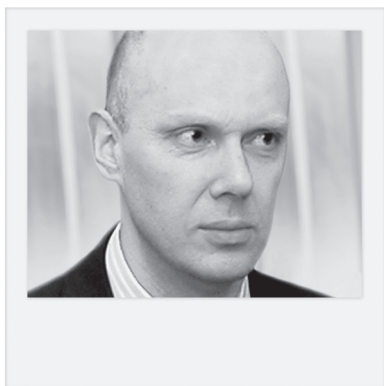


Oméga-3 et DMLA : aspects cliniques

Le faisceau de preuves cliniques et expérimentales en faveur d'un intérêt des acides gras oméga-3 à longue chaîne pour la prévention de l'évolution de la DMLA se dessine peu à peu. Des travaux expérimentaux et plusieurs études épidémiologiques ont bien montré la logique d'un effet protecteur. Les études cliniques sont, comme souvent, plus longues à mettre en place et l'année 2013 a été marquée par la publication des premiers résultats avec les études AREDS 2 et NAT 2. L'étude AREDS 2 avait rassemblé beaucoup d'attentes mais ses résultats ont finalement apporté plus d'interrogations que de réponses, en particulier concernant ces acides gras oméga-3. En revanche, l'étude NAT 2, réalisée avec une supplémentation en oméga-3 du type DHA sur un effectif moindre, a révélé un effet protecteur dans les groupes ayant les taux les plus élevés en DHA. Nous reprenons ici essentiellement les aspects cliniques concernant l'effet protecteur des oméga-3 vis-à-vis de la DMLA et les implications pratiques qui en découlent.



→ **T. DESMETTRE**
Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Rôles multiples pour un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA

Dans la rétine, les acides gras oméga-3-LC ont d'importantes fonctions structurales et protectrices [20]. Le DHA atteint sa concentration la plus élevée

de l'organisme dans les membranes des photorécepteurs [21]. Le DHA exercerait un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA par de nombreux mécanismes. Il facilite la régénération de la rhodopsine au niveau du couple épithélium pigmentaire/photorécepteur [22]. Le DHA aurait un rôle structurel de maintien de la balance lipidique des segments externes des photorécepteurs, une action anti-apoptotique ; il favoriserait l'activité mitochondriale [23-31].

Des expérimentations animales ont montré que les oméga-3 augmentent l'activité de la lipase acide lysosomiale [32]. Cette enzyme joue un rôle important dans l'hydrolyse et la dégradation des lipides intralysosomiaux des cellules de l'épithélium pigmentaire [22].

On pourrait ainsi expliquer une réduction de l'accumulation de lipofuscine au niveau de l'épithélium pigmentaire avec des effets bénéfiques sur le stress oxydatif local [32]. Plus récemment, certains auteurs ont montré un rôle anti-vasoprolifératif du DHA [33]. Quant à

l'EPA, on peut souligner ici son rôle anti-inflammatoire rapporté dans une étude récente [34].

Pigment maculaire et oméga-3

Le pigment maculaire, riche en lutéine et zéaxanthine est un autre élément majeur de protection vis-à-vis de la DMLA, modulant le stress oxydatif induit par l'exposition à la lumière [35-38]. En 2008, l'étude de Johnson *et al.* avait montré une tendance vers un effet synergique de la lutéine et du DHA pour augmenter la densité du pigment maculaire à la fois au niveau central et périphérique [39]. Ces résultats ont été confirmés par deux études plus récentes, dont l'étude PIMAVOSA montrant l'effet synergique de la lutéine et des oméga-3 pour augmenter la densité de ce pigment maculaire mesuré en autofluorescence [40]. Dans la seconde étude, les mesures de densité du pigment maculaire étaient cependant réalisées en photométrie *flicker*, plus dépendante de la coopération du patient [41].

Les résultats des études cliniques

1. Études rétrospectives

L'analyse des données relatives aux patients de l'étude AREDS 1 dont le suivi a été poursuivi bien après la publication du rapport 8 apporte quelques éléments de preuve concernant les oméga-3. Bien qu'il s'agisse de données rétrospectives, le caractère rigoureux de la méthodologie utilisée fait l'intérêt de ces notions.

Le rapport 20 de l'AREDS montre que l'apport total d'acides gras oméga-3 était associé à moins de formes néovasculaires de la DMLA de même que pour les apports en DHA [9]. Ce résultat a été obtenu après un ajustement statistique aux apports énergétiques. Une plus forte consommation de poisson était également associée à moins de formes néovasculaires de la DMLA.

À l'inverse, la consommation d'acide arachidonique était associée à davantage de formes néovasculaires de la DMLA. On observe ici l'illustration de l'effet de compétition entre les oméga-3 et les oméga-6 (fig. 4).

Dans le rapport 23, les auteurs ont observé un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportant des apports élevés en EPA et en EPA + DHA [42].

Enfin, le rapport 30 a un intérêt particulier en raison de son caractère observationnel prospectif: 1837 sujets inclus dans l'étude AREDS avec un risque modéré à élevé de DMLA ont été suivis pendant 12 ans. Des questionnaires alimentaires et des photographies du fond d'œil ont permis de montrer que les sujets ayant les apports en oméga-3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) avaient une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens [16].

Comme développé dans la première partie de ce dossier, en dehors de l'AREDS, d'autres études plus récentes telles que la *Blue Mountain Study* [12], l'étude *ALIENOR* [19] ou l'étude *Women's Health Study* [18] ont aussi montré une diminution du risque de DMLA chez les hauts consommateurs d'oméga-3.

2. Études prospectives d'intervention

L'étude AREDS 2 visait essentiellement à évaluer la possibilité d'une réduction supplémentaire de 25 % du risque de progression de la DMLA en modifiant la formulation originale, principalement en substituant de la lutéine et de la zéaxanthine au β -carotène et en ajoutant des acides gras oméga-3 (2/3 EPA et 1/3 DHA) [43]. Le design de l'étude un peu complexe permettait de tester cette hypothèse mais aussi d'évaluer l'intérêt de multiples formulations dérivées (tableau I).

Un total de 4 203 patients (soit 6 916 yeux) a été inclus dans cette étude entre 2006 et 2012. Ces patients, âgés de

50 à 85 ans, présentaient un risque de progression de DMLA avec des drusen séreux bilatéraux ou des drusen séreux au niveau d'un œil et une forme "avancée" (atrophie ou néovascularisation) de DMLA au niveau de l'autre œil. Le suivi médian a été de 5 ans, avec 1 940 yeux étudiés (de 1 608 participants) ayant une progression de leur maladie vers une forme avancée de DMLA. Au terme de l'étude, la comparaison au groupe placebo n'a cependant pas montré de réduction significative de la progression de la DMLA avancée ni dans le groupe lutéine + zéaxanthine ni dans le groupe DHA + EPA ni dans le groupe lutéine + zéaxanthine et DHA + EPA.

L'enseignement pratique de l'étude AREDS 2 se limite donc à une simple validation du remplacement du β -carotène par la lutéine et la zéaxanthine dans la formulation AREDS. Concernant les oméga-3, l'étude AREDS 2 ne montre pas d'élément défavorable. L'étude montre simplement que l'adjonction à la formulation AREDS d'oméga-3 avec

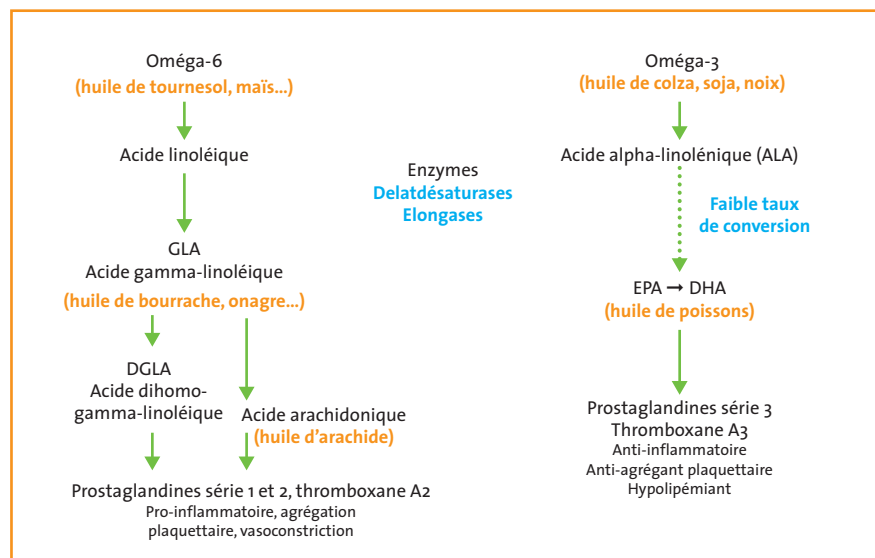


FIG. 4: Oméga-3 et oméga-6: l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique sont deux acides gras essentiels. Leurs métabolites ont des propriétés bien différentes et il existe un effet de compétition pour les enzymes qui sont communes pour leurs métabolismes. Cette compétition peut expliquer la diminution de l'effet protecteur des oméga-3 lorsque les apports en oméga-6 augmentent. Par ailleurs, le faible taux de conversion de l'acide alpha-linolénique en EPA et DHA fait l'intérêt des apports de ces deux composants sous forme de compléments ou par le biais des huiles de poissons.

	“Placebo” (n = 1 012)	Lutéine + zéaxanthine (n = 1 044)	EPA + DHA (n = 1 068)	Lutéine + zéaxanthine Et EPA + DHA (n = 1 079)
Formulation AREDS originale	168	169	147	175
Formulation AREDS sans β-carotène	201	200	231	231
Formulation AREDS avec dose réduite de Zn	184	162	179	164
Formulation AREDS avec dose réduite de Zn et sans β-carotène	190	207	201	227

TABLEAU I : Présentation simplifiée des sous-groupes issus des 2 tirages au sort répartissant la plupart des 4 203 patients. On note les effectifs finalement relativement réduits de ces sous-groupes et le groupe placebo qui comporte lui-même une série de sous-groupes supplémentés.

un ratio en faveur de l'EPA ne permet pas d'apporter un effet protecteur supplémentaire (de 25 %) vis-à-vis de la population étudiée. Ce résultat n'est pas bien concordant avec le faisceau d'arguments apporté par la plupart des études d'observation concernant les oméga-3 publiées depuis une dizaine d'années et qui sont détaillés dans l'article du Dr C. Delcourt.

L'étude NAT 2 menée par l'équipe de Créteil est la première étude prospective montrant l'intérêt des oméga-3, en l'occurrence du DHA, pour diminuer le risque de néovascularisation choroïdienne chez des patients présentant une DMLA évoluée au niveau du premier œil [44]. Elle comportait 300 patients, âgés de 55 ans à 85 ans, avec une maculopathie liée à l'âge sur un œil, une acuité visuelle minimale de 4/10^e et une forme évoluée de DMLA avec néovaisseaux sur l'autre œil. Les patients ont été suivis pendant 3 ans. Un tirage au sort permettait initialement de répartir les patients dans un groupe traité (840 mg de DHA et 270 mg d'EPA/j) ou un groupe placebo (capsules d'huile d'olive). Le critère de jugement principal était le délai de survenue de néovaisseaux choroïdiens dans l'œil étudié. Les critères secondaires comportaient les

variations de l'acuité visuelle, la progression des drusen et les variations des taux de DHA et d'EPA au niveau de la membrane des hématies (ce paramètre constituant un témoin objectif du métabolisme des oméga-3 ingérés).

Le délai de survenue et l'incidence des néovaisseaux choroïdiens dans les yeux étudiés ne se sont pas révélés signifi-

cativement différents entre le groupe traité et le groupe placebo. Cependant, les auteurs ont observé que, dans le groupe traité, les taux d'oméga-3 avaient considérablement augmenté dans les membranes des hématies et que, de façon inattendue, le même phénomène s'est produit à moindre échelle dans le groupe placebo. Cet élément suggère une augmentation des apports en DHA et EPA dans le groupe placebo. Dans le groupe traité, l'analyse statistique du sous-groupe tertile ayant le taux le plus élevé d'oméga-3 dans la membrane des hématies montre que ces patients avaient un risque plus faible de développer des néovaisseaux choroïdiens dans l'œil étudié (-68 % ; p = 0,047 ; *hazard ratio* : 0,32 ; intervalle de confiance 95 % : 0,10-0,99) sur les 3 ans.

Ainsi, l'analyse du critère de jugement principal de l'étude ne démontre pas *stricto sensu* qu'une supplémentation en oméga-3 diminue le risque de développement d'une néovascularisation dans l'œil étudié. En revanche, l'analyse de sous-groupe chez les patients dont les membranes des hématies ont le taux le

	Étude AREDS 2	Étude NAT 2
DMLA à l'inclusion	35 %	100 %
Effectif	4 203	300
Nombre de sous-groupes d'études	20	2
Durée de l'étude	5 ans	3 ans
Supplémentation	Esters éthyliques EPA > DHA vs AREDS 1	Triglycérides DHA > EPA vs huile d'olive
Ratio EPA/DHA	650 mg/350 mg	270 mg/840 mg
Placebo	Pas de vrai placebo : AREDS1	Huile d'olive
Question d'étude	Progression de la DMLA avérée (néovasculaire et atrophie)	Incidence des néovaisseaux
Mesure des taux d'oméga-3	Sérum (chez un sous-groupe de patients)	Parois des globules rouges Sérum
Conclusion	Pas de bénéfice de l'ajout d'EPA/DHA à la formule AREDS 1	Réduction des NVC de 68 % chez les sujets ayant des niveaux élevés en DHA + EPA dans les membranes des GR

TABLEAU II : Comparaison des études AREDS 2 et NAT 2.

plus élevé d'oméga-3 suggère fortement un effet protecteur. Il est très probable que, dans cette étude, l'augmentation du taux d'oméga-3 chez les patients du groupe placebo apporte aussi un effet protecteur et diminue ainsi la puissance statistique de l'étude.

L'étude NAT 2 apparaît donc comme un élément important dans le faisceau d'arguments qui précise progressivement l'intérêt des oméga-3, en particulier le DHA pour la prévention de la progression de la MLA vers une DMLA.

On peut tenter une comparaison des études NAT 2 et AREDS 2 (**tableau II**) qui ont des effectifs de même ordre de grandeur (en raison de la réduction des effectifs de sous-groupes de AREDS 2). Les deux études ont des populations très différentes, bien plus homogènes pour NAT 2 (après la survenue d'une néovascularisation du premier œil, l'étude évalue le devenir de l'œil adelphe), les groupes placebo sont différents et les méthodes d'évaluation des résultats sont différents (pour NAT, 2 on mesurait l'incorporation des oméga-3 dans la membrane des hématies). Ces éléments peuvent expliquer la différence des résultats. En particulier, les résultats de NAT 2 sont bien d'avantage en accord avec les nombreuses études d'observation qui suggèrent un effet protecteur des oméga-3 vis-à-vis du risque de DMLA ou, plus précisément, de néovascularisation choroïdienne. Le critère de jugement de l'étude AREDS 2 "*risque de progression de la DMLA*" est un concept qui pouvait apparaître valide lors des années 1990 mais il semble bien vague en 2013. Au contraire, "*l'évaluation du risque de survenue d'une néovascularisation au niveau du second œil chez des patients atteints de DMLA*" de l'étude NAT 2 correspond à une notion bien plus précise tant au niveau de la population (forme néovasculaire de DMLA) que du critère étudié (apparition d'une néovascularisation).

Aspects pratiques

Simple conseils diététiques ou compléments alimentaires ?

La prise en charge diffère selon le stade de la maladie et surtout en fonction du risque d'évolution vers une DMLA avancée. Le rapport 18 de l'étude AREDS (**tableau III**) apporte des éléments fiables pour évaluer ce risque de progression de la maladie [45].

En début de maladie, pour des patients présentant un score de 1, le risque d'évolution vers une DMLA restant très faible, de 0,3 à 3 % à 5 ans, il semble raisonnable de limiter la prescription à des conseils diététiques majorant les apports nutritionnels en vitamines antioxydantes, en éléments du pigment maculaire et en acides gras à longue chaîne de la famille des oméga-3. Pour les patients ayant un score de 2, le risque d'évolutivité vers une DMLA passe à 12 % à 5 ans. Les conseils hygiéno-diététiques restent indispensables, et il peut être dans ce cas envisagé de commencer à aborder l'intérêt de la prise d'une supplémentation à moyen terme.

En présence d'antécédents familiaux, l'adhésion et l'attention du patient à ces recommandations seront plus faciles à obtenir. Certains sujets seront même demandeurs de compléments très rapidement.

Dans les formes plus évoluées, lorsque les drusen séreux et les altérations de l'épithélium pigmentaire atteignent les deux yeux, le score est de 3 ou 4. Le risque évolutif apparaît alors beaucoup plus important, de 25 % (score 3) à 50 % (score 4) à 5 ans. Dans ce cas, une supplémentation contenant caroténoïdes, vitamines et oméga-3 est systématiquement recommandée pour diminuer le risque d'évolution vers une DMLA avérée.

De même, en cas d'atteinte d'un 1^{er} œil avec une forme évoluée de DMLA, le risque d'atteinte du 2^e œil dans les 5 ans est de 50 %, ce qui conduit à instaurer une supplémentation.

Conclusion

En 2014, la prévention de la DMLA repose toujours sur l'argumentaire de l'étude AREDS 1 modulé par les résultats de l'étude AREDS 2 (remplaçant le β -carotène par la lutéine). L'argumentaire pour inclure les oméga-3 dans la formulation des compléments repose sur un faisceau de preuves comportant les études épidémiologiques et les mécanismes pathogéniques. Depuis 2013, on peut y ajouter les résultats de l'étude NAT 2. On notera aussi l'absence d'effet indésirable, bien documenté dans cette étude NAT 2 et dans l'étude AREDS 2.

		Altérations de l'épithélium pigmentaire		
		Aucun œil	1 œil	2 yeux
Drusen larges	Aucun œil	0	1	2
	1 œil	1	2	3
	2 yeux	2	3	4
Risque relatif de survenue de la DMLA à 5 ans Score 0-1: 0,5 à 3 % Score 2: 12 % Score 3: 25 % Score 4: 50 %				

TABLEAU III : Risque d'évolution vers une forme DMLA selon le rapport 18 AREDS.

Bibliographie

- CARRIERE I, DELCOURT C, LACROUX A *et al.* Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT): deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int J Vitam Nutr Res*, 2007; 77:57-65.
- FEART C, JUTAND MA, LARRIEU S *et al.* Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr*, 2007; 98:1046-1057.
- ASTORG P, ARNAULT N, CZERNICHOV S *et al.* Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids*, 2004;39:527-535.
- ANSES. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. 2011.
- DELCOURT C, CARRIERE I, CRISTOL JP *et al.* Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr*, 2007;61:1341-1344.
- AUGOOD C, CHAKRAVARTHY U, YOUNG I *et al.* Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 2008;88:398-406.
- SEDDON JM, ROSNER B, SPERDUTO RD *et al.* Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1191-1199.
- SEDDON JM, GEORGE S, ROSNER B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:995-1001.
- SANGIOVANNI JP, CHEW EY, CLEMONS TE *et al.* The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:671-679.
- HEUBERGER RA, MARES PERLMAN JA, KLEIN R *et al.* Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1833-1838.
- MERLE B, DELYFER MN, KOROBELNIK JF *et al.* Dietary omega-3 Fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the alienor study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52:6004-6011.
- TAN JS, WANG JJ, FLOOD V, MITCHELL P. Dietary Fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the blue mountains eye study. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:656-665.
- ARNARSSON A, SVERRISSON T, STEFANSSON E *et al.* Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:419-428.
- CHO E, HUNG S, WILLETT WC *et al.* Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 2001;73:209-218.
- SEDDON JM, COTE J, ROSNER B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1728-1737.
- SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD *et al.* Omega-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009;90:1601-1607.
- SWENOR BK, BRESSLER S, CAULFIELD L *et al.* The impact of fish and shellfish consumption on age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2010;117:2395-2401.
- CHRISTEN WG, SCHAUMBERG DA, GLYNN RJ *et al.* Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:921-929.
- MERLE BM, DELYFER MN, KOROBELNIK JF *et al.* High Concentrations of Plasma n3 Fatty Acids Are Associated with Decreased Risk for Late Age-Related Macular Degeneration. *J Nutr*, 2013;143:505-511.
- SANGIOVANNI JP, CHEW EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*, 2005;24:87-138.
- ARTERBURN LM, HALL EB, OKEN H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*, 2006;83:1467S-1476S.
- JEFFREY BG, MITCHELL DC, GIBSON RA *et al.* n-3 fatty acid deficiency alters recovery of the rod photoreponse in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2806-2814.
- MIYAUCHI O, MIZOTA A, ADACHI-USAMI E *et al.* Protective effect of docosahexaenoic acid against retinal ischemic injury: an electretinographic study. *Ophthalmic Res*, 2001;33:191-195.
- BAZAN NG. The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res*, 1989;312:95-112.
- CARRIE I, SMIRNOVA M, CLEMENT M *et al.* Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation: effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. *Nutr Neurosci*, 2002; 5:43-52.
- ROTSTEIN NP, AVELDANO MI, BARRANTES FJ *et al.* Docosahexaenoic acid is required for the survival of rat retinal photoreceptors in vitro. *J Neurochem*, 1996;66:1851-1859.
- ROTSTEIN NP, POLITI LE, GERMAN OL *et al.* Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:2252-2259.
- ROTSTEIN NP, AVELDANO MI, BARRANTES FJ *et al.* Apoptosis of retinal photoreceptors during development in vitro: protective effect of docosahexaenoic acid. *J Neurochem*, 1997;69:504-513.
- POLIT L, ROTSTEIN N, CARRI N. Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: cellular and molecular aspects. *Lipids*, 2001;36:927-935.
- WEISINGER HS, VINGRYS AJ, BUI BV *et al.* Effects of dietary n-3 fatty acid deficiency and repletion in the guinea pig retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40: 327-338.
- WEISINGER HS, ARMITAGE JA, JEFFREY BG *et al.* Retinal sensitivity loss in third-generation n-3 PUFA-deficient rats. *Lipids*, 2002;37:759-765.
- ELNER VM. Retinal pigment epithelial acid lipase activity and lipoprotein receptors: effects of dietary omega-3 fatty acids. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2002;100:301-338.
- CONNOR JT, SANGIOVANNI JP, LOFQVIST C *et al.* Increased dietary intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*, 2007;13:868-873.
- SUZUKI M, NODA K, KUBOTA S *et al.* Eicosapentaenoic acid suppresses ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis. *Mol Vis*, 2010;16:1382-1388.
- LANDRUM JT, BONE RA, KILBURN MD. The macular pigment: a possible role in protection from age-related macular degeneration. *Adv Pharmacol*, 1997;38:537-556.
- BEATTY S, MURRAY IJ, HENSON DB *et al.* Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42:439-446.
- HAMMOND BR, CIULLA TA, SNODDERLY DM. Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:47-50.
- SNODDERLY DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr*, 1995;62(6 Suppl):1448S-1461S.
- JOHNSON EJ, CHUNG HY, CALDARELLA SM *et al.* The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am J Clin Nutr*, 2008;87:1521-1529.
- DELYFER MN, BUAUD B, KOROBELNIK JF *et al.* Association of macular pigment density with plasma omega-3 fatty acids: the PIMAVOSA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:1204-1210.
- GARCIA-LAYANA A, RECALDE S, ALAMAN AS *et al.* Effects of lutein and docosahexaenoic Acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial. *Nutrients*, 2013;5:543-551.
- SANGIOVANNI JP, CHEW EY, AGRON E *et al.* The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1274-1279.
- Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2005-2015.
- SOUIED EH, DELCOURT C, QUERQUES G *et al.* Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*, 2013; 120:1619-1631.
- FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.