi effetti includono attenuazione dell'infiammazione, effetti sulla secrezione lacrimale, e prevenzione del danno ossidativo. La supplementazione della dieta con acidi grassi (n-6) potrebbe aumentare il livello di acido diomo γ -linoleico, che è un precursore degli eicosanoidi antinfiammatori.

L'olivello spinoso (*Hippophae rhamnoides*) (SB) viene usato nella medicina tradizionale asiatica da secoli e le sue bacche sono incluse nella farmacopea cinese. L'olio di olivello spinoso (SB) è ricco in antiossidanti lipofili e l'olio contenuto nei suoi semi contiene in particolar modo elevate proporzioni di acidi grassi (n-3) ed (n-6). Gli effetti positivi dell'olio di SB sulla pelle e sulle mucose sono stati riportati così come effetti anti-aterogeni e effetti di inibizione sull'aggregazione piastrinica. Il nostro obiettivo è stato studiare se il consumo di olio di olivello spinoso può avere effetti sulla secchezza oculare. Sono stati studiati gli effetti sia dalle risposte cliniche oggettive che dai sintomi soggettivi provati dai partecipanti.

Partecipanti e metodi

Progetto dello studio e partecipanti. Lo studio è stato eseguito all'Università e all'ospedale di Turku (Finlandia). I partecipanti hanno dato per iscritto il consenso informato alle procedure dello studio, che sono state approvate dal comitato etico dell'ospedale distrettuale del sud-ovest della Finlandia. I partecipanti avevano da 25 a 75 anni e sono stati selezionati per lo studio attraverso annunci su internet, giornali locali e bollettini attorno alla città di Turku. Un totale di 100 volontari (52 trattati con olio di olivello spinoso e 48 con placebo) sono stati casualmente selezionati per questo trial parallelo in doppio cieco. 86 partecipanti (n=45 del gruppo SB e n=41 del gruppo placebo) hanno completato lo studio. I fattori di categorizzazione nella randomizzazione erano età, sesso, e se portavano lenti a contatto. Il criterio di inclusione era il fatto che gli stessi partecipanti avessero riportato sintomi di secchezza oculare. I criteri di esclusione erano gravi malattie, gravidanza o allattamento, fumo e uso regolare di forti farmaci anticolinergici.

I partecipanti di entrambi i gruppi erano molto simili (**tabella 1**).

Il 63% delle donne nel gruppo SB (quello trattato con olio di olivello) e il 64% del gruppo placebo avevano sotto i 51 anni di età, che è l'età media della menopausa tra le donne finlandesi. Questo suggerisce che gli effetti della menopausa e della terapia ormonale menopausale sulla secchezza oculare erano simili in entrambi i gruppi. Le percentuali dei partecipanti per cui la secchezza oculare influiva negativamente sulla qualità della vita erano 84 % nel gruppo trattato con olio di olivello (gruppo SB) e 83% nel gruppo placebo.

Prodotti di studio. Durante i 3 mesi del periodo di trattamento, i partecipanti consumavano 2 gr/die di olio di olivello o di olio di placebo (nella forma di 2 capsule al giorno con i pasti). Entrambe le capsule avevano identici gusci di gelatina opaca. Durante il trial, i partecipanti, il personale che effettuava lo studio, e ricercatori non conoscevano chi stava assumendo le capsule di olio SB. Per studiare il successo dell'esperimento di "blinding" (cioè i partecipanti non sapevano cosa ricevevano) ai partecipanti è stato chiesto di indovinare ad ogni visita se stavano ricevendo le capsule con olio di olivello o con placebo. I partecipanti erano stati avvisati di non usare altri supplementi di olio durante il trial.

L'olio di olivello con una composizione standard e contenente sia olio di semi che di polpa era stato prodotto dalla Aromtech Ltd (Tornio, Finlandia) usando un'estrazione supercritica con diossido di carbonio. Le capsule di placebo contenevano triacilgliceroli di acidi grassi a catena media isolati da semi di noce di cocco e palma. Gli acidi grassi a catena media assorbiti vengono preferiti poiché possono essere ossidati per produrre energia, e la loro esterificazione e distribuzione dal fegato ai tessuti è limitata. Le composizioni degli oli usati sono descritte nella **tabella 2**. Gli acidi grassi sono stati analizzati come esteri di metile usando un metodo gas cromatografico. Tocoferoli e carotenoidi sono stati analizzati usando metodi HPLC-UV/Visibile.

Monitoraggio della secchezza oculare. I sintomi di secchezza oculare dei partecipanti sono stati monitorati all'inizio dell'intervento (ottobre 2008: gruppo SB n=43, placebo n=38; novembre 2008 gruppo SB n=6, placebo n=9), al primo mese e a 3 mesi (gennaio 2009: gruppo SB n=34 e placebo n=32; febbraio 2009: gruppo SB n=11 e placebo n=11) quando la somministrazione terminava. Per verificare se i cambiamenti presunti nei sintomi della secchezza oculare durassero anche quando i partecipanti non consumano più capsule di olio, è stata prevista una verifica post-trattamento a 1 e a 2 mesi dalla fine del trattamento (marzo 2009 per molti partecipanti).

A causa della natura multifattoriale della secchezza oculare, una combinazione di test è consigliata per la diagnosi. Ad ogni visita, l'osmolarità del film lacrimale (mOsm/L) è stata misurata usando un metro di osmolarità elettrochimico (TearLab, OcuSense) utilizzando una tecnologia lab-on-chip che permette una rapida misura direttamente dall'occhio. La stabilità del film lacrimale è stata misurata come il tempo di disgregazione del film lacrimale (TBUT; secondi fino alla rottura del film lacrimale fluoresceinato) e la secrezione lacrimale è stata analizzata usando il test di Schirmer senza anestesia (lunghezza del tratto bagnato su carta Schirmer dopo 5 minuti). Ai partecipanti è stato chiesto di rispondere alla versione modificata di un questionario validato sui sintomi della secchezza oculare, OSDI modificato (mOSDI) cioè l'indice della malattia della superficie oculare. La modifica al questionario è stata la seguente: la domanda 11 dell'OSDI sui sintomi di secchezza oculare in luoghi con bassa umidità era di difficile comprensione per i partecipanti ed è stata quindi esclusa.

Durante i 3 mesi di trattamento con le capsule, i partecipanti tenevano dei registri dove annotare i loro sintomi di secchezza oculare. Ai partecipanti è stato chiesto di annotare ogni giorno se essi avessero avuto alcuni sintomi (si/no). Nel registro, i sintomi tipici della secchezza oculare sono stati elencati: irritazione, sensazione di un corpo estraneo, secchezza, granulosità, bruciore, rossore, occhi lacrimosi, visione offuscata. Ai partecipanti è stato chiesto di registrare giornalmente la gravità di ogni sintomo usando una scala da 1 a 3 con la seguente gravità 0=nessun sintomo a 3=grave. Nel registro ai partecipanti è stato chiesto anche di riportare se avessero preso la dose giornaliera di capsule, indossato lenti a contatto, o usato gocce per gli occhi o altri trattamenti per i sintomi della secchezza oculare.

Le principali misure di valutazione dello studio sono state le variazioni nell'osmolarità del film lacrimale, TBUT, test di Schirmer, e punteggi del test mOSDI. Come misura secondaria, i sintomi riportati nel registro sono stati comparati tra i gruppi.

Analisi statistica. Una stima pre-studio sulla misura del campione è stata basata sull'assunzione che alla fine del periodo di osservazione la media dei punti mOSDI dei gruppi avrebbe differito di 4 punti o più (la deviazione standard assunta è stata di 6 punti). Con una grandezza del campione di 37 partecipanti/gruppo, lo studio avrebbe la capacità di circa l'80% di rilevare differenze tra i trattamenti (test a 2 fattori, livello di significatività di 0,05). Per tollerare un tasso di partecipanti che abbandonano di circa 25%, sono stati ingaggiati un totale di 100 partecipanti.

Per i test clinici e mOSDI, le variazioni dai valori basali sono stati usati come variabili dipendenti nelle analisi statistiche. Le variabili dipendenti sono state analizzate tramite ANOVA a 2 vie con un termine di misura replicata incluso nel modello (procedura SAS MIXED). I valori basali dei test clinici e mOSDI, età, uso di lenti a contatto e sesso sono stati considerati come potenziali

covarianze nel modello. Solamente covarianze significative ($P < 0.05$) e quelle con interazioni significative con altre variabili nel modello ($P < 0.05$) sono state incluse nel modello finale [per l'osmolarità: valore basale di osmolarità, valore basale di Schirmer, età; per il test mOSDI: valore basale di mOSDI; per TBUT relativo all'occhio sinistro: valore basale di TBUT per l'occhio sinistro; valore basale di osmolarità; per TBUT relativo all'occhio destro: valore basale di TBUT per l'occhio destro e l'uso di lenti a contatto (termini con interazioni significative); per Schirmer: valore basale di Schirmer, età]. L'interazione variabile dipendente-gruppo è stata inclusa per calcolare le stime delle variabili dipendenti. I risultati sono stati approssimati per la molteplicità usando la correzione di Bonferroni. Sono state fatte anche analisi alternative senza covarianze. Inoltre sono state fatte analisi esplorative separatamente per i partecipanti che fanno uso di lenti a contatto e quelli che non le usando solamente il modello senza covarianze. Per metodi alternativi addizionali e analisi esplorative che riguardano i test clinici e mOSDI si consultino le informazioni supplementari: Partecipanti e metodi.

Per ogni sintomo individuale nel registro, è stato calcolato il rapporto giorni con sintomi: giorni senza sintomi. È stato inoltre calcolato il rapporto sintomo: giorno per i tutti i sintomi oculari (la domanda nel registro era "hai avuto sintomi agli occhi:si/no"). La somma dei sintomi è stata calcolata sommando i punti di intensità giornaliera durante il periodo di trattamento. Sono state calcolate in ogni gruppo le proporzioni dei partecipanti aventi come punteggio associato al sintomo 0, 1, 2 o 3 come loro sintomo massimo. Le differenze tra i gruppi dei sintomi massimi sono state testate usando il test Cochran-Mantel-Hanzel. Le differenze tra i gruppi di rapporto e somma dei giorni di sintomo sono state stimate con un modello ANOVA e con un'analisi di covarianza usando la procedura SAS MIXED. Età e uso di lenti a contatto sono state introdotte come covarianze nell'analisi del modello di covarianza. Inoltre, le analisi sul rapporto sintomo: giorno e sulla somma dei sintomi sono state eseguite separatamente per sottogruppi di partecipanti sopra e sotto i 45 anni d'età, e per coloro che usano e coloro che non usano lenti a contatto. Le analisi sul registro sono state eseguite da Statfinn Ltd (Turku, Finlandia). I dati sulle informazioni di contorno del registro non state comparate statisticamente tra i gruppi.

Le analisi primarie dei dati sono state fatte includendo tutti i partecipanti (ITT). I risultati presentati riguardano i partecipanti con l'intenzioni di fare il trattamento. Inoltre, sono state condotte anche analisi che includono solamente i partecipanti che hanno consumato le capsule dello studio per almeno l'80% dei giorni del periodo di osservazione (partecipanti PP). Sono stati usati i test a 2-fattori, il livello di significatività di 0.05 e la versione 9.2 del software SAS. I valori nel testo sono espressi come medie \pm deviazione standard.

Risultati

Conformità del partecipante e blinding. L'87% dei partecipanti nel gruppo trattato con olivello e l'85% nel gruppo placebo hanno completato l'intero studio incluso il periodo di controllo dopo il trattamento. Il numero di partecipanti PP era 43 nel gruppo SB e 38 nel gruppo placebo. All'inizio del periodo di trattamento quando i partecipanti non avevano consumato alcuna capsula, il 69% dei partecipanti nel gruppo SB riteneva di ricevere capsule con olio di olivello, mentre nel gruppo placebo la percentuale era del 78%. Alla visita del primo mese, il 45% del gruppo SB e il 44% del gruppo placebo ritenevano di ricevere olio di olivello. Dopo aver consumato capsule per 3 mesi e al controllo dopo la fine del trattamento, le percentuali di coloro che ritenevano di aver assunto olio di olivello erano maggiori nel gruppo SB (al terzo mese 51 vs 33 e al controllo dopo un mese dalla fine del trattamento 58 vs 30%).

Test clinici e mOSDI. Durante il trattamento l'osmolarità del film lacrimale aumentava in entrambi i gruppi. Quando le variabili dipendenti sono state approssimate per covarianze significative, l'aumento era significativamente minore nel gruppo trattato con olio di olivello (**tabella 3**, partecipanti ITT). La conclusione era la stessa per i partecipanti PP ($P = 0.02$ per il delta dalla linea

basale al terzo mese; altre comparazioni con la linea basale non differiscono tra i gruppi). Nel caso di approssimazioni senza covarianze nel modello statistico, le differenze tra i gruppi non erano significative (dato non mostrato). Variazioni nei risultati di TBUT, Schirmer e mOSDI non differiscono tra i gruppi nei partecipanti ITT o PP (tabella 3). Le analisi del sottogruppo costituito da chi porta lenti a contatto non ha prodotto risultati significanti (dato non mostrato).

Il numero dei partecipanti che hanno osmolarità del film lacrimale sopra il livello basale o il flusso TBUT/Schirmer sotto i valori diagnostici rilevabili (22, 26-28) era basso in entrambi i gruppi a dispetto del fatto che tutti i partecipanti avevano riscontrato sintomi di secchezza oculare (osmolarità basale $>316\text{mOsm/L}$: SB, $n=11$, placebo $n=19$; media TBUT <10 s: SB, $n=9$, placebo $n=21$; flusso Schirmer <5 mm/5 min: SB, $n=6$, placebo, $n=8$).

Sintomi riportati sul registro. I dati del registro dei sintomi di secchezza oculare mostravano punteggi massimi significativamente più bassi del massimo per gli occhi rossi nel gruppo SB rispetto al totale dei partecipanti (ITT). La percentuale di partecipanti che hanno riportato 3 come punteggio massimo di rossore era il 6% nel gruppo SB e 36% nel gruppo placebo ($P=0.04$, **tabella 4**). La differenza tra i gruppi non era significativa nei partecipanti PP ($P=0.11$), sebbene il trend era lo stesso. Il numero dei partecipanti PP che registravano 3 come massimo punteggio per il rossore era 2 (5%) nel gruppo SB e 14 (37%) nel gruppo placebo. Nei partecipanti ITT (tabella 4) la differenza tra i gruppi nella sensazione di bruciore non era significativa. Nei partecipanti PP, i massimi punteggi di bruciore erano significativamente più bassi nel gruppo SB. Il numero di partecipanti che registravano 3 come massimo di bruciore era 5 (12%) nel gruppo SB e 12 (32%) nel gruppo placebo ($P=0.04$). Le analisi approssimate dell'età e del portare le lenti a contatto hanno confermato le conclusioni che il massimo punteggio nel rossore e nel bruciore era più basso nel gruppo SB rispetto ai partecipanti ITT e PP, rispettivamente.

Altri sintomi individuali nei partecipanti ITT e PP non differiscono significativamente tra i gruppi (tabella 4e 2). Comunque c'era una significativa differenza nella percentuale dei giorni registrati come giorni di sintomi oculari (domanda: "hai sintomi agli occhi?: si/no", senza ulteriore specificazione dei sintomi o valutazione dell'intensità; consultare partecipanti e metodi) in chi indossava lenti a contatto nei partecipanti ITT. La percentuale dei giorni dei sintomi era $65\pm 29\%$ e $81\pm 26\%$ in coloro che portano lenti a contatto nel gruppo SB e nel gruppo placebo rispettivamente ($P=0.049$). Nei partecipanti ITT, la percentuale di giorni con sintomi nel gruppo SB ($65\pm 30\%$) non differiva dal gruppo placebo ($77\pm 27\%$; $P=0.19$).

Informazione di background del registro. I partecipanti appartenenti al gruppo SB hanno tenuto il registro per alcuni giorni di più (86 ± 18 giorni) rispetto al gruppo placebo (82 ± 20 giorni). Durante il periodo di trattamento, chi ha portato lenti a contatto nel gruppo SB le ha portate più spesso e per più tempo rispetto al gruppo placebo (percentuale media dei giorni di trattamento: 45 ± 33 giorni vs 27 ± 30 giorni; massimo ore/giorno: 14 ± 4 ore vs 11 ± 6 ore). L'uso delle gocce o altri trattamenti per i sintomi di secchezza oculare era leggermente più frequente nel gruppo placebo (percentuale media di giorni: $17\pm 30\%$ vs $19\pm 32\%$).

DISCUSSIONE

Studi precedenti di trattamenti con oli sulla secchezza oculare sono stati incentrati sulla combinazione di acido (n-6) linoleico e acido γ -linoleico o acido γ -linoleico da solo. Molti, ma non tutti, gli studi su l'acido grasso (n-6) hanno mostrato effetti positivi. Il meccanismo dell'effetto positivo è probabilmente correlato alla modulazione dell'infiammazione. Nell'uomo l'acido linoleico può essere convertito in acido γ -linoleico e inoltre in acido diomo γ -linoleico, un precursore degli eicosanoidi prostaglandine E_1 antinfiammatori e stimolanti la produzione di lacrime. La secrezione della ghiandola di meibonio, meibum, è una fonte importate di lipidi nello

strato lipidico più esterno del film lacrimale, che previene la perdita d'acqua. Sono state scoperte differenze nei lipidi del meibum tra pazienti sani e pazienti con secchezza oculare. L'acido linoleico e il γ -linoleico potrebbero cambiare le proprietà del meibum nei pazienti con disfunzione della ghiandola di meibonio, suggerendo effetti sulla composizione del meibum. La via possibile della modificazione della composizione lipidica potrebbe essere molteplice, comunque, poiché batteri della palpebra influiscono anche sulla composizione secretoria meibomiana e sulla stabilità del film lacrimale.

In uno studio di nutrizione sui ratti, una combinazione di acidi grassi a catena lunga (acido eicopentaenoico, 20:5(n-3) a acido docosaesaenoico, 22:6(n-6)) e acido γ -linoleico è risultata essere superiore nell'alleviare la secchezza oculare comparata a acidi grassi (n-6) ed (n-3) da soli. Un alto apporto di acidi grassi (n-3) è associato con una diminuzione del rischio di secchezza oculare nelle donne, mentre un alto rapporto (n-6): (n-3) nel consumo di acidi grassi è associato con un aumento del rischio. Nell'uomo gli acidi grassi (n-6) e (n-3) possono essere convertiti in acidi grassi della stessa n-famiglia in vie metaboliche che mostrano enzimi comuni. Acidi grassi a catena lunga appartenenti ad entrambe le famiglie sono substrati per eicosanoidi e altre molecole segnale, competendo per gli stessi enzimi anche in queste conversioni. Così, la quantità di acidi grassi n-6 influisce sul metabolismo degli acidi grassi n-3 e viceversa. Le molecole segnale appartenenti ad entrambe le famiglie di acidi grassi hanno proprietà anti e pro-infiammatorie ma in generale, gli effetti degli n-3 sono più antinfiammatori. Gli acidi grassi n-3 potrebbero inoltre influire sull'espressione di geni antinfiammatori.

L'unico acido grasso n-6 nel gruppo trattato con olivello spinoso (SB) era l'acido linoleico. In studi precedenti con risultati positivi, dosi di acido linoleico molte volte più alte, più basse e della stessa grandezza sono state utilizzate, ma sempre in combinazione con l'acido γ -linoleico. Il contenuto di acido α -linoleico nella dose giornaliera di olio di olivello nel gruppo trattato corrisponde al 6-9% del fabbisogno medio giornaliero di Finn. Circa la metà degli acidi grassi dell'olio di olivello del gruppo trattato sono acidi grassi monoinsaturi con 16 o 18 atomi di carbonio. Una piccola percentuale di acidi grassi monoinsaturi $\leq C18$ nella cera del meibum e esteri di sterolo e FFA è associato con una consistenza del meibum simile ad una pasta, mentre elevate percentuali di questi acidi grassi è stata trovata in pazienti con seborrea meibomiana con meibum più simile ad un fluido. Di conseguenza è possibile che non solo la PUFA nell'olio del gruppo SB ha effetti sui fattori correlati alla secchezza oculare.

L'olio del gruppo trattato giornalmente conteneva α -tocoferolo al 58-82 % del fabbisogno medio giornaliero secondo Finn. In contrasto al gruppo placebo, l'olio del gruppo SB conteneva anche γ -tocoferolo. Entrambe le forme di vitamina E hanno attività antiossidante, ma nei macrofagi e nelle cellule epiteliali il potenziale antinfiammatorio del γ -tocoferolo è più forte. Il contenuto e il tipo di carotenoidi nel gruppo trattato con olio di olivello varia. In accordo a Raffo et al., i principali carotenoidi nel gruppo trattato con olio di olivello sono β -carotene e zeaxantina, entrambi hanno attività antiossidante e molto probabilmente anche antinfiammatoria. Sulla base delle informazioni pubblicate circa le proporzioni di ogni singolo tipo di carotenoide, abbiamo stimato che giornalmente il β -carotene nello studio con olio di olivello uguaglia circa il 10% o meno dell'introito giornaliero di vitamina A di Finn. Supplementi contenenti carotenoidi e/o vitamina E in combinazione con altri antiossidanti hanno mostrato effetti positivi sulla secchezza oculare e sulla superficie oculare. Gli antiossidanti potrebbero proteggere gli occhi da danno ossidativo portando all'attivazione di cascate infiammatorie. È stato anche riportato un effetto stabilizzante sul film lacrimale.

Durante il trattamento, c'era un trend che tendeva verso più alti valori di osmolarità del film lacrimale in entrambi i gruppi. L'aumento era significativamente più basso nel gruppo SB sia nei partecipanti totali che in quelli che hanno completato lo studio. Dall'inizio alla fine del periodo di trattamento, la temperatura a Turku cadeva sostanzialmente tra i $+8,1^{\circ}\text{C}$ a Ottobre 2008 e i $-4,5^{\circ}\text{C}$ a Febbraio 2009. Durante i mesi freddi, l'umidità dell'aria era bassa sia dentro che al di fuori. L'umidità relativa bassa aumenta il tasso di evaporazione delle lacrime e i sintomi della secchezza

oculare durante i periodi in cui vengono utilizzati i sistemi di riscaldamento interni. I meccanismi alla base della secchezza oculare sono iperosmolarità delle lacrime, che è comune a diversi tipi di secchezza oculare e l'instabilità del film lacrimale. Entrambi i meccanismi possono scatenare la secchezza oculare portando all'attivazione delle cascate infiammatorie e rinforzandosi l'un l'altro. È possibile che la gran parte dei componenti menzionati sopra dell'olivello spinoso hanno giocato un ruolo nel effetto positivo rilevato attraverso diversi meccanismi.

Basandosi sui valori basali dei test clinici sulla secchezza oculare e sui punteggi mOSD, la secchezza oculare dei partecipanti non era molto grave. Ancora, larga parte dei partecipanti sentiva che la secchezza oculare influiva negativamente sulla loro qualità di vita. Poiché il criterio di inclusione era principalmente l'aver avvertito sintomi di secchezza oculare, erano rappresentati nel nostro studio differenti tipi di secchezza oculare. La definizione di occhio secco include l'aspetto di sintomi di disagio, ed è noto che l'associazione tra i sintomi e i segni clinici è scarsa. I trial di trattamenti precoci con acidi grassi hanno mostrato miglioramenti nei sintomi anche quando gli effetti sui segni clinici sono stati meno consistenti. Nel nostro studio, i risultati del registro indicavano che i sintomi massimi di bruciore (significativo nei partecipanti che hanno concluso lo studio) e rossore (significativo nei partecipanti totali) erano più lievi nel gruppo trattato con olio di olivello. Sebbene per questi sintomi i risultati non erano consistentemente significativi sia nei partecipanti che hanno concluso lo studio che i totali, il trend era sempre lo stesso. Liu et al. suggeriscono che la sensazione di bruciore è particolarmente correlata all'instabilità del film lacrimale e da picchi transienti di iperosmolarità risultanti da essa.

La percentuale dei partecipanti che riteneva di essere nel gruppo trattato con olio di olivello, dopo aver consumato le capsule per un mese, era di circa il 45% in entrambi i gruppi. In accordo con Desbiens, un pattern equilibrato pazienti che indovinano il tipo di trattamento (anche se non è equivalente a 50:50) dopo alcune dosi indica che il doppio cieco è stato ottenuto e non c'erano benefici o effetti collaterali. Il cambiamento verso un pattern di indovinamento sbilanciato indica un beneficio o un effetto collaterale. Nel nostro trial lo spostamento verso un numero di indovinanti sbilanciati si ha al terzo mese quando la differenza nella variazione di osmolarità era anche significativa tra i gruppi, indicando effetti positivi del trattamento con olio di olivello. I risultati di questo studio indicano che il consumo di olio di olivello può attenuare l'aumento dell'osmolarità del film lacrimale che avviene durante la stagione fredda. Potrebbe anche influenzare l'intensità massima dei sintomi di rossore e bruciore nei partecipanti con secchezza oculare. Chi portava lenti a contatto ha riferito meno giorni con tutti sintomi di disagio agli occhi nel gruppo trattato con olio di olivello. I partecipanti in questo trial hanno rappresentato tipi differenti di secchezza oculare derivati da vari fattori scatenanti. Inoltre gli studi futuri dovrebbero investigare gli effetti dell'olio di olivello su popolazioni più definite e puntare a determinare i meccanismi dell'effetto positivo d'olio di olivello.