HAL
open science

Oxidative and anti-oxidative stress markers in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Magalie Bouvet

To cite this version:

Magalie Bouvet. Oxidative and anti-oxidative stress markers in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Human health and pathology. 2020. dumas-03255556

HAL Id: dumas-03255556

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03255556v1

Submitted on 9 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE d'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

BOUVET, Magalie

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 17 septembre 2020

Oxidative and anti-oxidative stress markers in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Directeur de thèse : Monsieur DUTHEIL Frédéric, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur CHIAMBARETTA Frédéric, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur SAPIN Vincent, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame SILLAIRE-HOUTMANN Isabelle, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service d'ophtalmologie

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE d'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

BOUVET, Magalie

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 17 septembre 2020

Oxidative and anti-oxidative stress markers in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Directeur de thèse : Monsieur DUTHEIL Frédéric, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur CHIAMBARETTA Frédéric, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur SAPIN Vincent, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame SILLAIRE-HOUTMANN Isabelle, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service d'ophtalmologie

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **WILLIAMS** Benjamin
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière

M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Frédéric CHIAMBARETTA

Professeur des Universités

Chef de service d'ophtalmologie, CHU Clermont-Ferrand

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Vous nous guidez tout au long de notre cursus afin de nous enseigner cette exigeante spécialité qu'est l'ophtalmologie avec toute votre rigueur et votre perfectionnisme.

Je vous remercie pour ce travail que vous m'avez confié et qui m'a permis de me confronter au difficile exercice de la recherche clinique.

Je vous suis reconnaissante pour la confiance que vous m'avez accordée durant ma pratique clinique quotidienne.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect le plus profond.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Frédéric Dutheil

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service de Santé au Travail
CHU de Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied

Je suis très honorée de votre présence dans ce jury de thèse et que vous m'ayez fait confiance pour mener à bien ce travail.

Vous avez travaillé sur de nombreuses méta-analyses dans divers domaines notamment en ophtalmologie grâce à une longue collaboration entre le service d'ophtalmologie et le vôtre dans le domaine médical et de la recherche.

Après toutes ces heures de travail passées à vos côtés dans l'écriture et la mise en forme de cette méta-analyse, je considère comme une très grande chance d'avoir pu apprendre à vos côtés.

Vous m'avez impressionnée par votre rigueur de travail, votre pédagogie et votre gentillesse. Il est incontestable que cette thèse n'a vu le jour que par vos bons conseils.

Permettez-moi de vous témoigner ma reconnaissance pour votre aide et votre disponibilité.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Vincent Sapin

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du Pôle Biologie Médicale et D'Anatomie Pathologique
Chef de Service de Biochimie Médicale - Biologie Moléculaire
CHU de Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied

Vous me faites l'honneur de votre présence dans mon jury de thèse et je vous en remercie.

Il n'est plus lieux de citer ici la longue collaboration entre le service d'ophtalmologie et le vôtre dans le domaine de la recherche clinique.

Je suis heureuse de vous soumettre à évaluation ce travail qui m'a tenu pendant plus d'un an.

Permettez-moi de vous présenter ma gratitude et le témoignage de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Isabelle SILLAIRE

Praticien Hospitalier

Service d'ophtalmologie, CHU Clermont-Ferrand

Te compter parmi les membres de ce jury de thèse est un privilège.

Tu m'impressionnes par ta rigueur au travail, ta dextérité chirurgicale et ta gentillesse avec les patients.

Merci pour tes précieux conseils pour la préparation de ma soutenance.

Merci pour ton implication pour le bon fonctionnement du service et pour ta disponibilité envers les internes et pour les tartes de cet été.

Soit assurée de mon respect le plus profond et de toute ma reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES 15

LISTE DES ABREVIATIONS 16

INTRODUCTION 17

1- LE STRESS OXYDATIF 17

1.1- Définition 17

1.2- Les especes reactives de l'oxygène 17

1.2.1- Généralités 17

1.2.2- Origine 18

1.2.3- Fonctions des espèces réactives de l'oxygène 19

1.3- Systèmes antioxydants 20

1.3.1- Les systèmes enzymatiques antioxydants 20

1.3.2- Les antioxydants non-enzymatique endogène 21

1.3.3- Les antioxydants non enzymatiques d'origine alimentaire 22

1.4- Impact du stress oxydatif sur la santé 23

1.4.1- Impact du stress oxydatif sur la cellule 23

1.4.2- Les maladies liées au stress oxydatif 25

2- LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE 26

2.1- Rappel anatomique et histologique 26

2.1.1- Anatomie macroscopique rétinienne 26

2.1.2- Histologie 28

2.2- Physiopathologie 33

2.2.1- Vieillissement rétinien 33

2.2.2- Facteurs de risque de DMLA 38

2.3- Maculopathie liée à l'âge 40

2.3.1- Clinique 40

2.3.2- Evolution de la maladie 42

2.4- La DMLA atrophique 44

2.4.1- Définition 44

2.4.2- Aspect clinique 45

2.5- La DMLA exsudative 45

2.5.1- Définition 45

2.5.2- Clinique 46

2.6- Evolution 48

2.7- Les traitements 49

2.7.1- Traitements de la DMLA exsudative 49

2.7.2- Prévention 50

2.7.3- Thérapeutiques émergentes 52

3- EXPLORATION DU STRESS OXYDANT 53

3.1- Marqueurs liés au stress oxydatif 53

3.1.1- Marqueurs liés à l'oxydation des lipides 53

3.1.2- Marqueurs de l'oxydation des protéines 54

3.1.3- Marqueurs de l'oxydation de l'ADN 55

3.2- Marqueurs antioxydants 55

3.3- Exploration du statut oxydant 56

OBJECTIFS DE LA THESE 57

ARTICLE ORIGINAL 58

Figures and tables legends 74

CONCLUSION **Erreur ! Signet non défini.**

BIBLIOGRAPHIE 136

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLEAUX

Tableau I : Classification simplifiée de l'AREDS. 43

Tableau II : Risques à 5 ans et 10 ans de DMLA avancée dans un oeil. 44

FIGURES

Figure 1 : Chaîne respiratoire mitochondriale responsable de la production d'énergie sous forme d'ATP _____ 19

Figure 2 : Réaction majeure de génération et d'élimination des espèces réactives de l'oxygène (ROS) _____ 21

Figure 3 : L'homéostasie oxydative cellulaire _____ 25

Figure 4 : la rétine centrale _____ 27

Figure 5 : couches cellulaires de la rétine _____ 29

Figure 6 : Les différentes fonctions de l'EPR _____ 30

Figure 7 : les photorécepteurs _____ 32

Figure 8 : L'interface rétino-choroïdienne dans la DMLA _____ 37

Figure 9 : Maculopathie liée à l'âge _____ 42

Figure 10 : Evolution de la DMLA atrophique _____ 45

Figure 11 : Grille d'Amsler _____ 46

Figure 12. : DMLA exsudative _____ 47

LISTE DES ABREVIATIONS

8-OHdG : 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine

ADN : acide désoxyribonucléique

AMD : age-related macular degeneration

AREDS : Age-Related Degeneration Study

ATP : adénosine Triphosphate

BMI : body–mass index

CI : confidence intervals

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

EPR : épithélium pigmentaire rétinien

ERO : espèces réactives de l'oxygène

ES : effect size

GP : glutathione peroxidase

GSH : glutathion

GSSG : glutathion disulfide

H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène,

HDL : high density lipoprotein

HO^- : radical hydroxyl

HOCl : acide hypochloreux

IVT : injections intra-vitréennes

LDL : low-density lipoprotein

MDA : Malonydialdehyde

MLA : maculopathie liée à l'âge

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO^- : monoxyde d'azote

NOS : Newcastle-Ottawa Scale

O_2 : dioxygène

O_2^- : anion superoxide

OCT : tomographie à cohérence optique

$ONOO^-$: peroxynitrite

PC : protein carbonyl

PON : paraoxonase

ROS : reactive oxygen species

RBC : red blood cells

RPE : retinal pigment epithelial

SD : standard deviation

-**SH** : groupement sulfhydryles

SMD : standard mean deviation

SOD : superoxide dismutase

TAS : total antioxidant status

VEGF : vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

1- LE STRESS OXYDATIF

1.1- DEFINITION

Etant des organismes aérobies, nous produisons physiologiquement des espèces réactives de l'oxygène ou ERO (ou « ROS » en anglais pour reactive oxygen species). Les ERO sont des composés chimiques possédant des propriétés d'oxydoréduction leur conférant une grande réactivité vis-à-vis des molécules organiques (lipides, protéines, acide désoxyribonucléique [ADN],...) (1). Cytotoxique à forte dose, ces espèces réactives sont prises en charges par divers systèmes d'éliminations antioxydants (les superoxydes dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase, les vitamines C et E…) qui permettent de maintenir un niveau basal d'ERO faible (2). Cependant, au cours du vieillissement ou lors de l'apparition de certaines maladies, les capacités antioxydantes des cellules diminuent et la production d'ERO augmente. De plus, certains facteurs environnementaux (exposition aux rayons ultraviolets, tabac, alimentation,…) peuvent augmenter d'avantage ce déséquilibre. Lorsqu'un déséquilibre intervient (par surproduction de composés prooxydants ou par déficit en substances antioxydantes), on parle de stress oxydatif ou stress oxydant (3).

1.2- LES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE

1.2.1- Généralités

On distingue parmi les ERO, les radicaux libres comme l'anion superoxyde O2-, le radical hydroxyl HO- et le monoxyde d'azote NO- et les espèces non radicalaires comme le peroxyde

d'hydrogène H2O2, l'acide hypochloreux HOCl et le peroxynitrite $ONOO^-$ (4). Les radicaux libres sont des espèces chimiques possédant un ou plusieurs électrons non appariés ce qui leurs confère une grande réactivité (5). Ils réagissent avec leur cible moléculaire à chaque rencontre sans apport énergétique particulier, contrairement aux espèces non radicalaires (4).

1.2.2- Origine

La respiration mitochondriale produit l'énergie nécessaire au bon fonctionnement cellulaire des organismes aérobies, sous forme d'ATP (Adénosine Triphosphate), notamment grâce à la réduction de l'oxygène (6). La production d'ATP est sous la dépendance de nombreux systèmes enzymatiques (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate [NADPH] oxydases, oxyde nitrique synthases, cytochromes, etc.) (6) (Figure 1).

La mitochondrie est le principal lieu de production endogène d'ERO, via la phosphorylation oxydative (2,6) (Figure 1). Environ 2% de l'oxygène est transformé en radicaux O_2^- (7). Très instable, il dismute rapidement en H_2O_2, via la superoxyde dismutase (SOD). Il peut également réagir avec une molécule de NO^- avec laquelle il forme le $ONOO^-$. Le H_2O_2 quant à lui peut aboutir à la formation de HO^- très réactif, via la réaction de Fenton (2) (Figure 2).

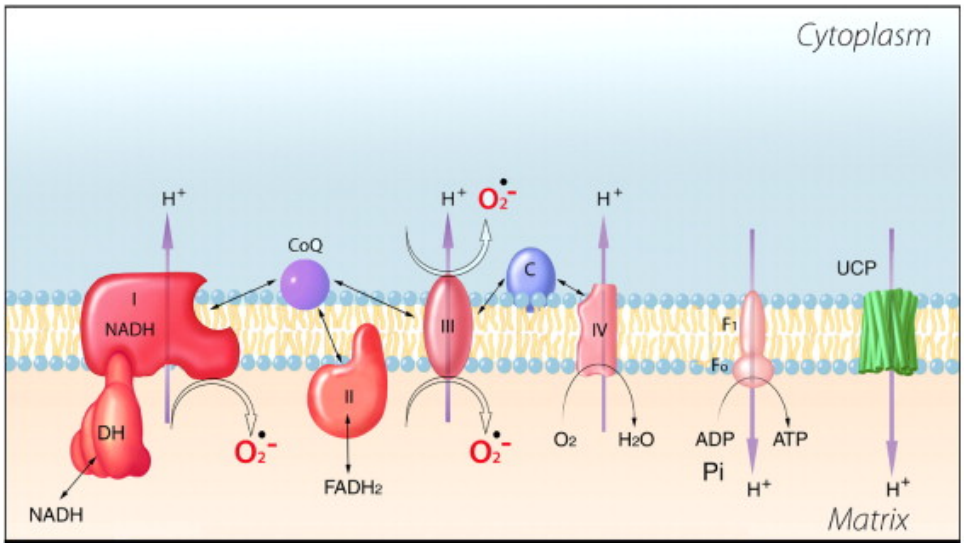


Figure 1 : Chaîne respiratoire mitochondriale responsable de la production d'énergie sous forme d'ATP. ADP : adénosine diphosphate ; ATP : Adénosine Triphosphate ; CoQ : coenzyme Q10 ; C : Cytochrome C ; DH : déshydrogénase ; F0-F1 : F1-F0 ATP synthase ; FADH : Flavine adénine dinucléotide déshydrogénase ; H+ : hygrogène ; H2O2 : peroxyde d'hydrogène ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide déshydrogénase; 02 : dioxygène ; O2- : anion superoxyde ; NO : monoxyde d'azote ; ONOO- : peroxynitrite ; OH- : radical hydroxyle ; UCP : uncoupling protein. (2)

Les ERO peuvent également être induits par des facteurs d'origine exogène de notre environnement (ultraviolet, polluants, tabac, etc.) (8) ou de notre alimentation (9).

1.2.3- Fonctions des espèces réactives de l'oxygène

Il est apparu que les ERO participaient à la signalisation cellulaire et étaient nécessaires à sa survie (10). Ils modulent un grand nombre de voies de signalisation, en particulier les kinases qui régulent l'expression de gènes pro-oxydants et antioxydants en cas de stress cellulaire (11). Par ailleurs, les ERO peuvent activer des gènes de fonctions cellulaires. L'O_2^- et le H_2O_2

en particulier jouent un rôle crucial lors de l'inflammation et dans le précieux équilibre entre croissance, sénescence et apoptose cellulaire (12).

1.3- SYSTEMES ANTIOXYDANTS

Afin de contrôler le niveau d'ERO, l'organisme dispose de plusieurs mécanismes antioxydants, un système enzymatique et système non enzymatique d'origine endogène ou exclusivement apporté par l'alimentation.

1.3.1- Les systèmes enzymatiques antioxydants

La SOD permet la dismutation du O2- en dioxygène O_2 et H_2O_2 (2) (Figure 2). Selon sa forme, elle nécessite la présence d'ions cuivriques et d'ions zinc, ou de manganèse (13). La SOD est présente au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) (14). Son action doit être couplée à celle de la catalase ou de la glutathion peroxydase (GP) pour éviter une surproduction de H_2O_2 (15,16).

La catalase transforme le H_2O_2 en eau H_2O et en oxygène (17) (Figure 2).

La GP réduit le H2O2 en eau H2O et en oxydant le glutathion (GSH) en glutathion disulfide (GSSG) (18) (Figure 2). Il s'agit d'une enzyme tétramérique dont chaque sous-unité contient du sélénium qui permet son activation (19). Le maintien de l'activité de la GP nécessite la régénération du GSH. Elle est assurée par la glutathion réductase (20).

La famille des paraoxonases (PON) contient trois membres différents, PON 1, PON 2 et PON 3. À ce jour, PON1 est de loin la plus étudiées et est principalement reconnu comme une

enzyme antioxydante liée au HDL (high density lipoprotein), capable de prévenir l'oxydation du LDL (low density lipoprotein) (21).

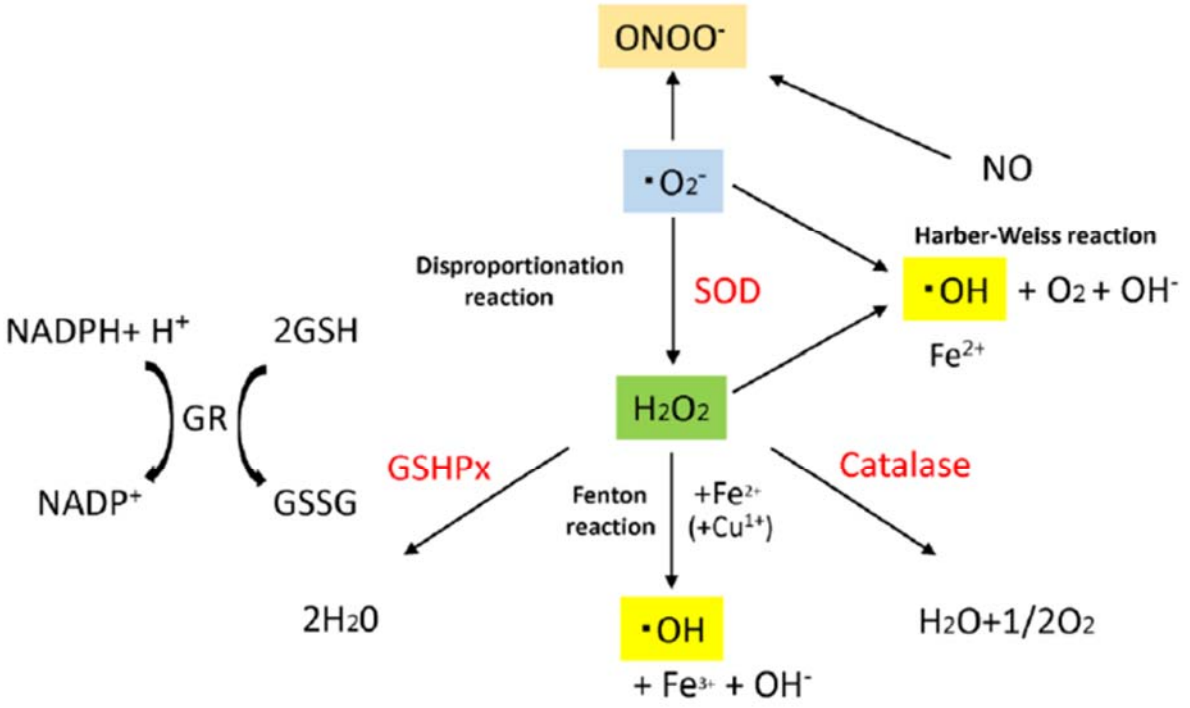


Figure 2 : Réaction majeure de génération et d'élimination des espèces réactives de l'oxygène (ROS)(22). GR : glutathion reductase ; GSH : glutathion, GSHPx : glutathion peroxydase ; GSSG : glutathion oxydé ; H2O2 : peroxyde d'hydrogène ; NADPH : Nicotinamide adénine dinucleotide phosphate ; Oxyde Nitrique : NO O_2^- : anion superoxyde ; OH^- : radical hydroxyle ; ONOO- : peroxynitrite ; SOD : superoxyde dismutase.

1.3.2- Les antioxydants non-enzymatique endogène

Lors de stress oxydatifs importants les thiols, en particulier le glutathion, rétablissent un équilibre « redox » (balance oxydation/réduction), en éliminant des radicaux libres (20,23). On distingue une forme réduite GSH (glutathion) et une forme oxydée GSSG (glutathion disulfide). Le rapport GSH/GSSG témoigne de l'environnement réducteur ou oxydant des cellules et caractérise leur statut oxydant (17).

1.3.3- Les antioxydants non enzymatiques d'origine alimentaire

La vitamine A, ou rétinol, existe sous trois formes oxydatives: le rétinol (alcool), le rétinal (aldéhyde) et l'acide rétinoïque. Elle protège les cellules des dommages de la lipoperoxydation et est impliquée dans la régénération de la rhodopsine, nécessaire à la vision nocturne (24). Toutefois, elle serait aussi impliquée dans la génération de stress oxydatif de par l'effet photosensibilisant du rétinal (25).

La vitamine B9 (folate) et la vitamine B12 (cobalamine), sont des cofacteurs importants du métabolisme de l'homocystéine, permettant sa conversion en méthionine (26). L'élévation intracellulaire de l'homocystéine contribuerait à l'accumulation d'ERO (27). De plus, la vitamine B12 diminuerait les niveaux de O_2^- (28).

La vitamine C, ou acide ascorbique, n'est pas synthétisée par l'organisme. Elle est apportée par l'alimentation sous deux formes : l'acide ascorbique et l'acide deshydroascorbique (29). Elle piège les radicaux libres comme le O_2^-. Elle participe également à la régénération de la vitamine E, protégeant ainsi les membranes contre la lipoperoxydation (29).

La vitamine D, mieux connue pour sa fonction sur le tissu squelettique, aurait un effet antioxydant. Cependant, il reste encore controversé (30).

La vitamine E, représentée majoritairement par l'α-tocophérol, agit sur la peroxydation membranaire lipidique. Grâce à son caractère lipophile, elle s'insère dans les doubles couches lipidiques des membranes cellulaires et piège les radicaux peroxyle formés sur les acides gras polyinsaturés (31).

Les oligo-éléments, comme le zinc et le cuivre ou le sélénium, sont essentiels de par leur rôle au niveau de la SOD (13) et la GP (19).

Les caroténoïdes se classent en deux principaux groupes, les caroténoïdes hydrocarbonés ou carotènes (lycopène, α-carotène, β-carotène…) et les xanthophylles (lutéine et zéaxanthine) qui possèdent des groupes oxygénés (24). Ils ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation (32). Contrairement aux carotènes, la lutéine et la zéaxanthine n'ont pas d'activité provitaminique A. La lutéine et la zéaxanthine sont présentes au niveau de la macula, constituant le pigment maculaire ou pigment xanthophylle (33). Ils sont responsables de la couleur jaune de la macula (32).

La présence de radicaux hydroxyles à leurs extrémités et la présence de doubles liaisons favorisent la captation des radicaux libres par la lutéine et la zéaxanthine. Par ailleurs, grâce à son spectre d'absorption de 400 à 500 nm, il protège les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire du dommage photo-oxydatif (32).

1.4- IMPACT DU STRESS OXYDATIF SUR LA SANTE

A forte dose, les ERO vont induire des altérations lipidiques, des pertes de fonction au niveau des protéines, et des mutations sur l'ADN ; l'ensemble participant à la mort cellulaire (34).

1.4.1- Impact du stress oxydatif sur la cellule

1.4.1.1- Oxydation des protéines

Les protéines porteuses d'un groupement sulfhydryles (-SH) sont particulièrement sensibles à l'attaque des ERO. Les ERO altèrent l'extrémité des chaînes protéiques et peuvent induire la

production de ponts disulfures ou la formation de groupements carbonylés (35,36). Ces modifications auront pour conséquences une dégradation de l'activité protéique pouvant aller jusqu'à une perte complète de fonction ou une agrégation protéique (35).

1.4.1.2- Peroxydation des lipides de la membrane cellulaire

Les lipides sont les constituants majoritaires des membranes cellulaires. L'oxydation des lipides va aboutir à la formation de lipides peroxydés, comme le malonydialdehyde (MDA) (35,37). Ces dérivés lipidiques, plus hydrophiles, vont perturber la perméabilité membranaire. Ils vont ensuite se lier de façon covalente à d'autres protéines via les résidus histidine, lysine et cystéine, formant ainsi des produits terminaux de l'oxydation des lipides. Ces produits vont s'accumuler et induire des dégâts cellulaires importants (38).

1.4.1.3- Altération de l'ADN

Grâce à leur forte affinité pour la guanine et la thymine, les ERO vont être capable de se fixer sur l'ADN. Ils vont alors convertir ces bases en 8-hydroxyguanine et 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG) pour la guanine, et en glycol et 5- hydroxyméthyluracile pour la thymine (35,39). Les sites radicalaires crées au sein de l'ADN entraînent des ruptures de brins et des mutations pouvant avoir des conséquences sur la synthèse des protéines (35).

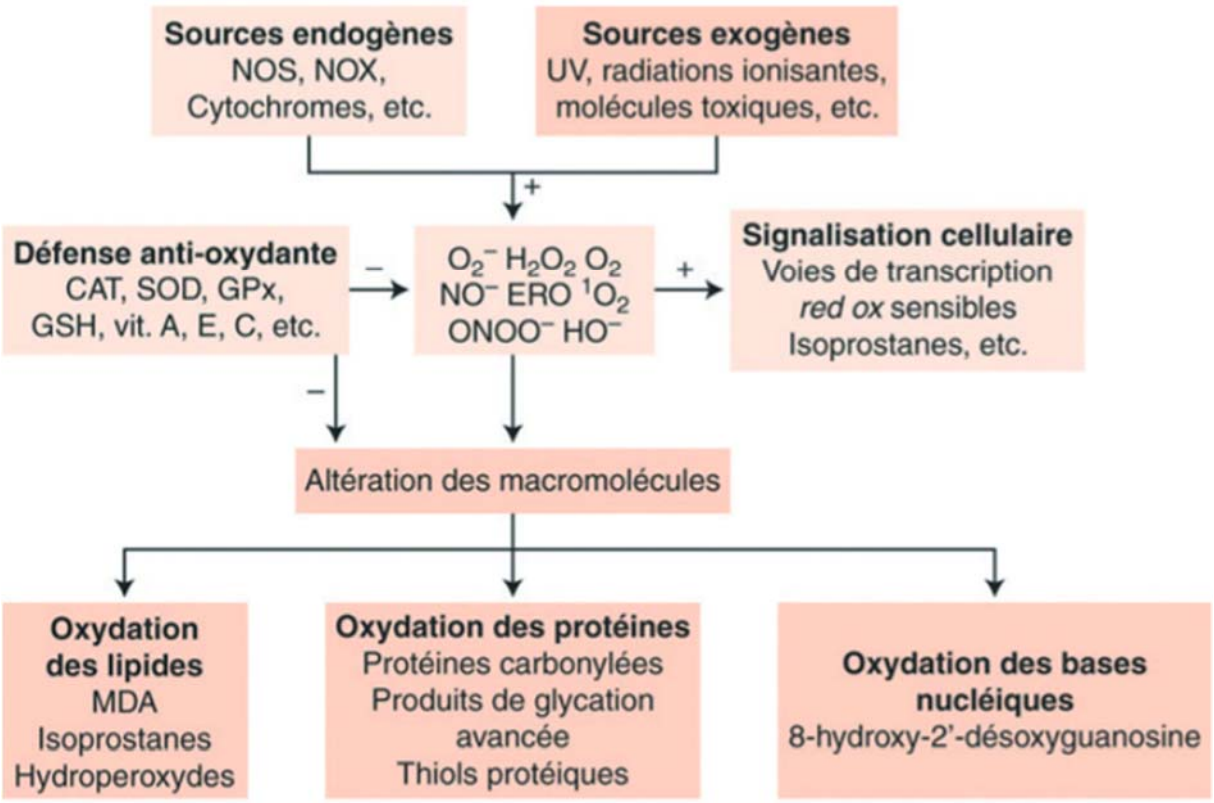


Figure 3 : L'homéostasie oxydative cellulaire(10). Interrelation entre le statut oxydant (marron clair) et le stress oxy-dant (marron foncé). NOS : oxyde nitrique synthases ; NOX : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxy-dases ; UV : ultraviolet ; ERO : espèces réactives de l'oxygène ; CAT : catalase ; SOD : superoxyde dismutase ; GPx : glutathion peroxydases ; GSH : glutathion ; vit. : vitamine ; MDA : malondialdéhyde.

1.4.2- Les maladies liées au stress oxydatif

Le stress oxydatif est un acteur clé dans l'apparition et les complications de nombreuses pathologies chroniques (10), comme l'athérosclérose (40), les maladies neurodégénératives (41) ou le diabète (42). Plusieurs études ont notamment montré un lien entre stress oxydatif et pathologies ophtalmologiques comme la cataracte (43), le glaucome (44) ou encore la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (45). Le stress oxydatif est considéré comme le mécanisme principal des altérations rétiniennes constituant progressivement une DMLA (45). La rétine est particulièrement exposée au stress oxydatif en lien avec le vieillissement (46–

48), du fait de sa richesse en mitochondries et de son exposition continue aux rayons ultraviolets.

2- LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

2.1- RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE

2.1.1- Anatomie macroscopique rétinienne

La rétine, organe sensible de la vision, constitue la tunique la plus interne du globe oculaire. Il s'agit d'une fine membrane, rosée, transparente, très vascularisée, d'une épaisseur de 0,5 mm en moyenne. Elle s'étend de la papille jusqu'à l'ora serrata, couvre environ 15-16 mm du diamètre interne de l'oeil et 72 % de la surface de la sphère oculaire (49).

La macula, située au pôle postérieur de l'œil entre les branches temporales supérieure et inférieure de l'artère centrale de la rétine, mesure de 5 à 6 mm de diamètre (49). Elle comprend du centre vers la périphérie la fovéola, la fovéa et la région maculaire.

La fovéola est une dépression centrale située à deux diamètres papillaires du bord temporal de la papille, de 300 µm de diamètre (49). Elle est la zone la plus mince de la rétine (environ 130 µm), très riche en cônes et en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine) (49).

La fovéa est une zone elliptique de 2 mm de large pour 1 mm de haut, qui comprend la fovéola au centre et le clivus qui borde la dépression fovéolaire (50). Elle apparaît légèrement jaunâtre du fait de la présence du pigment xanthophylle (50). Les capillaires

rétiniens s'arrêtent à 300 µm du centre de la fovéola, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 500 µm à 600 µm de diamètre (50).

La région maculaire est constituée par la fovéa et les régions para- et périfovéales qui l'entourent (50). La zone parafovéolaire, mesurant 500 µm de diamètre, correspond à la région où la rétine est la plus épaisse, du fait d'une plus grande densité de cellules ganglionnaires, de la nucléaire interne et de la couche des fibres de Henle (49). La zone périfovéolaire, qui mesure 1,5 mm de diamètre, correspond à une zone où la rétine s'amincit (49).

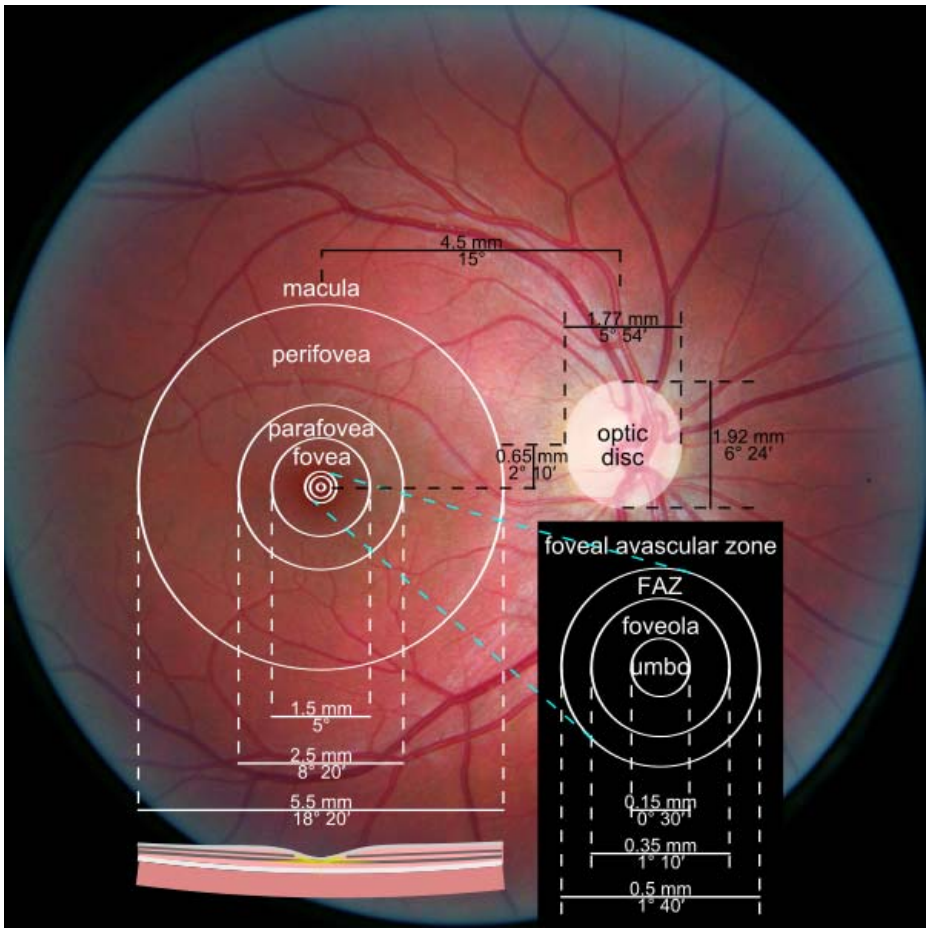


Figure 4 : la rétine centrale Photographie du fond d'œil et coupe horizontale passant par la macula. (51).

2.1.2- Histologie

La structure histologique de la rétine varie selon que l'on se trouve proche de l'ora serrata ou bien dans la région maculaire. En dehors de ces zones spécifiques, l'anatomie microscopique de la rétine varie peu sinon du point de vue du nombre de couches de noyaux de photorécepteurs (49).

Classiquement, la rétine est composée de 10 couches cellulaires, de la couche la plus externe à la couche la plus interne : l'épithélium pigmentaire, la couche des photorécepteurs, la membrane limitante externe, la couche nucléaire externe, la couche plexiforme externe, la couche nucléaire interne, la couche plexiforme interne, la couche des cellules ganglionnaires, la couches des fibres optiques et la membrane limitante interne (49). Au niveau externe, l'EPR adhère à la membrane de Bruch qui limite en dedans la choroïde (49). Les photorécepteurs, l'EPR et la membrane de Bruch constituent une unité fonctionnelle. L'atteinte d'une seule de ces structures peut affecter le fonctionnement de l'ensemble (32).

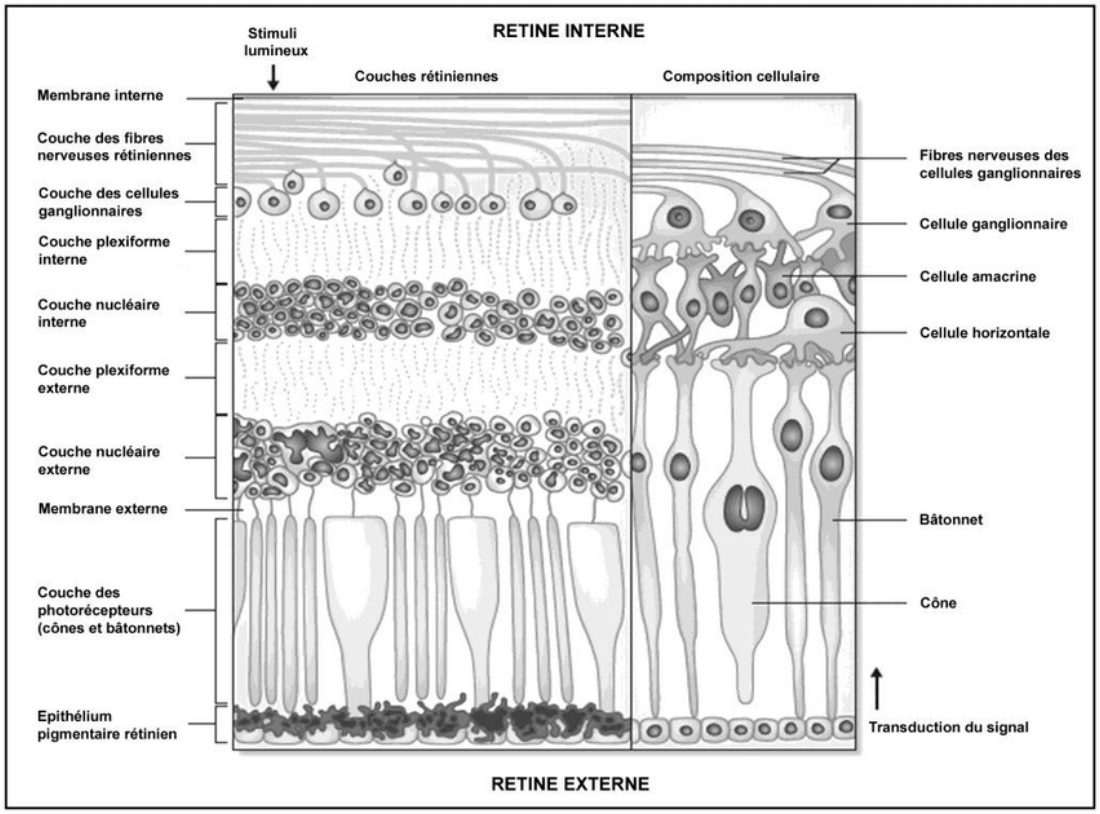


Figure 5 : couches cellulaires de la rétine

1.1.1.1 L'épithélium pigmentaire rétinien

L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) est caractérisé par une monocouche de cellules hexagonale, pigmentées et polarisées, unies entres elles par des jonctions serrées et s'insérant sur la membrane de Bruch (49). Il occupe une situation stratégique entre les photorécepteurs et la choriocapillaire (49). Son intégrité est fondamentale pour le fonctionnement normal de la rétine, en particulier des photorécepteurs, non seulement en raison de ses propriétés physiques de barrière hématorétinienne, de ses propriétés optiques, mais surtout, en raison

de ses nombreuses activités métaboliques (32,52) (Figure 6). Si l'EPR est détruit, photorécepteurs et choriocapillaires s'atrophient (49).

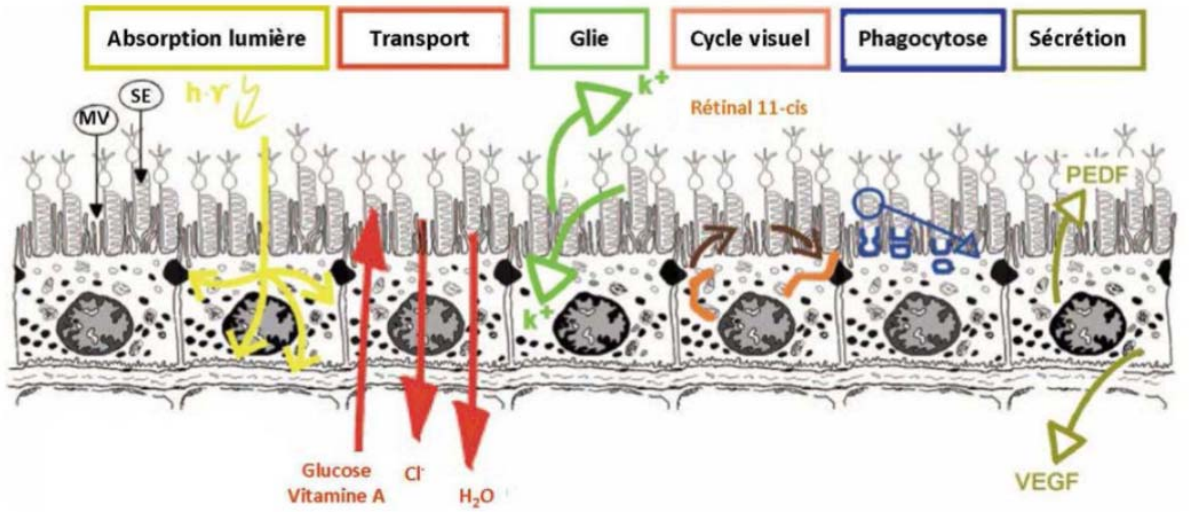


Figure 6 : Les différentes fonctions de l'EPR (25). MV : Microvillosités ; SE : Segment externe des photorécepteurs

En effet, le métabolisme de la rétine dépend des apports de la choriocapillaire pour la partie externe, et des apports des vaisseaux rétiniens pour la partie interne (49). L'EPR forme une barrière de filtration, la barrière hémato-rétinienne externe, semi-perméable entre les photorécepteurs et la choriocapillaire, grâce à la présence de jonctions serrées, dénommées zonulae occludentes, entre les cellules de l'EPR (32). La polarisation de ces cellules va permettre un transport trans-épithélial actif et passif de nutriments et d'oxygène de la choriocapillaire aux photorécepteurs (32,49). L'efflux des déchets métaboliques et l'excès d'eau provenant des photorécepteurs se fait dans la direction opposée (32). Ces échanges sont favorisés par les nombreuses villosités des cellules de l'EPR qui interagissent avec les segments externes des photorécepteurs (49). L'EPR fournit 90% des nutriments nécessaires aux photorécepteurs (32). Dans la région fovéolaire, l'ensemble des besoins des

photorécepteurs doivent être assurés par l'EPR du fait de l'absence de capillaires rétiniens (32).

En plus de l'apport nutritionnel, l'EPR permet la phagocytose et le recyclage des segments externes des photorécepteurs (32,49). L'EPR permet un renouvellement total des articles externes des bâtonnets en 10 jours chez l'homme (53). La phagocytose est importante pour la survie des photorécepteurs. La digestion incomplète des disques et le réarrangement anormal des acides gras polyinsaturés membranaires conduisent à la formation, puis à l'accumulation avec l'âge de lipofuchsine et de déchets (49). Leur exocytose peut s'accompagner d'une accumulation de matériel hydrophobe dans la membrane de Bruch, et d'une réduction de sa perméabilité à l'eau (49).

Par ailleurs, l'EPR joue un rôle important dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A et de ses composés apparentés, les rétinoïdes, éléments essentiels au cycle visuel (32,49). Elle est le site de synthèse ou de stockage de nombreux facteurs de croissance comme le facteur de croissance endothélial vasculaire (ou Vascular endothelial growth factor [VEGF] en anglais) (49).

Enfin, les cellules de l'EPR, du fait de leur pigmentation, ont un rôle d'écran. Elles contiennent de nombreux grains de mélanine absorbant l'excès de photons, source de stress oxydatif pour la rétine (49).

2.1.2.1- La couche des photorécepteurs

On distingue deux types de cellules photoréceptrices selon la forme de leur segment externe : les bâtonnets (long, cylindrique avec de nombreux disques) et les cônes (plus court) (49). Les

bâtonnets et les cônes sont composés de quatre parties incluant un segment interne, un segment externe, un corps cellulaire et une terminaison synaptique (49) (Figure 7).

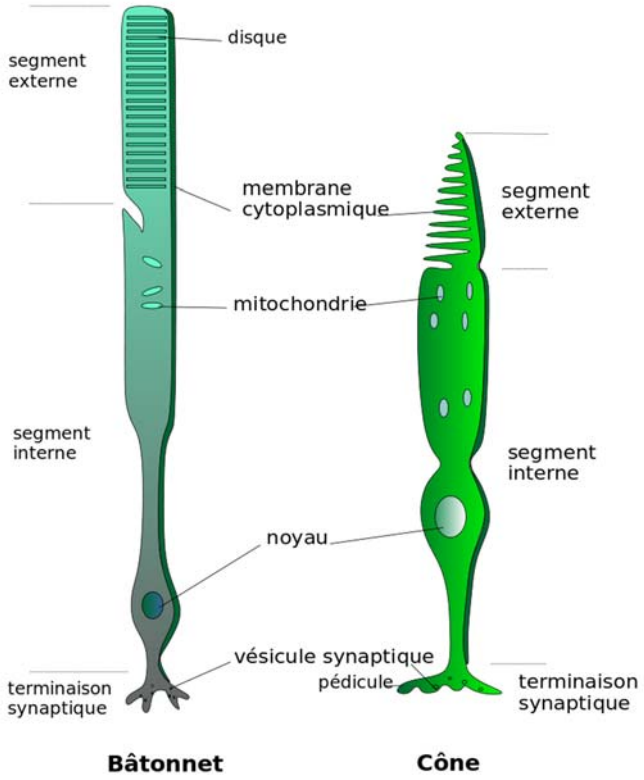


Figure 7 : les photorécepteurs

Ils captent la lumières sous forme de photons grâce à des pigments visuels qui la transforment en signal électrique: c'est la phototransduction du signal lumineux (54).

Les cônes permettent la vision photopique, la perception des couleurs et des détails fins. Ils se concentrent principalement au niveau de la fovéola, puis leur nombre diminue en allant vers la périphérie (49). Les bâtonnets rétiniens permettent la vision scotopique et la perception des contrastes. Les premiers bâtonnets sont visibles à 500 µ de la fovéola et atteignent leur concentration maximale dans la région périmaculaire, à 5-6 mm de celle-ci (55)

2.1.2.2- La choroïde et la membrane de Bruch

La membrane de Bruch est un tissu conjonctif formée par la partie externe de l'EPR et la partie interne de la choriocapillaire (32). Elle forme une barrière de filtration semi-perméable où passent les nutriments provenant de la choriocapillaire vers les photorécepteurs ainsi que les produits de dégradation issus du métabolisme des photorécepteurs et des cellules de l'EPR dans le sens opposé (32).

La choroïde est une couche vasculaire contenant des artères, des veines et des capillaires formant la choriocapillaire. Elle forme une couche unique de capillaires fenêtrés, d'un diamètre de 12 µm à 200 µm, provenant des ramifications des artères ciliaires courtes postérieures et des artères récurrentes du grand cercle artériel de l'iris en avant (49). Quatre-vingt-cinq pour cent du débit sanguin oculaire total est dirigé vers la circulation choroïdienne (56). La choriocapillaire assure les apports métaboliques, essentiellement en glucose, et en oxygène des couches les plus externes de la rétine (y compris de la fovéola qui ne comporte pas de couche interne) (50). Le métabolisme glycolytique et oxydatif de la rétine est source de l'énergie cellulaire sous forme d'ATP, condition élémentaire pour le maintien de l'activité neuronale rétinien (32).

2.2- PHYSIOPATHOLOGIE

2.2.1- Vieillissement rétinien

Au plan anatomopathologique, la DMLA associe des modifications physiologiques, liées au vieillissement, qui seraient plus précoces au niveau des bâtonnets de la couronne fovéale (57), et des modifications pathologiques de l'EPR et la choriocapillaire (32).

1.1.1.1 Vieillissement de la rétine neurale

Avec l'âge, l'organisation des photorécepteurs est modifiée et leur densité diminue (58). L'activité métabolique très forte des photorécepteurs les rend vulnérables aux mutations de l'ADN mitochondrial acquises (59). Les cellules rétiniennes subissent une quantité cumulative de stress oxydatif qui mène ultérieurement à la mort cellulaire (32). La densité des cônes est très stable au cours de la vie et ne décroît pas avec l'âge contrairement à la densité des bâtonnets centraux qui diminue de plus de 30 % dans les 3 mm centraux à la neuvième décennie de la vie, suggérant une plus grande fragilité des bâtonnets (60).

Par ailleurs, on observe une diminution de la circulation veineuse et artérielle chez la personne âgée, en particulier au niveau de la région maculaire (61).

2.2.1.1- Vieillissement des cellules de l'épithélium pigmentaire

De nombreux changements morphologiques et fonctionnels surviennent avec le vieillissement au niveau des cellules de l'EPR (62).

Au cours du vieillissement, la capacité de phagocytose quotidienne des segments externes des photorécepteurs par les cellules de l'EPR est progressivement saturée. Cela entraîne une accumulation de granules fluorescents : la lipofuscine (63). En effet, lors de la dégradation des SEP, certains complexes, trop volumineux pour être catabolisés par les lysosomes, s'accumulent sous la forme de dérivés de la vitamine A et/ou de la mélanine. La photo-oxydation de la vitamine A va conduire à la formation de l'A2E (Di-rétinoïde éthanolamine), dérivé lipido-protéique cytotoxique, qui est un constituant important de la lipofuscine (64). La photo-oxydation de l'A2E va elle-même conduire à la formation de molécules très réactives telles que les produits terminaux de glycation (PTG) et les espèces réactives de l'oxygène (65).

Afin de lutter contre ce stress oxydatif, l'EPR possède un système de défense antioxydant tels que la superoxyde dismutase, la catalase, la vitamine E ou le glutathion par exemple (14). Cependant, avec l'âge, l'EPR semble perdre ses capacités antioxydantes (66). Avec le vieillissement, les microvili apicales des cellules de l'EPR s'atrophient, or plusieurs études ont montré la présence de protéines antioxydantes, telle que la superoxyde dismutase, au niveau de ces organelles (62).

Avec l'âge, la pigmentation des cellules de l'EPR diminue (61,62). La perte de la mélanine est supposée être délétère pour la survie des cellules de l'EPR, les rendant plus vulnérables à la photo-oxydation (67). Au cours du temps, la mélanine s'associe à la lipofuscine pour former des grains de mélanolipofuscine qui s'accumulent dans les cellules de l'EPR (32,62). Ils sont concentrés principalement au niveau de la macula.

Les cellules de l'EPR sont donc particulièrement impliquées dans la production de stress oxydatif au cours du vieillissement.

2.2.1.2- Vieillissement de la membrane de Bruch

Au cours du vieillissement, les lipides peroxydés et les produits terminaux de la glycation (PTG) des protéines vont s'accumuler entre membrane de Bruch et l'EPR sous la forme de dépôts laminaire basaux et de drusens (68,69).Cela provoque un épaississement de la membrane de Bruch (70,71), ainsi qu'une diminution de sa perméabilité et de ses propriétés hydrophiles, altérant ainsi les échanges entre la choriocapillaire et l'EPR. Les lipides peroxydés sont dérivés des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, en particulier l'acide docosahexaénoïque et l'acide linolénique normalement présents dans les segments externes des photorécepteurs (72). Les PTG réduit la taille des pores et la perméabilité de la matrice

extracellulaire en favorisant la liaison des fibres de collagène (32,73,74). De même, on constate une augmentation de ponts disulfides, indiqué par la décroissance des groupes thiols sur les acides aminés, entre les fibres et entre les protéines de structures de la membrane (32).

Par ailleurs, le vieillissement entraîne une altération du débit choroïdien due à une augmentation de la résistance des vaisseaux choroïdiens, elle-même liée à une augmentation de la rigidité de la sclère (75) et des parois vasculaires (76). Cela favoriserait l'accumulation de déchets métaboliques et l'hypoxie tissulaire.

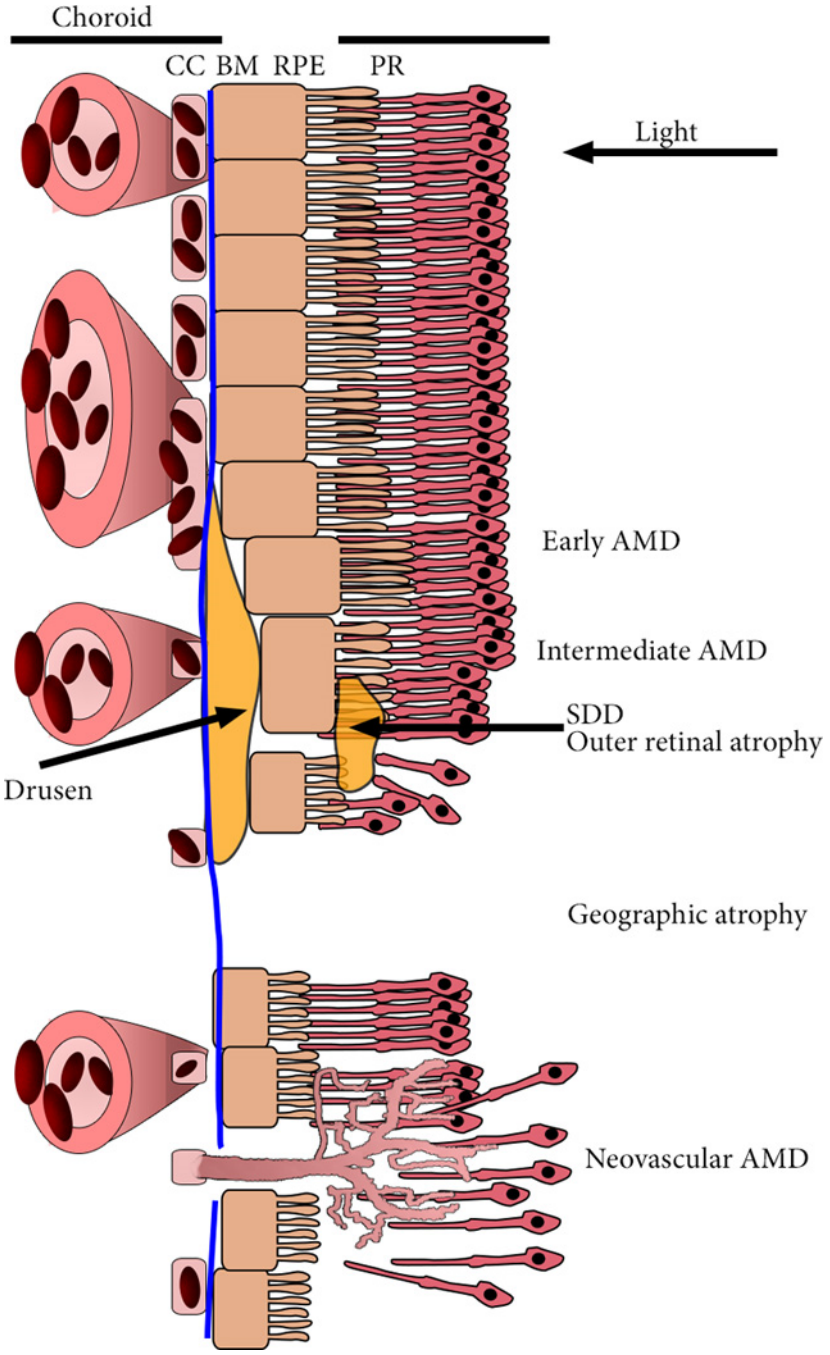


Figure 8 : L'interface rétino-choroïdienne dans la DMLA (77). PR : photorécepteurs externes de la rétine ; EPR : épithélium rétinien pigmenté ; CC : choriocapillaire ; SDD : dépôts drusénoïdes sous-rétiniens ; BM : Membrane de Bruch.

2.2.2- Facteurs de risque de DMLA

La DMLA est définie comme une atteinte maculaire tardive multifactorielle, qui implique un terrain génétiquement prédisposé, associé à l'effet de facteurs endogènes et environnementaux (32). L'inflammation, le stress oxydatif et le métabolisme lipidique sont les trois éléments prépondérants dans la pathogénie de la DMLA (32).

2.2.2.1- Facteurs endogènes

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) affecte plus de 150 millions d'individus dans le monde (78). Elle est la première cause de cécité chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays développés, ce qui en fait un enjeu de santé publique (32). Cependant, la prévalence de la DMLA varie selon l'origine ethnique, de 12,3% chez les sujets blancs, 10,4% chez les Hispaniques, 7,5% chez les mélanodermes, à 7,4% chez les Asiatiques (78).

Certaines études suggèrent une prévalence plus importante chez les femmes que chez les hommes. Cependant, il ne semble pas y avoir de prédominance de sexe (78). Ces différences pourraient être expliquées par une espérance de vie plus importante chez les femmes (32).

La prévalence de la maladie augmente avec l'âge, de moins de 1 % de la population dans la sixième décennie à plus de 15 % de la population dans la neuvième décennie, avec une personne sur dix atteinte après l'âge de 80 ans (79). Parallèlement à l'âge, on observe une augmentation du stress oxydatif, responsable de nombreux dysfonctionnements cellulaires impliqués dans de multiples maladies du vieillissement (66).

2.2.2.2- Facteurs environnementaux

Le tabagisme constitue le facteur de risque le plus consensuel, en dehors de l'âge (80–82). Le risque de développer une DMLA chez les fumeurs est 3 fois plus important que chez les non-fumeurs (82). Il semblerait qu'il existe un effet dose, notamment dans la DMLA exsudative (83). Par ailleurs, Le tabac est responsable de la production de stress oxydatif (84) et diminuerait les composés antioxydants (85).

L'obésité (86), une alimentation riche en graisse (87) et un taux de cholestérol élevé (88) seraient responsables d'une augmentation du risque de développer une DMLA. Les sujets ayant un indice de masse corporel supérieur à 30 ou un taux de cholestérol élevé ont un risque relatif de 1,93 (1,25-2,65) (89) et 1,16 (1,02-1,32) (88), respectivement, de développer une DMLA atrophique.

La prise de suppléments alimentaires antioxydants, notamment de vitamines (vitamine C, vitamine E), caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine, béta-carotène) ne préviendrait ni ne retarderait la survenue d'une DMLA (90). Cependant, plusieurs études et notamment l'AREDS 2 a montré que les suppléments en vitamines, caroténoïdes et minéraux, comme le zinc, pourraient retarder la progression de la maladie chez les patients déjà atteints (90,91).

D'après l'AREDS, l'hypertension artérielle représenterait un facteur de risque de DMLA exsudative avec un risque de 1,19 (1,03-1,38) (81).

2.2.2.3- Facteurs génétiques

Plusieurs gènes ont été identifiés comme facteur de risque de DMLA, incluant des protéines impliquées dans le stress oxydatif et l'inflammation, comme le gène du facteur H du complément (92), le gène ARMS2 (age-related maculopathy susceptibility 2) (93).

Le facteur H du complément (CFH) est sécrété par les cellules de l'EPR (94) et inhiberait le système du complément. Le polymorphisme CFH Y402H réduirait la capacité du facteur H à réguler le système du complément et provoquerait une diminution de l'affinité de CFH pour d'autres molécules comme les glycosaminoglycanes, les malonaldéhydes, les lipides oxydés et la protéine C réactive (95). Ainsi, les homozygotes pour l'allèle CFH Y402H ont un risque de DMLA majoré d'environ quatre fois (96).

L'association des deux polymorphismes CFH Y402H et LOC387715 A69S sur le gène ARMS2 serait associée à plus de 60 % des DMLA (96). Les homozygotes pour les deux variants ont un risque relatif de DMLA multiplié par 50 (96).

Enfin, certaines études retrouveraient une association entre la DMLA et polymorphisme du gène de la paraoxonase 1 (97) et de la superoxyde dismutase 2 (98).

2.3- MACULOPATHIE LIEE A L'AGE

2.3.1- Clinique

Au point de vue clinique, la maculopathie liée à l'âge (MLA), ou DMLA précoce, est caractérisée par la présence d'altération de l'épithélium pigmentaire (Plage d'hypo ou hyperpigmentation des cellules de l'EPR) dans la région maculaire, associées ou non à des drusen (32). Les premières lésions de la MLA apparaissent généralement autour de 50 ans et restent stables pendant plusieurs années, sans retentissement visuel (32).

Les drusen sont dus à l'accumulation de résidus de la phagocytose des photorécepteurs par les cellules de l'EPR localisés entre la membrane basale de l'EPR et la couche collagène interne de la membrane de Bruch (32). Ils sont notamment composés de molécules issues du stress

oxydatif (32) comme les lipides peroxydés, les PTG et les facteurs du complément. On distingue les drusens miliaires et les drusen séreux à l'examen du fond de l'oeil (Figure 9). Les drusen miliaires seraient présents chez 25 à 50% des personnes de plus de 50 ans (79). Ils sont constitués de matériel hyalin. Ils sont ronds, jaunâtres, bien limités et mesurent moins de 125 µm (32). Au cours du temps, les drusen miliaires disparaissent, et l'EPR en regard dégénère et se dépigmente. Les drusen séreux sont plus pâles, de forme irrégulière, sans limites nettes, et sont souvent confluents (32). Les drusens séreux mesurent plus de 125 µm. Ils ont une structure inhomogène, granulaire et vésiculaire, composée de débris cellulaires, notamment des fragments membranaires (32). Ils sont associés à des altérations de l'EPR sus-jacent sous forme d'hyper ou d'hypopigmention puis une atrophie progressive.

L'hyperpigmentation apparait à l'examen du fond d'œil sous forme de tâches brunes, aux contours irréguliers, souvent entourées par une zone de dépigmentation (32). L'hyperpigmentation témoigne de la mort d'un certain nombre de cellules épithéliales qui larguent leur pigment. Celui-ci est alors capturé par un épithélium pigmentaire dépigmenté, capable de phagocytose (79). L'hypopigmentation est associée à une diminution des grains de mélanine dans les cellules de l'EPR avec une augmentation parallèle de la lipofuscine (32). Lors de l'examen du fond de l'œil, cette zone apparaît plus claire que la rétine avoisinante avec des bords nets et arrondis (32).

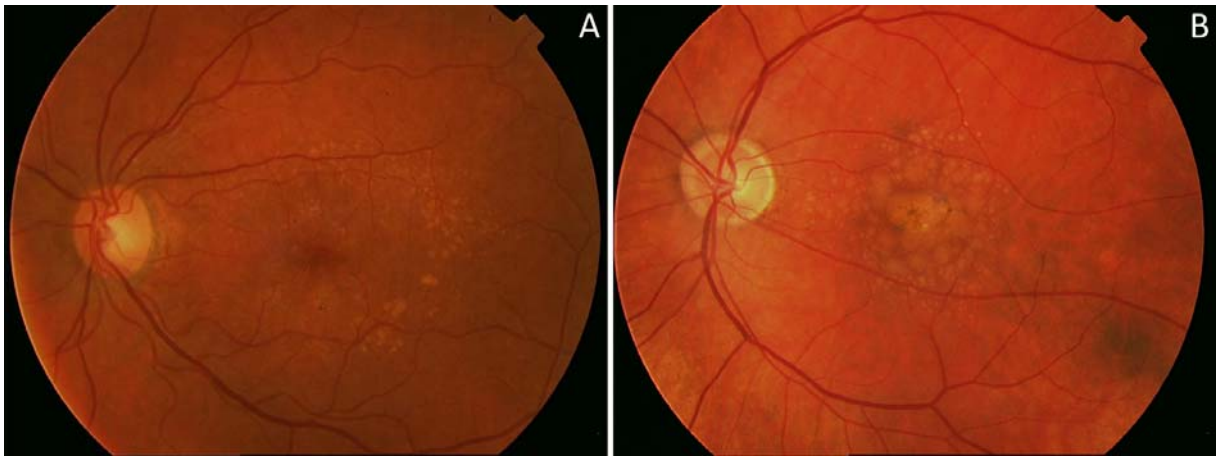


Figure 9 : Maculopathie liée à l'âge (61) A : Drusen miliaires ; B : Drusen séreux et altération de l'épithélium pigmentaire.

2.3.2- Evolution de la maladie

Dans la majorité des cas, la maladie reste stable durant de nombreuses années (32). Cependant, la MLA peut aussi évoluer vers l'une des deux formes de la DMLA, la DMLA atrophique ou la DMLA exsudative, justifiant une surveillance rigoureuse (99).

De nombreuses classifications de la MLA ont été élaboré afin d'aider pour le dépistage et la surveillance et pouvoir définir le traitement préventif le plus adapté des complications dégénératives cécitantes (32). Ces classifications élaborées à partir de rétinophotographies couleurs, en paires stéréoscopiques, ont pour but de déterminer des facteurs de risque et des groupes dont le risque est plus ou moins élevé de développer une DMLA (32). Une première classification de la maculopathie liée à l'âge a été élaborée, le Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (100), fondée sur le type dominant de drusen. D'autres classifications ont suivi, notamment la classification de l'International ARM Epidemiological Study Group (101) puis celle de l'Age-Related Degeneration Study (AREDS) Group (102) secondairement simplifiée (Tableau I) (103), qui ont répartis la DMLA en plusieurs stades basés

sur la quantification des drusen et des migrations pigmentaires. Le risque d'apparition de la DMLA suit la progression de ces différents stades. Le rapport dix-huit de l'AREDS (103) a alors proposé de donner un score de 0 à 2 à chaque œil en fonction de l'absence ou de la présence de drusen de plus de 125 µm (1 point), d'altérations de l'EPR (1 point), de DMLA exsudative (2 points) ou de drusen de 63 à 124µm bilatéraux (1 point), ce qui donne pour un individu un score de 0 à 4. Le risque de progression de la DMLA à cinq ans et dix ans a alors été évalué (Tableau II).

Tableau I : Classification simplifiée de l'AREDS.

Stade	Description
Stade 1 : pas de MLA	Aucun ou quelques petits drusen < 63 µm.
Stade 2 : MLA ou DMLA précoce	Un ou plusieurs des éléments suivants : • Multiples petits drusen < 63 µm ; • Quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 µm ; • Anomalies de l'EPR
Stade 3 : DMLA modérée	Un ou plusieurs des éléments suivants : • Multiples drusen de 63 à 125 µm et au moins un drusen supérieur à 125 µm ; • Atrophie géographique excluant la fovéa
Stade 4 : DMLA avancée	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative.

Tableau II : Risques à 5 ans et 10 ans de DMLA avancée dans un oeil.

Score	Risque de progression à 5 ans	Risque de progression à 10 ans
0	0,5%	1%
1	3%	7%
2	12%	22%
3	25%	50%
4	50%	67%

Cependant, les drusen et les altérations pigmentaires ne sont que la manifestation d'une affection ayant débuté depuis de nombreuses années et dont l'étiologie tout comme le déterminisme restent actuellement encore inconnu (32). De nombreuses études se sont donc penchées sur les facteurs de risque personnels de survenue de DMLA.

2.4- LA DMLA ATROPHIQUE

2.4.1- Définition

La DMLA atrophique atteint 1,2 % des plus de 65 ans en Europe et représente ainsi plus du tiers des cas de DMLA (104) Il s'agit d'une dégénérescence maculaire progressive par apoptose des cellules de l'EPR, altérations de la choriocapillaire, épaississement de la membrane de Bruch puis apoptose des photorécepteurs provoquant une perte visuelle sévère (Figure 8) (105).

2.4.2- Aspect clinique

La forme atrophique de la DMLA est habituellement bilatérale et symétrique (32). A l'examen du fond d'œil, les aires atrophiques se présentent sous la forme de petites lésions blanchâtres arrondies ou ovalaire, plus claire que la rétine avoisinante, à travers laquelle les vaisseaux choroïdiens peuvent être visibles (79). D'abord limitées à la zone périfovéale, l'atrophie provoque une baisse d'acuité visuelle lentement progressive, essentiellement de près, en cas de faible éclairage, ainsi qu'un scotome central. Plus tardivement, les zones d'atrophie rétinochoroïdienne atteignent le centre de la fovéa, par extension, confluence ou apparition de nouvelles plages, entraînant une baisse d'acuité visuelle sévère (79).

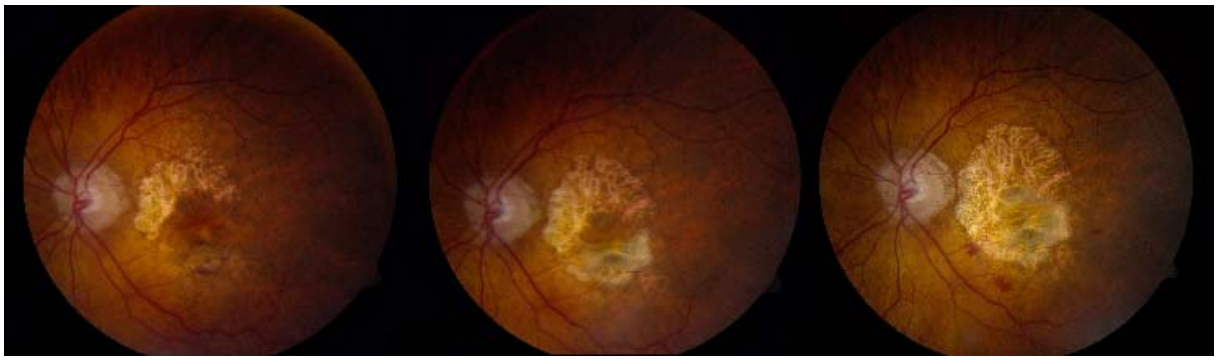


Figure 10 : Evolution de la DMLA atrophique. Atrophie géographique progressive. Il existe également une zone de néovascularisation choroïdienne le long de la face inférieure de la cicatrice avec une fibrose sous-rétinienne.

2.5- LA DMLA EXSUDATIVE

2.5.1- Définition

La DMLA exsudative ou « humide » deux fois plus fréquente que la forme atrophique dans la population européenne âgée de plus de 65 ans (104). Elle est caractérisée par la prolifération de vaisseaux néoformés provenant de la choriocapillaire sous-jacente (79) (Figure 8). On

distingue deux types principaux de néovaisseaux : les néovaisseaux occultes ou sous-épithéliaux, les plus fréquents ; et les néo-vaisseaux visibles ou pré-épithéliaux, plus rares (79). L'accumulation de déchets métaboliques entre les cellules de l'EPR et la membrane de Bruch et l'hypoxie rétinienne pourrait provoquer une accumulation de matériel pro-inflammatoire constituant des stimuli pro-angiogéniques (106). Ces néovaisseaux suscitent une diffusion de sang et de fluide dans et sous la rétine, et ont ainsi un effet délétère sur la fonction visuelle (79).

2.5.2- Clinique

Les patients se plaignent du classique syndrome maculaire qui comprend une baisse d'acuité visuelle brutale, l'apparition d'un scotome (tâche amputant le champ visuel) central et la déformation des lignes ou métamorphopsies (79). Ces symptômes peuvent être dépistés grâce à la grille d'Amsler (79) (Figure 11).

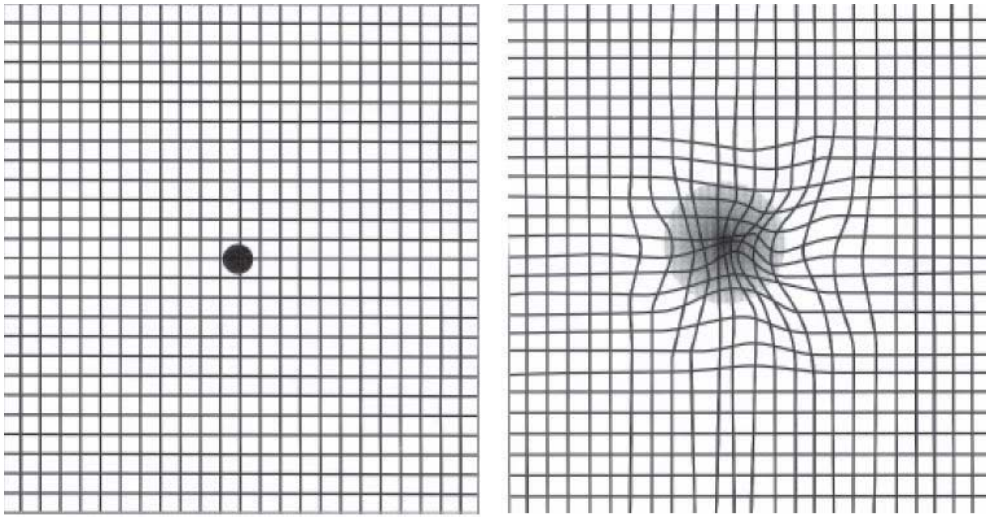


Figure 11 : Grille d'Amsler. Grille d'Amsler normale (image de droite) ; Métamorphopsies et scotome central (image de gauche).

Au fond d'œil, on peut observer des signes d'exsudation comme un œdème maculaire cystoïde, un décollement séreux rétinien, des hémorragies rétiniennes ou sous-rétiniennes et des exsudats lipidiques (79) (Figure 12).

Les techniques d'imagerie rétinienne multimodales comme la rétinophotographie, l'angiographie rétinienne à la fluorescéine et l'indocyanine, la tomographie à cohérence optique (OCT) maculaire, et depuis peu l'OCT angiographie permettent de confirmer le diagnostic et de localiser précisément les néovaisseaux (79).

Figure 12. : DMLA exsudative.

Membrane néovasculaire classique avec hémorragie rétinienne et exsudat lipidique.

2.6- EVOLUTION

Une personne peut être atteinte d'une DMLA atrophique sur un œil, et d'une DMLA exsudative sur le second ; une forme atrophique peut se compliquer d'une forme exsudative et inversement (32). Les deux formes apparaissent ou pas indépendamment l'une de l'autre (61). Actuellement, il n'est pas encore déterminé si ces deux formes sont des manifestations distinctes de la même maladie ou si elles représentent des affections différentes avec des origines et des mécanismes pathologiques divers (107).

Initialement, la DMLA ne touche le plus souvent qu'un œil. Cependant, le risque de bilatéralisation est de 19 à 28% à 5 ans (108).

L'évolution spontanée des lésions, qu'elles soient atrophiques ou exsudatives, se fait vers une extension lésionnelle (32) L'acuité visuelle des patients atteints de DMLA atrophique est longtemps conservée, en raison de l'épargne centrale (32). L'extension progressive par confluence des lésions atrophiques va ensuite atteindre la région fovéolaire, en général entre cinq et dix ans d'évolution, et engendrer une baisse d'acuité visuelle irréversible, qui demeure habituellement comprise entre 1 et 2/10 (32). Contrairement à la DMLA atrophique, l'évolution spontanée de la DMLA exsudative est le plus souvent rapide avec une perte de vision centrale sévère en quelques semaines ou même quelques jours. Chez les patients atteints de DMLA avancée, 79% à 90% des cas de cécité légale, définie par une acuité visuelle inférieure à 1/20 pour le meilleur oeil après correction, étaient associés à des formes néovasculaires (109). Néanmoins, la DMLA exsudative dispose de traitements pour ralentir son évolution, les injections intra-vitréenne d'anti-VEGF. Cependant, après plusieurs années de traitement, la maladie peut tout de même évoluer.

Au stade tardif, apparaît une fibrose maculaire fibrogliale exsudative dite disciforme ou atrophique (32). Il peut s'agir de lésions secondaires à l'évolution spontanée ou bien ayant échappé au traitement.(32) Par définition, l'acuité visuelle est alors non améliorable et inférieure à 1/20, inférieure à Parinaud 14 (32).

Les patients atteints de la DMLA, du fait de leur déficience visuelle, vont progressivement perdre leur autonomie et leur qualité de vie, engendrant parfois un véritable état dépressif (110).

2.7- LES TRAITEMENTS

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour la DMLA. Les principaux traitements existants concernent la DMLA exsudative. Les patients atteints de DMLA atrophique sont surveillés régulièrement mais ne disposent d'aucun traitement efficace actuellement. Enfin les traitements médicaux s'intéressent avant tout à la prévention secondaire afin de diminuer le risque d'évolution d'une MLA vers une DMLA avérée.

2.7.1- Traitements de la DMLA exsudative

Les injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-vascular endothelial growth factor ou anti-VEGF ont révolutionné le traitement de la DMLA exsudative et sont devenus le traitement de référence (79). Le VEGF, sécrété par l'EPR, est un acteur essentiel de la DMLA exsudative. Il entraîne une prolifération des cellules endothéliales et augmente la perméabilité vasculaire, favorisant la survenue de néovaisseaux choroïdiens (79). Le Pegaptanib (Macugen®), premier traitement anti-VEGF en 2004 pour le traitement des DMLA exsudative, a vu son usage considérablement

diminué en faveur du ranibizumab (Lucentis®) et de l'aflibercept (Eylea®) (79). L'IVT d'anti-VEGF est un geste simple à réaliser, en ambulatoire, sous anesthésie topique, avec des règles d'asepsie strictes. Les complications graves, comme l'endophtalmie, le décollement de rétine rhegmatogène ou la cataracte traumatique, sont très rares avec une incidence inférieure à 1% (111). Administrées suffisamment tôt, les IVT d'anti-VEGF peuvent stabiliser et même permettre une certaine récupération visuelle (112–114). Cependant, après une phase d'attaque de trois injections à un mois d'intervalle, l'efficacité thérapeutique est maintenue au prix d'une injection toutes les huit à neuf semaines en moyenne les deux premières années (115), ce qui peut représenter une contrainte pour le patient.

La photothérapie dynamique et la photocoagulation laser, premiers traitements de la DMLA exsudatives, sont aujourd'hui plus anecdotiques. Ils sont indiqués par défaut des anti-VEGF, en cas d'inefficacité ou refus des IVT. Ils sont en effet moins efficaces que les IVT d'anti-VEGF (112) et comporte un risque d'atrophie choriorétinienne avec baisse d'acuité visuelle ou scotome (116).

2.7.2- Prévention

A ce jour, le principal objectif des traitements médicaux de la DMLA est la prévention secondaire en diminuant le risque d'évolution d'une MLA vers une DMLA. La compréhension de la physiopathologie de la DMLA et notamment le rôle du stress oxydatif a permis l'identification de certains facteurs de risques et mis en avant l'intérêt d'une supplémentation en antioxydant.

Ainsi, pour les patients atteints de MLA, il convient de limiter les facteurs aggravants et préconiser certaines règles hygiéno-diététiques. L'arrêt du tabac réduirait le risque de

progression de la maladie vers le stade tardif (80,117). La modification du régime alimentaire, en favorisant les fruits et légumes et les acides gras polyinsaturés riche en oméga 3 (poissons gras), aurait un effet protecteur contre la DMLA (80). Enfin, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (118) comme l'obésité (89) et l'hypertension artérielle reste importante.

L'étude AREDS 1, réalisée sur 3557 sujets, a démontré une réduction de 25% du risque de progression de la DMLA chez les patients présentant une DMLA stade 3 ou 4 traités par l'association vitamine C et E, béta-carotène, zinc et cuivre contrairement aux groupes traités par un de ces éléments seuls ou contre placébo. Cependant, aucune différence significative n'a été retrouvée chez les patients présentant une MLA (119). Par la suite l'AREDS 2 (91) a évalué l'effet d'une modification de sa formulation. L'adjonction d'oméga-3, de lutéine et zéaxanthine n'a pas montré de bénéfice supplémentaire. Néanmoins, l'étude a permis de valider la suppression des béta-carotènes, après avoir retrouvé une augmentation du risque de cancer pulmonaire chez les fumeurs dans deux études (120,121). Ces résultats ont été corroborés par d'autres études dont une méta-analyse ayant conclue à l'efficacité de la supplémentation en vitamines antioxydantes et en zinc pour ralentir la progression vers une DMLA avancée ou une baisse d'acuité visuelle (122). Cependant, la prise d'une supplémentation en vitamines antioxydantes ne préviendrait pas ni ne retarderait la survenue de la DMLA (90).

Chez le sujet sain, il est recommandé de réaliser un examen du fond d'œil tous les deux ans chez les patients de plus de 55 ans sans facteur de risque (61) et de conseiller l'éviction des facteurs de risques comme le tabac et une alimentation variée (79).

2.7.3- Thérapeutiques émergentes

La physiopathologie de la DMLA est complexe et multifactorielle. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents de la DMLA est donc nécessaire pour mettre en place de nouvelles thérapeutiques, en particulier pour la DMLA atrophique qui ne dispose d'aucun traitement curatif ou préventif. Plusieurs voies de recherches sont envisagées, notamment la cascade du complément (123), la neuroprotection, la protection mitochondriale (124) ou la thérapie génique (125). De même, il pourrait être indiqué à l'avenir de réaliser une prévention ciblée des patients présentant un polymorphisme génétique à risque de DMLA (126).

3- EXPLORATION DU STRESS OXYDANT

Le stress oxydant étant impliqué dans de nombreuses pathologies, son évaluation est en plein développement en biologie clinique. Pouvoir caractériser le stress oxydant permet de pouvoir suivre le statut oxydant dans le cadre du suivi d'une pathologie, d'adapter une prescription en cas de prises de compléments antioxydants (127) ou de détecter précocement un état oxydatif anormal en prévention de certaines maladies, en particulier dégénératives (128).

Cependant, l'évaluation du stress oxydant demeure compliquée. En effet, les méthodes utilisées sont peu standardisées, les marqueurs ainsi que leurs techniques de dosage sont multiples (10,129). Cela nécessite donc une analyse critique des solutions retenues. La qualité des marqueurs utilisés dépend autant des propriétés intrinsèques de ces molécules qu'au choix de techniques fiables et spécialisées utilisées pour leur détermination (129). Par ailleurs, les valeurs de références ne sont pas toujours clairement établies puisqu'elles peuvent varier avec le sexe ou l'âge du patient (129–131). De plus, les espèces radicalaires sont fugaces et instables ce qui les rend difficiles à isoler et doser (10,129). L'exploration du stress oxydant repose donc principalement sur la recherche et la quantification des dommages créés au cours des phénomènes oxydants. Le marqueur idéal réunirait les conditions suivantes : il serait détectable même à faibles concentrations, aurait une demi-vie longue et sa production serait modifiée exclusivement en cas de stress oxydant (129). Malheureusement, aucun des marqueurs mis en évidence jusqu'à ce jour ne présente ces capacités.

3.1- MARQUEURS LIES AU STRESS OXYDATIF

3.1.1- Marqueurs liés à l'oxydation des lipides

L'un des marqueurs les plus utilisés à ce jour est le MDA (132) et les isoprostanes (10,133).

Le MDA peut être dosé par réaction avec l'acide thiobarbiturique mais bien que peu onéreuse, cette technique est peu spécifique (10,127,132). D'autres techniques plus fiables existent, sont plus coûteuses et nécessitent un personnel qualifié (10).

Le dosage des isoprostanes s'effectue dans le sang et les urines par chromatographie liquide haute performance ou gazeuse. Leur dosage est fiable et sensible mais couteux et complexe (134). Par ailleurs, les isoprostanes semblent être de bons marqueurs de l'inflammation, dépassant le cadre de l'exploration du stress oxydant (10,135).

Les LDL oxydées sont les derniers marqueurs apparus dans l'exploration du stress oxydatif. Initialement utilisées pour le suivi de l'athérosclérose (136), l'apparition de méthode de dosage immunologique favorise leur utilisation comme facteur global de l'état oxydatif (10,137).

3.1.2- Marqueurs de l'oxydation des protéines

Les produits d'oxydation des protéines sont moins utilisés en pratique clinique (10,130) en raison d'un manque de sensibilité ou de spécificité des techniques utilisées. Parmi ces composés, les dérivés carbonylés des protéines présentent l'avantage d'être stables dans les liquides biologiques (138).

L'état d'oxydation des thiols protéiques, notamment la mesure du rapport GSH/GSSG permet d'avoir une idée du statut oxydant cellulaire (10,129). La modification des thiols protéiques est surtout impliquée dans la régulation des fonctions protéiques. Lors de stress oxydant, le rapport GSH/GSSH diminue (129).

3.1.3- Marqueurs de l'oxydation de l'ADN

La 8-OHdG, présente dans les urines et le plasma, peut être dosée par des techniques de chromatographie qui sont complexes et présentent de nombreux artéfacts (10,134).

3.2- MARQUEURS ANTIOXYDANTS

Pour estimer un stress oxydant, il est possible de mesurer l'activité de certaines enzymes antioxydantes comme la SOD, la GP, la catalase ou la PON 1. Cependant, les techniques de dosage des antioxydants sont généralement complexes et manquent de spécificité (139,140).

Le groupe des antioxydants non-enzymatiques comprend de nombreux composés, qui peuvent être déterminées aussi bien dans le plasma que dans la cellule (141). La chromatographie liquide haute performance est la technique la plus utilisée pour le dosage des antioxydants vitaminiques. Le plasma renferme de nombreuses substances antioxydantes autres que les vitamines dont certaines sont connues (glutathion, protéines à groupements thiols, acide urique…) alors que d'autres ne sont pas clairement identifiées.

La complexité du système antioxydant plasmatique et la difficulté de quantifier chaque constituant biochimique à caractère antioxydant a incité le développement du concept du statut antioxydant total ou total antioxidant status (TAS). Le TAS est une mesure globale de la capacité de l'organisme à se défendre contre les ERO. Il permet une bonne estimation du statut des antioxydants et donc de l'équilibre antioxydant/pro-oxydant. Il existe plusieurs méthodes simples à mettre en œuvre pour la mesure du TAS, comme la Trolox equivalent antioxidant capacity (142), le total radical-trapping antioxidant parameter (143) ou la capacité de réduction ferrique au niveau plasmatique (144). Cependant, les résultats sont difficilement comparables d'une méthode à une autre du fait des principes différents (145). Par ailleurs, le

TAS étant une mesure globale du statut antioxydant, les résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, une augmentation des concentrations plasmatiques de composés comme l'albumine, l'acide urique ou la bilirubine, liées à certains états pathologiques, à des phénomènes physiologiques ou au sexe, pourraient masquer le déficit en d'autres antioxydants notamment vitaminiques (146).

3.3- EXPLORATION DU STATUT OXYDANT

Le stress oxydatif étant défini comme un déséquilibre entre oxydants et défenses antioxydantes, la seule recherche de l'accumulation de dommages oxydatifs peut se révéler infructueuse. Nous savons aujourd'hui que des phénomènes oxydoréducteurs sont impliqués dans la régulation de l'homéostasie cellulaire (10). Le glutathion est une molécule clé tant dans la défense antioxydante, que dans le maintien du statut rédox cellulaire, ou statut oxydant, par son équilibre GSH/GSSG (147). Le GSH réagit rapidement avec les ERO pour former le GSSG. Ainsi, plus la valeur de ce rapport est basse, plus le stress oxydant est élevé. Le dosage du glutathion peut être réalisé à partir du sang total ou des érythrocytes par spectrométrie de masse et chromatographie liquide (148). On peut également mesurer le ratio des thiol/disulfide du plasma pour évaluer le statut oxydant (149).

OBJECTIFS DE LA THESE

Du fait du vieillissement de la population et de son impact sur la qualité de vie, la DMLA représente un problème de santé publique majeur pour lequel il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Malgré l'apparition de thérapies permettant de stabiliser la DMLA exsudative, aucun traitement n'est disponible pour les patients atteints de DMLA atrophique. La DMLA aboutit inéluctablement à la cécité légale, conduisant à la dépendance et au handicap.

Outre le développement de nouvelles thérapeutiques, l'objectif des prochaines années en ophtalmologie est une meilleure prévention de la DMLA. L'amélioration du diagnostic repose sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques aboutissant à l'apparition et la progression de la maladie. Bien que le rôle du stress oxydatif dans la DMLA soit bien connu et qu'une multitude d'études aient évalué ses marqueurs dans la DMLA, les résultats restent discutés. En effet, les études traitant du sujet sont dans la grande majorité de petite taille, sans comparateurs solides et utilisent des méthodes de mesure du stress oxydatif multiples.

L'objectif de ce travail était de réaliser une revue systématique de la littérature concernant l'évaluation du stress oxydatif dans la DMLA, et de comparer, au travers une méta-analyse, le niveau de stress oxydatif chez les sujets sains et ceux atteints de DMLA.

ARTICLE ORIGINAL

Oxidative and anti-oxidative stress markers in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Magalie Bouvet[1], Valentin Navel[2], Julien S Baker[3], Bruno Pereira[4], Frédéric Chiambaretta[1], Frédéric Dutheil[5*]

[1] University Hospital of Clermont-Ferrand, Ophthalmology, Clermont-Ferrand, France

[2] Université Clermont Auvergne, CNRS, INSERM, GReD, Translational Approach to Epithelial Injury and Repair, UHC Clermont-Ferrand, University Hospital of Clermont-Ferrand, Ophthalmology, F-63000, Clermont-Ferrand, France.

[3] Hong Kong Baptist University, Centre for Health and Exercise Science Research, Department of Sport, Physical Education and Health, Kowloon Tong, Hong Kong.

[4] University Hospital of Clermont-Ferrand, Biostatistics, Clermont-Ferrand, France

[5] Université Clermont Auvergne, CNRS, LaPSCo, Physiological and Psychosocial Stress, CHU Clermont-Ferrand, University Hospital of Clermont-Ferrand, Preventive and Occupational Medicine, Witty Fit, F-63000, Clermont-Ferrand, France.

***Corresponding author**: Frédéric Dutheil, Faculty of Health, School of Exercise Science, Australian Catholic University, Melbourne, Australia, Tel: +33 6 88 22 48 48, Fax: +33 4 73 27 46 49, frederic.dutheil@acu.edu.au

Financial Support: None

Conflict of Interests: The authors have declared that no conflicting interests exist.

Running title: Oxidative stress in AMD

Abbreviation:

Age-related macular degeneration (AMD)

body–mass index (BMI)

Confidence intervals (CI)

Effect size (ES)

Glutathione peroxidase (GP)

Low-density lipoprotein (LDL)

Malonydialdehyde (MDA)

Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Protein carbonyl (PC)

Reactive oxygen species (ROS)

Red blood cells (RBC)

Retinal pigment epithelial (RPE)

Standard deviation (SD)

Standard mean deviation (SMD)

Superoxide dismutase (SOD)

Total antioxidant status (TAS)

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Abstract

Topic: We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the blood levels of oxidative and antioxidant markers in age-related macular degeneration (AMD) compared with a control group.

Clinical relevance: AMD is a multifactorial disease among which oxidative stress may play a major pathophysiological role.

Methods: The PubMed, Cochrane Library and Embase databases were searched on July 23th 2020 for studies reporting oxidative stress and antioxidant markers in AMD and in healthy controls using a combination of AMD, oxidative stress, and antioxidant keywords. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to assess the risk of bias. We stratified our meta-analysis on the type of biomarkers, the type of AMD, and the origin of the sample (plasma, serum, red blood cells). When possible (sufficient sample size), meta-regressions were proposed for comparison between subgroups and to study the effects of putative influencing factors.

Results: We included 67 case-control studies with a total of 37079 patients: 8521 with AMD and 28558 healthy controls. We included 33 studies in the meta-analysis on oxidative stress markers and 49 on antioxidant markers. We demonstrated a large increase in oxidative stress markers in AMD (Standard mean deviation = 1.48; 95% CI 1.03–1.93, $P < 0.001$) and a moderate decrease in antioxidant stress marker in AMD (-0.63; -0.80 to -0.46, $P < 0.001$). Glutathione peroxidase had the lowest blood levels among antioxidant markers (effect size = -1.57; 95% CI -2.42 to -0.73, $P < 0.001$). No significant differences were found between types of AMD. The differences in the blood levels of antioxidant markers between AMD patients and controls were significantly higher in plasma vs other samples (-1.11; -1.60 to -0.63, $P < 0.001$).

Conclusion: In conclusion, despite heterogeneity between studies, AMD patients had a higher oxidative stress status and lower antioxidant markers compared with healthy controls. Glutathione peroxidase seemed the best antioxidant biomarkers in blood.

Keywords: oxidative stress; antioxidants; macular degeneration; biomarker; prevention; blood; human;

Introduction

With a prevalence up to 12%, age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in Europeans elderly and represents a public health issue.[1] AMD is the result of the damage of the center of the retina i.e. the macula. Usually, AMD severity is divided into early and advanced stages, with advanced stages further divided into dry or wet (i.e. with choroidal neovascularization) forms.[2] AMD is a multifactorial disease resulting from genetic predisposition and environmental factors inducing oxidative stress, such as age, diabetes, smoking and hypertension.[3–7] Oxidative stress is defined by an imbalance between reactive oxygen species (ROS) and their degradation by antioxidants.[8] The retina is particularly susceptible to oxidative stress because of its high consumption of oxygen and its high proportion of polyunsaturated fatty acids. Homocysteine, rapidly auto-oxidized in plasma and forming mixed disulfides, causes oxidative injury to endothelial cells and enhances the peroxidation of low-density lipoprotein (LDL)[9,10] within retina such as Malonydialdehyde (MDA).[11,12] Antioxidants factors within retina are enzymes (e.g. superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GP) and glutathione reductase (GR)), micronutrients (e.g. vitamins and carotenoids), or other factors (e.g. thiol or glutathione).[13,14] Identification of robust biomarkers of AMD is a big challenge in Ophthalmology since early detection may slow the rate of vision loss.[15] Although several studies assessed markers of oxidative stress and antioxidant markers in AMD, findings are discussed[16,17] and inconsistencies may be due to different classifications of AMD, measurement methods, or population characteristics such as age,[18] sex,[19] or comorbidities.[20,21]

Therefore, we aimed to demonstrate that AMD patients have increased oxidative stress and decreased antioxidant levels. We aimed to further examine levels of oxidative stress and

antioxidant markers depending on biomarkers, type of AMD, sample sources (e.g. serum, plasma, red blood cells (RBC)), and putative confounding factors.

Methods

Eligibility criteria for considering studies for this review

To be included, studies had to be published in peer-reviewed journals, in English language, and to describe our primary outcome variable i.e. the laboratory measurement of one or several oxidative stress or antioxidant biomarkers in AMD patients and controls without AMD. When multiple publications from the same study population were available, we checked for duplicate analysis and included only the most exhaustive publication for each biomarker (population number, biomarkers number, the most recent publication). The search was not limited to specific years or minimal sample size.

Search methods for identifying studies

We performed literature review according to MOOSE guidelines for Meta-Analysis and Systematic Reviews of Observational Studies. Search in databases Pubmed, Embase and CENTRAL were updated on July 23th 2020 with a combination of AMD, oxidative stress, and antioxidant keywords to identify primary research studies (list of detailed keywords referring to acronyms and synonyms of AMD, oxidant and antioxidant markers is presented in Appendix 1, for each database). In addition, reference lists from publications meeting our inclusion criteria and from systematic review were hand searched to locate other potential eligible primary studies. If the data were insufficient, we contacted the authors by e-mail. We used EndNote X7 to manage the records identified and eligibility status.

Study selection

The data were extracted by two independent investigators (MB and FD), with disagreements settled by discussion with a third author (VN).

Data collection and risk of bias assessment

We imposed no limitation on the nature of controls but they needed to have the same age range, sex ratio and regional origin as AMD patients. Study had to report oxidative stress or antioxidant marker levels, including the range of values (mean, standard or median, interquartile), type of fluid, and techniques used to measure markers (or included appropriate references). All those aforementioned variables were entered into a standardized Excel spreadsheet. We also extracted the following data: first author, publication year and journal, country, study design, sample size, other characteristics of the population (age, sex, anthropometric data, inclusion and exclusion criteria). The quality was assessed independently by two reviewers (MB and FD) by using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS),[22] with disagreements settled by discussion with a third author (VN). The NOS of case control studies assesses three components: selection, comparability and exposures. One point was attributed for each item within the "selection" and "exposure or outcomes" categories. A maximum of two points could be given for "comparability". Studies with ≥ 8 points were considered high quality, 6-7 medium quality, ≤ 5 low quality.

Data synthesis and analysis

Statistical analysis was conducted using Stata software (version 14, StataCorp, College Station, US).[23–25] Baseline characteristics were summarized for each study sample and reported as mean (standard-deviation) and number (%) for continuous and categorical variables respectively. When not reported, standard deviations were estimated from formulas using the median and range[26] or using the mean and confidence intervals.[27] When data on biomarker variability were not available, the results were commented on in the review but excluded from the meta- analysis. Only biomarkers that were the object of at least three independent studies were included in our meta-analysis. Random effects meta-analyses (DerSimonian and Laird approach) were conducted when data could be pooled, comparing levels of oxidative stress or antioxidant markers between AMD patients and non-AMD controls [28]. We described our results by calculating the effect size (ES, standardized mean differences—SMD). An ES is defined as a unitless measure of the levels of the stress markers centered at zero if the stress marker levels in AMD patients are not different from those in non-AMD controls. A positive ES denoted improved performance. A scale for ES has been suggested with 0.8 reflecting a large effect, 0.5 a moderate effect, and 0.2 a small effect.[29] P values less than 0.05 were considered statistically significant. We first computed global meta-analyses stratified on oxidative stress and antioxidant markers. We further computed meta-analysis for each type (exudative and non-exudative) and stade (early and advanced) of AMD. Heterogeneity between studies was evaluated by examining forest plots, confidence intervals (CI) and using formal tests for homogeneity based on the I^2 statistic, which is the most common metric for measuring the magnitude of between-study heterogeneity and is easily interpretable. I^2 values range between 0% and 100% and are typically considered low for <25%, modest for 25–50%, and high for >50%. For example, a significant heterogeneity may be due to the variability

between the characteristics of the studies (NOS, matched), the characteristics of the participants (e.g. age, sex, type of AMD), the type of markers, or the origin of the sample (e.g. plasma, serum, RBC, after fasting). For rigor, funnel plots of these meta-analyses were used to search for potential publication bias. Visual inspection of funnel plot asymmetry was performed to address for possible small-study effect, and Egger's test was used to assess publication bias. A value of $p < 0.10$ was considered statistically significant[30]. In case of a significant publication bias, Duval and Tweedie's trim and fill method was used to allow for the estimation of an adjusted ES.[31] Sensitivity meta-analyses were also computed by stratifying results on the type of fluid (plasma, serum, RBC). When possible (sufficient sample size), meta-regressions were proposed to study the heterogeneity and the relationship between the levels of oxidative stress and antioxidant markers and clinically relevant parameters such as the participants gender, age, the type of biomarkers, the type and stade of AMD, quality score, measurement approaches (fasting samples or not) and the sample origin (RBC, serum, plasma). Results were expressed as regression coefficients and 95% Confidence intervals (CI).

Results

An initial search produced a possible 9400 articles. Removal of duplicates and use of the selection criteria reduced the number of articles reporting the evaluation of oxidative stress or antioxidant markers to 78 articles included in our systematic review from which 67 (86%) were included in our meta-analysis for a total of 37079 patients: 8521 with AMD and 28558 non-AMD controls. Selected studies were published between 1986 and 2019. Details of the literature search process are in the PRISMA flow chart (Fig 1). Characteristics of included

studies are described in Table 1. The following sections only refer to studies included in our meta-analyses.

More details on characteristics of participants, outcomes and aims of the studies, study designs of included articles, inclusion and exclusion criteria, stade and type of AMD, method of sampling for markers analysis are described in Appendix 2.

Quality of articles

Using the NOS criteria, the quality of the 67 included studies (Fig 2, S1 Fig) varied from 3[32] to 9[33–36] with a mean score of 6.1 +/- 1.5.

Meta-analyses of oxidative stress and antioxidant markers in AMD

Oxidative stress: Thirty three studies were included (Fig 3.).[33,37–68] Overall oxidative stress markers were higher in AMD patients compared with controls (ES=1.47, 95%CI 1.04–1.91, $p < 0.001$; $I^2 = 98.3\%$), with also significant increase for Disulphide (1.61, 0.05–3.16, $p = 0.043$; $I^2 = 95.7\%$), Homocysteine (0.53, 0.18–0.88, $p = 0.003$; $I^2 = 94.4\%$), MDA (2.01, 1.10-2.93, $p < 0.001$; $I^2 = 98.1\%$), Oxidized LDL (2.26, 0.38–4.14, $p = 0.019$; $I^2 = 98.3\%$), Protein carbonyl (PC) (2.18, 1.32–3.03, $p < 0.001$; $I^2 = 95.3\%$). Total oxidant status was non significant.

Antioxidant markers: Forty nine studies were included (Fig 4.).[32,34,36–40,42–44,47,48,51–53,56–58,60–62,66–94] Overall antioxidant markers were lower in AMD patients compared with controls (ES=-0.63, 95%CI -0.80 to -0.46, $p < 0.001$; $I^2 = 97.7\%$), with also significant decrease for GP (-1.57, -2.42 to -0.73, $p < 0.001$; $I^2 = 98.3\%$), SOD (-1.13, -2.03 to -0.23, $P = 0.014$; $I^2 = 98.7\%$), Total antioxidant status (TAS) (-1.07, -1.50 to -0.65, $p < 0.001$; $I^2 = 88.6\%$), Vitamin A (-0.34, -0.65 to

-0.03, p = 0.031; I^2 = 71.5%) and Vitamin C (-0.32, -0.52 to -0.13, p = 0.001; I^2 = 0.0%). Other ES were not significant.

Sensitivity analyses: both for oxidative stress and antioxidant markers, similar results were obtained when stratifying analysis according to the type of AMD (early, dry, exudative, advanced, non-exudative) (Fig 5. & Fig 6.) and different fluids (Fig 7. & Fig 8.). More details are available (S2-S17 Fig.). Analysing for putative publication bias, funnel plot was rather symmetrical for oxidative stress markers (Fig 9.) (Egger test, p = 0.33), and asymmetrical for antioxidant markers (Fig 10.) (Egger test, p = 0.003) – however, Duval and Tweedie's trim and fill method could not be performed due to a too high heterogeneity between studies (I^2 = 98.3%)[95].

Metaregressions

For oxidative stress markers (Table 2), Homocysteine had the lowest blood levels among oxidative stress markers. For antioxidant markers (Table 3), age matched studies and higher percentage of men were associated with a higher difference in antioxidant levels between AMD patients and controls. Studies that used plasma as sample matrix and fasting state had a higher difference in antioxidant levels between AMD patients and controls. In contrast, studies using serum and higher BMI was linked with a lower difference in antioxidant levels between AMD patients and controls. GP had the lowest blood levels among antioxidant markers. All the other clinical and demographic variables tested did not influence the association between oxidative stress / antioxidant markers and AMD.

Discussion

The main findings were that AMD patients had an overall increase of oxidative stress markers (ES=1.48, 95%CI 1.03–1.93, $p < 0.001$) and an overall decrease of antioxidant markers (ES=-0.71, 95%CI -0.89 to -0.54, $p < 0.001$). Despite heterogeneity between studies, we highlighted some biomarkers of interest.

Oxidative stress and AMD

In our study, we demonstrated an increase in oxidative stress in AMD in line with the literature.[11–13,96–99] Regarding oxidative stress, AMD patients had significantly higher PC, MDA, Disulphide, Homocysteine and Oxidized LDL compared to control. Identification of robust biomarkers in AMD is a big challenge in ophthalmology. Oxidative stress is not assessed in daily clinical practice. Indeed, measuring blood ROS levels is difficult because of their very short half-life.[100] However, there are numerous markers of oxidative stress, and several methods of measurement. PC is a biomarker of oxidative protein damage. The determination of PC as a marker of oxidative stress in vivo has been proposed to have some advantages compared with lipid peroxidation products, such as MDA, because they are formed early and they are generally more stable.[101] MDA is a by-product of lipid peroxidation and a reliable marker of oxidative stress[102]. It is present in drusen, the extracellular deposits that accumulate in AMD eyes[103]. It exerts also cytotoxic effects, induces autophagy dysregulation and upregulates VEGF expression in RPE cells.[104,105] Another meta-analysis found significantly increased MDA levels in AMD patients, as we did.[106] Homocysteine, an intermediary amino acid formed during the conversion of methionine to cysteine, is rapidly auto-oxidized in plasma, forming homocystine, mixed disulfides and homocystine thiolactone. ROS are

produced during the auto-oxidation of homocysteine. Homocysteine may induce vascular damage[107] by a variety of mechanisms including platelet activation, oxidative stress, hypercoagulability, endothelial dysfunction, and vascular smooth muscle cell proliferation. Several evidence suggested that choriocapillaris injury can lead to the development of AMD.[10] Another meta-analysis also revealed that elevated Homocysteine level was significantly associated with exudative AMD.[17] However, compared to the other oxidative stress markers, the magnitude of the change in circulating Homocysteine levels between AMD and controls was lower. Homocysteine is probably not a good biomarker of oxidative stress in AMD. Homocysteine thiolactone, one of several Homocysteine metabolites, can accelerate atherogenesis via LDL homocysteinylation causing overproduction of Oxidized LDL. Oxidized LDL also induces endothelial dysfunction[108] and increases ROS in Adult Retinal Pigment Epithelial 19 cells[109].

Antioxidant defense system in AMD

There are two main categories of antioxidants: endogenous (constitutive of the cells) and exogenous (provided by nutrition intake). Antioxidant enzymes, such as GP and SOD, are of endogenous origin and constitute the first line of antioxidant defense for the photoreceptor and RPE cells (especially in the area of the macula).[110,111] We demonstrated a decreased blood levels of both endogenous antioxidants (such as antioxidant enzymes i.e. GP and SOD), and exogenous antioxidants (such as vitamin A and C in AMD). Despite both significant, endogenous antioxidants provide a more reliable marker of antioxidant stress state than antioxidant micronutrients that depend on the current intake.[112] For example, we demonstrated that fasting influenced blood antioxidants levels, suggesting the variability of measures. Among endogenous antioxidants, GP acts in cooperation with SOD and Catalase

protect the photoreceptors and RPE cells from oxidative damage.[16,113] The observed decreased GP and SOD activity would also shunt the conversion of hydrogen peroxide from water and oxygen toward hydroxyl radical production. Increase hydroxyl radicals would result in increased lipid peroxidation, and we found increased MDA. Other ocular pathologies is associated with a decreased blood levels of antioxidants[24,114]. Like us, another meta-analysis found no significant results for Catalase in glaucoma[24]. We also found a significant decrease in TAS, which is consistent with impaired antioxidant defenses.

Limitations

Our study has some limitations. All the studies included were limited to cross-sectional studies using a case-control design. For this reason, we cannot establish if oxidative stress is a possible cause or a consequence of AMD. Despite our meta-analysis included more than 30000 individuals over the globe, considerable heterogeneity between studies was found. This heterogeneity may be explained by several factors. We found that age-matched and gender impacted on the ES of our meta-analysis. Oxidative stress is dependant of age[19] – especially within RPE cells and subretinal layers[96] – and gender.[19] For these reasons, studies about AMD and/or oxidative stress should be age and gender-matched. Though there were similarities between the inclusion criteria, they were not identical. In particular, some controls could have other factors inducing oxidative stress, such as cataract, glaucoma or could have multivitamin or anti-VEGF treatment – but insufficient data precluded further analyses. This may have minimized the differences we reported in oxidative stress levels between AMD participants and controls such as BMI, which is known to be associated with oxidative stress. [21] Despite literature showed potential effects of clinical status of AMD, smoking and total cholesterolemia,[3–7] we did not retrieve an influence of those comorbidities. Moreover, the

absence of standardized methods of measuring oxidative stress contributes to the heterogeneity, especially the biological samples used (plasma, serum) or fasting status, which is particularly important when analyzing blood micronutrients levels.[112] Heterogeneity between studies is assessed in visual analysis of funnel plots and Egger's test, revealing publication bias especially in anti-oxidant meta-analysis.

Conclusion

In summary, there is some evidence showing higher oxidative stress status in AMD and lower antioxidant markers compared with healthy controls. Despite heterogeneity between studies, GP seemed the best antioxidant biomarker in blood. Implications of oxidative stress in the pathophysiology of AMD and the potentially interesting therapeutic approach should be further studied.

Acknowledgements

The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests

No conflicting relationship exists for any author.

Author contributions

Conceived and designed the experiments: FD. Performed the experiments: MB VN FD. Analyzed the data: BP FD. Contributed reagents/materials/analysis tools: MB VN BP FC FD. Wrote the paper: MB FD. Integrity of the data analysis: MB FD.

Data availability statement

All relevant data are within the paper.

Figures Legends

Fig 1. Search strategy_____75

Fig 2. Quality assessment of studies using Newcastle-Ottawa Assessment scale (NOS) for case-control studies._____76

Fig 3. Meta-analysis of oxidative stress markers in age related macular degeneration, stratified by biomarkers._____78

Fig 4. Meta-analysis of antioxidant markers in age related macular degeneration, stratified by biomarkers._____79

Fig 5. Meta-analysis of oxidative stress markers in age related macular degeneration, stratified by type of AMD._____84

Fig 6. Meta-analysis of antioxidant markers in age related macular degeneration, stratified by type of AMD._____85

Fig 7. Meta-analysis of oxidative stress markers in age related macular degeneration, stratified by fluid._____87

Fig 8. Meta-analysis of antioxidant markers in age related macular degeneration, stratified by fluid._____88

Fig 9. Meta-funnel on oxidative stress markers in AMD._____89

Fig 10. Meta-funnel on antioxidant markers in AMD._____89

Table Legends

Table 1. Characteristics of included studies_____90

Table 2. Meta-regression for oxidative markers_____97

Table 3. Meta-regression for antioxidant markers_____98

Supporting information

S1 Fig. Summary bias risk of included case-control studies articles using the NOS model.__99

S2 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in early AMD._____100

S3 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in advanced AMD._____101

S4 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in dry AMD._____102

S5 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in exudative AMD._____103

S6 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in non-exudative AMD._____104

S7 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in early AMD._____105

S8 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in advanced AMD._____107

S9 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in dry AMD._____109

S10 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in exudative AMD._____110

S11 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in non-exudative AMD._____112

S12 Fig. Meta-analysis on plasma oxidative stress markers in AMD._____114

S13 Fig. Meta-analysis on serum oxidative stress markers in AMD._____115

S14 Fig. Meta-analysis on red blood cells oxidative stress markers in AMD._____116

S15 Fig. Meta-analysis on plasma antioxidant markers in AMD._____117

S16 Fig. Meta-analysis on serum antioxidant markers in AMD._____118

S17 Fig. Meta-analysis on red blood cells antioxidant markers in AMD._____120

Appendix 1. Search strategy._____121

Appendix 2. Details on characteristics of participants, outcomes and aims of the studies, study designs of included articles, inclusion and exclusion criteria, stade and type of AMD, method of sampling for markers analysis._____124

Fig 1. Search strategy.

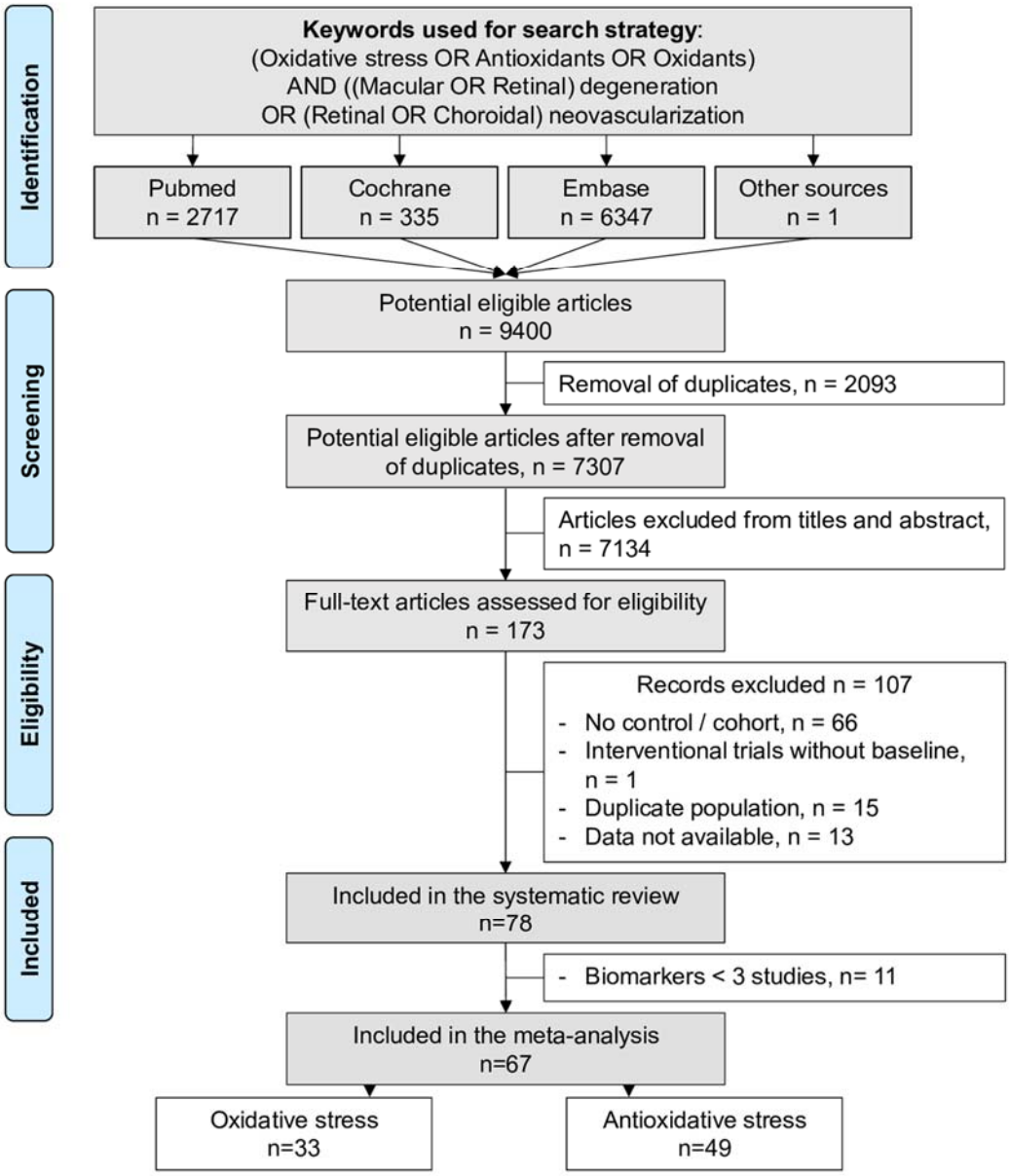


Fig 2. Quality assessment of studies using Newcastle-Ottawa Assessment scale (NOS) for case-control studies. Low quality ≤ 5; Moderate quality 6-7; High quality 8-9

	Selection bias				Compara-bility bias		Outcome bias		
	Is the case definition adequate ?	Representativeness of the cases	Selection of controls	Definition of controls	Study controls for the most important factor	Study controls for any important factor	Ascertainment of exposure	Same ascertainment method for cases and controls	Non response rate
Aktaş 2017	+	-	-	+	+	+	+	+	?
AnandBabu 2016	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Arıkan Yorgun 2016	+	-	?	+	+	+	+	+	?
Ates 2009	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Axer-Siegel 2004	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Baskol 2006	?	-	?	+	+	+	+	+	?
Belda 1999	?	+	+	?	+	-	+	+	?
Bharathselvi 2016	?	-	?	+	+	-	+	+	?
Blasi 2001	+	-	?	+	+	+	+	+	?
Blumenkranz 1986	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Brantley 2012	+	+	-	+	+	-	+	+	?
Cakir 2014	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Cardinault 2005	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Cohen 1994	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Čolak 2017	?	-	?	+	+	+	+	+	?
Cumurcu 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dasch 2005	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Elbay 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Everekliogiu 2003	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Gale 2003	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Ghosh 2013	-	+	+	?	-	+	+	+	+
Golan 2011	+	-	+	+	+	+	+	+	?
Ikeda 2001	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Itty 2014	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Javadzadeh 2010	?	-	-	+	-	-	+	+	?
Jelodar 2018	+	+	-	?	+	+	+	+	?
Kamburoglu 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kim 2014	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Kim 2018	?	-	?	+	+	-	+	+	?
Mares-Perlman 1995	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Matsuura 2017	+	-	?	+	-	-	+	+	?

	Selection bias				Compara-bility bias		Outcome bias		
	Is the case definition adequate ?	Representativeness of the cases	Selection of controls	Definition of controls	Study controls for the most important factor	Study controls for any important factor	Ascertainment of exposure	Same ascertainment method for cases and controls	Non response rate
Morrison 2011	+	-	+	+	-	-	+	+	?
Mrowicka 2017	+	-	-	+	-	-	+	+	?
Mulero 2014	+	-	+	+	+	-	+	+	?
Nath 2004	+	-	-	+	+	-	+	+	?
Ng 2019	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Nowak 2003	+	-	-	+	-	-	+	+	?
Nowak 2005	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Obeid 2013	+	+	-	+	-	-	+	+	?
Ozyurt 2017	+	-	?	+	-	-	+	+	?
Park 2014	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Pinna 2016	+	-	?	+	+	+	+	+	?
Plestina-Borjan 2015	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Prashar 1993	+	-	-	+	-	-	+	+	?
Rodrigo 2018	+	-	?	+	-	-	+	+	?
Samiec 1998	?	-	+	+	+	-	+	+	?
Sanders 1993	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Seddon 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Shen 2012	+	+	-	+	-	-	+	+	?
Simonelli 2002	+	-	-	+	-	-	+	+	?
Singh 2010	+	-	?	+	+	+	+	+	?
Singh 2013	+	+	-	+	-	-	+	+	?
Smith 1997	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Thurnham 2015	+	-	+	+	+	+	+	+	?
Totan 2009	+	+	-	+	+	+	+	+	?
Tsang 1992	+	+	-	+	+	-	+	+	?
Uğurlu 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Venza 2 2012	-	+	+	+	+	+	+	+	?
Venza 2012	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Vine 2005	+	-	-	+	-	-	+	+	?
Wang 2007	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Wang 2008	+	-	-	+	+	-	+	+	?
Wu 1994	+	-	-	+	+	+	+	+	?
Yildirim 2004	+	-	?	+	+	+	+	+	?
Yildirim 2011	+	-	-	+	+	-	+	+	?
Zafrilla 2013	+	-	-	+	+	-	+	+	?
Zhou 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	?

Fig 3. Meta-analysis of oxidative stress markers in age related macular degeneration, stratified by biomarkers. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown;

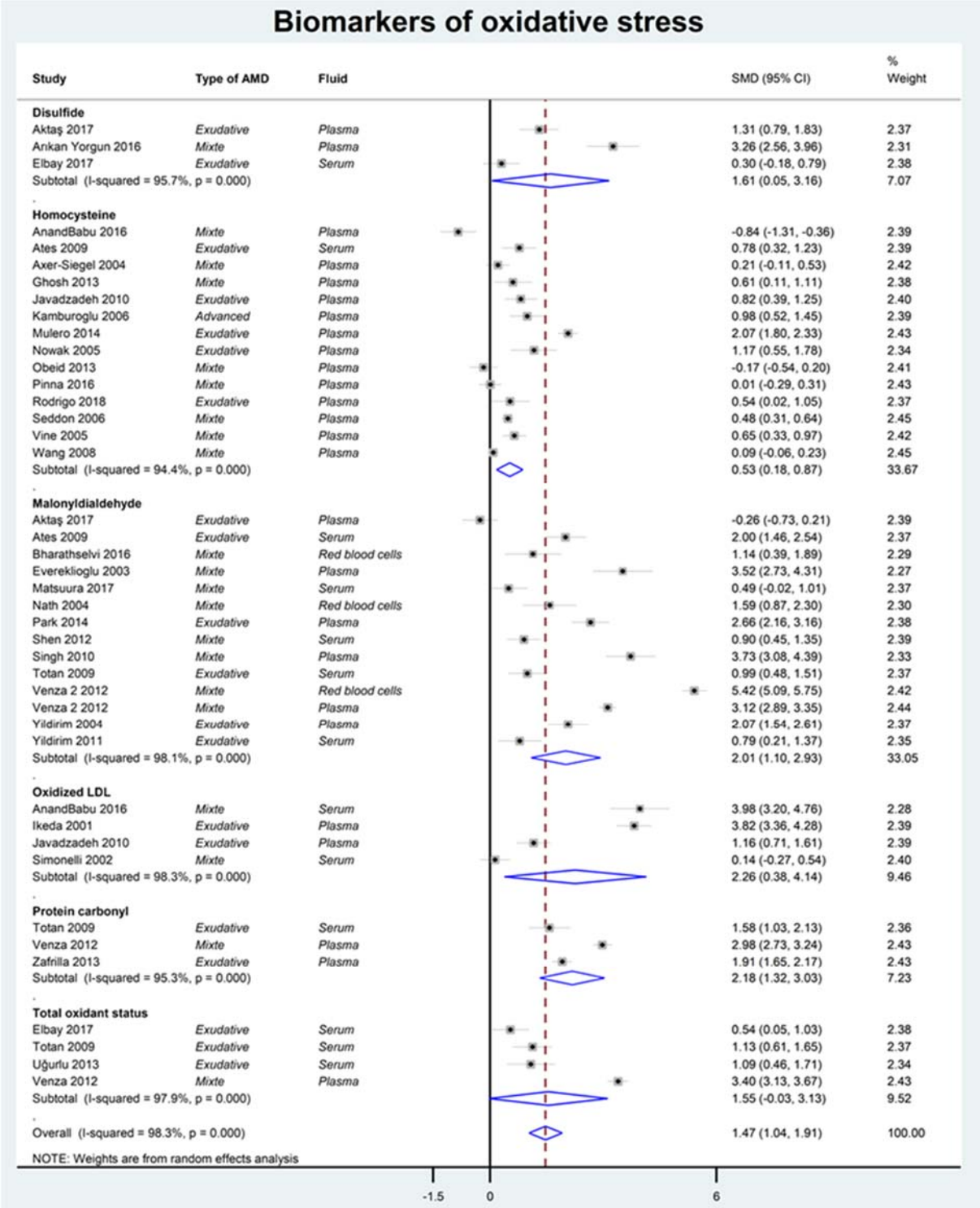
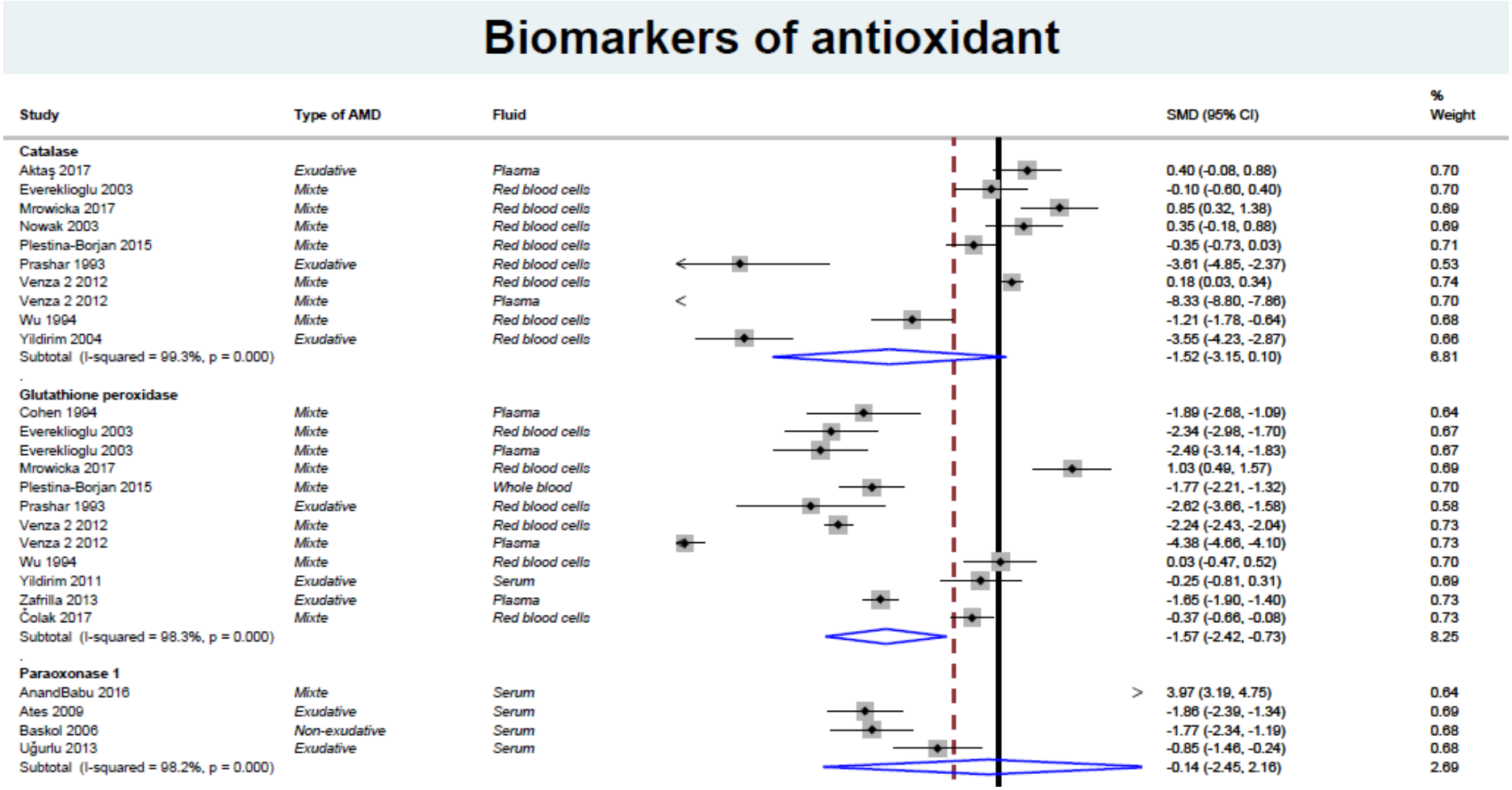


Fig 4. Meta-analysis of antioxidant markers in age related macular degeneration, stratified by biomarkers. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown;



Biomarkers of antioxidant

Study	Type of AMD	Fluid	SMD (95% CI)	% Weight
Superoxide dismutase				
Cohen 1994	*Mixte*	*Red blood cells*	1.58 (0.83, 2.33)	0.65
Everekliogiu 2003	*Mixte*	*Plasma*	-3.26 (-4.01, -2.50)	0.65
Everekliogiu 2003	*Mixte*	*Red blood cells*	-3.47 (-4.25, -2.69)	0.64
Mrowicka 2017	*Mixte*	*Red blood cells*	0.68 (0.16, 1.20)	0.69
Nath 2004	*Mixte*	*Red blood cells*	-1.46 (-2.16, -0.76)	0.66
Nowak 2003	*Mixte*	*Red blood cells*	1.00 (0.45, 1.56)	0.69
Plestina-Borjan 2015	*Mixte*	*Red blood cells*	-0.12 (-0.50, 0.26)	0.71
Shen 2012	*Mixte*	*Serum*	0.36 (-0.07, 0.79)	0.71
Venza 2 2012	*Mixte*	*Red blood cells*	-2.51 (-2.71, -2.30)	0.73
Venza 2 2012	*Mixte*	*Plasma*	-2.50 (-2.70, -2.30)	0.73
Wu 1994	*Mixte*	*Red blood cells*	-0.62 (-1.05, -0.20)	0.71
Yildirim 2011	*Exudative*	*Serum*	-1.29 (-1.90, -0.68)	0.68
Zafrilla 2013	*Exudative*	*Red blood cells*	-4.63 (-5.05, -4.22)	0.71
Čolak 2017	*Mixte*	*Red blood cells*	0.41 (0.12, 0.70)	0.73
Subtotal (I-squared = 98.7%, p = 0.000)			-1.13 (-2.03, -0.23)	9.68
Glutathione				
Bharathselvi 2016	*Mixte*	*Plasma*	-2.59 (-3.54, -1.63)	0.60
Brantley 2012	*Mixte*	*Plasma*	-0.15 (-0.46, 0.17)	0.72
Javadzadeh 2010	*Exudative*	*Plasma*	-0.98 (-1.42, -0.55)	0.71
Nowak 2003	*Mixte*	*Red blood cells*	0.37 (-0.16, 0.90)	0.69
Samiec 1998	*Mixte*	*Plasma*	-0.22 (-0.71, 0.27)	0.70
Yildirim 2011	*Exudative*	*Serum*	-0.18 (-0.74, 0.38)	0.69
Subtotal (I-squared = 87.0%, p = 0.000)			-0.53 (-1.10, 0.03)	4.10
Native thiol				
Aktaş 2017	*Exudative*	*Plasma*	-0.72 (-1.21, -0.24)	0.70
Arıkan Yorgun 2016	*Mixte*	*Plasma*	-6.60 (-7.72, -5.48)	0.56
Elbay 2017	*Exudative*	*Serum*	-0.76 (-1.26, -0.26)	0.70
Nowak 2003	*Mixte*	*Plasma*	0.81 (0.26, 1.36)	0.69
Subtotal (I-squared = 97.8%, p = 0.000)			-1.75 (-3.74, 0.24)	2.64

Biomarkers of antioxidant

Study	Type of AMD	Fluid	SMD (95% CI)	% Weight
Total antioxidant status				
Elbay 2017	*Exudative*	*Serum*	-0.96 (-1.47, -0.45)	0.69
Plestina-Borjan 2015	*Mixte*	*Serum*	-0.99 (-1.39, -0.58)	0.71
Shen 2012	*Mixte*	*Serum*	-0.80 (-1.24, -0.36)	0.71
Simonelli 2002	*Mixte*	*Plasma*	0.00 (-0.40, 0.40)	0.71
Totan 2009	*Exudative*	*Serum*	-3.04 (-3.74, -2.34)	0.66
Uğurlu 2013	*Exudative*	*Serum*	-0.73 (-1.34, -0.13)	0.68
Zafrilla 2013	*Exudative*	*Plasma*	-1.13 (-1.36, -0.90)	0.73
Čolak 2017	*Mixte*	*Plasma*	-1.24 (-1.55, -0.93)	0.72
Subtotal (I-squared = 88.6%, p = 0.000)			-1.07 (-1.50, -0.65)	5.61
Alpha-carotene				
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	-0.04 (-0.55, 0.48)	0.69
Mares-Perlman 1995	*Mixte*	*Serum*	0.11 (-0.11, 0.32)	0.73
Sanders 1993	*Mixte*	*Plasma*	0.00 (-0.34, 0.34)	0.72
Zhou 2011	*Mixte*	*Serum*	-0.81 (-1.07, -0.54)	0.73
Subtotal (I-squared = 89.9%, p = 0.000)			-0.19 (-0.68, 0.29)	2.87
Beta-carotene				
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	-0.09 (-0.60, 0.43)	0.69
Mares-Perlman 1995	*Mixte*	*Serum*	0.04 (-0.17, 0.25)	0.73
Ng 2019	*Exudative*	*Plasma*	-0.45 (-0.69, -0.21)	0.73
Sanders 1993	*Mixte*	*Plasma*	1.57 (1.18, 1.96)	0.71
Simonelli 2002	*Mixte*	*Serum*	-0.09 (-0.50, 0.31)	0.71
Smith 1997	*Mixte*	*Serum*	0.09 (-0.13, 0.31)	0.73
Zhou 2011	*Mixte*	*Serum*	0.51 (0.25, 0.77)	0.73
Subtotal (I-squared = 92.8%, p = 0.000)			0.22 (-0.19, 0.63)	5.04
Beta-cryptoxanthine				
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	-0.14 (-0.66, 0.37)	0.69
Mares-Perlman 1995	*Mixte*	*Serum*	0.06 (-0.16, 0.27)	0.73
Sanders 1993	*Mixte*	*Plasma*	0.50 (0.15, 0.85)	0.72
Simonelli 2002	*Mixte*	*Serum*	-0.33 (-0.74, 0.08)	0.71
Zhou 2011	*Mixte*	*Serum*	-0.89 (-1.16, -0.62)	0.73
Subtotal (I-squared = 91.5%, p = 0.000)			-0.16 (-0.66, 0.33)	3.58
Lutein				
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	-0.08 (-0.59, 0.44)	0.69
Dasch 2005	*Mixte*	*Serum*	0.16 (0.00, 0.32)	0.74
Gale 2003	*Mixte*	*Plasma*	-1.43 (-1.69, -1.16)	0.73
Mares-Perlman 1995	*Mixte*	*Serum*	0.03 (-0.19, 0.24)	0.73
Ozyurt 2017	*Mixte*	*Serum*	-0.08 (-0.42, 0.26)	0.72
Sanders 1993	*Mixte*	*Plasma*	0.00 (-0.34, 0.34)	0.72
Thurnham 2015	*Early*	*Serum*	0.34 (-0.15, 0.84)	0.70
Wang 2007	*Advanced*	*Plasma*	0.15 (-1.00, 1.30)	0.55
Zhou 2011	*Mixte*	*Serum*	-0.17 (-0.43, 0.08)	0.73
Subtotal (I-squared = 92.6%, p = 0.000)			-0.14 (-0.52, 0.23)	6.31

Biomarkers of antioxidant

Study	Type of AMD	Fluid	SMD (95% CI)	% Weight
Lycopene				
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	-0.48 (-1.00, 0.04)	0.69
Mares-Perlman 1995	*Mixte*	*Serum*	-0.01 (-0.22, 0.21)	0.73
Ng 2019	*Exudative*	*Plasma*	-0.95 (-1.20, -0.70)	0.73
Sanders 1993	*Mixte*	*Plasma*	0.00 (-0.34, 0.34)	0.72
Simonelli 2002	*Mixte*	*Serum*	-0.58 (-0.99, -0.16)	0.71
Zhou 2011	*Mixte*	*Serum*	-2.48 (-2.81, -2.15)	0.72
Subtotal (I-squared = 97.1%, p = 0.000)			-0.75 (-1.50, 0.01)	4.30
Zeaxanthin				
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	-0.43 (-0.95, 0.09)	0.69
Dasch 2005	*Mixte*	*Serum*	0.00 (-0.16, 0.16)	0.74
Gale 2003	*Mixte*	*Plasma*	-1.20 (-1.46, -0.93)	0.73
Mares-Perlman 1995	*Mixte*	*Serum*	0.14 (-0.08, 0.35)	0.73
Ozyurt 2017	*Mixte*	*Serum*	-2.67 (-3.13, -2.22)	0.70
Thurnham 2015	*Early*	*Serum*	0.00 (-0.49, 0.49)	0.70
Zhou 2011	*Mixte*	*Serum*	0.00 (-0.26, 0.26)	0.73
Subtotal (I-squared = 96.7%, p = 0.000)			-0.58 (-1.17, 0.00)	5.02
Vitamin A				
Blumenkranz 1986	*Exudative*	*Serum*	0.03 (-0.53, 0.59)	0.69
Cakir 2014	*Mixte*	*Serum*	0.03 (-0.41, 0.47)	0.71
Nowak 2003	*Mixte*	*Plasma*	-0.60 (-1.14, -0.07)	0.69
Sanders 1993	*Mixte*	*Plasma*	-0.93 (-1.29, -0.57)	0.72
Simonelli 2002	*Mixte*	*Serum*	-0.05 (-0.46, 0.35)	0.71
Zhou 2011	*Mixte*	*Serum*	-0.43 (-0.69, -0.17)	0.73
Subtotal (I-squared = 71.5%, p = 0.004)			-0.34 (-0.65, -0.03)	4.24
Vitamin B9				
Kamburoglu 2006	*Advanced*	*Plasma*	-0.34 (-0.78, 0.10)	0.71
Nowak 2005	*Exudative*	*Red blood cells*	-0.44 (-1.01, 0.13)	0.68
Nowak 2005	*Exudative*	*Plasma*	-0.35 (-0.92, 0.22)	0.68
Obeid 2013	*Mixte*	*Serum*	0.18 (-0.19, 0.56)	0.72
Rodrigo 2018	*Exudative*	*Plasma*	-0.29 (-0.80, 0.22)	0.69
Subtotal (I-squared = 27.3%, p = 0.240)			-0.20 (-0.45, 0.05)	3.48
Vitamin B12				
Bharathselvi 2016	*Mixte*	*Serum*	0.62 (-0.09, 1.33)	0.66
Kamburoglu 2006	*Advanced*	*Plasma*	-0.38 (-0.82, 0.06)	0.71
Nowak 2005	*Exudative*	*Plasma*	-0.23 (-0.80, 0.34)	0.68
Obeid 2013	*Mixte*	*Serum*	-0.74 (-1.13, -0.36)	0.71
Rodrigo 2018	*Exudative*	*Plasma*	0.17 (-0.34, 0.67)	0.70
Subtotal (I-squared = 73.3%, p = 0.005)			-0.16 (-0.60, 0.27)	3.45

Biomarkers of antioxidant

Study	Type of AMD	Fluid	SMD (95% CI)	% Weight
Vitamin C				
Blumenkranz 1986	*Exudative*	*Serum*	-0.18 (-0.74, 0.39)	0.69
Cakir 2014	*Mixte*	*Serum*	-0.45 (-0.90, -0.00)	0.70
Nowak 2003	*Mixte*	*Plasma*	-0.46 (-0.99, 0.08)	0.69
Shen 2012	*Mixte*	*Serum*	-0.22 (-0.65, 0.20)	0.71
Simonelli 2002	*Mixte*	*Serum*	-0.28 (-0.68, 0.13)	0.71
Yildirim 2011	*Exudative*	*Serum*	-0.39 (-0.95, 0.17)	0.69
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.952)			-0.32 (-0.52, -0.13)	4.18
Vitamin D				
Golan 2011	*Mixte*	*Serum*	-0.00 (-0.07, 0.06)	0.74
Itty 2014	*Mixte*	*Serum*	0.02 (-0.20, 0.24)	0.73
Jelodar 2018	*Mixte*	*Serum*	-0.28 (-1.00, 0.44)	0.65
Kim 2014	*Mixte*	*Serum*	0.06 (0.00, 0.12)	0.74
Kim 2018	*Mixte*	*Serum*	-1.07 (-1.52, -0.63)	0.71
Morrison 2011	*Exudative*	*Serum*	-0.26 (-0.66, 0.13)	0.71
Singh 2013	*Mixte*	*Plasma*	-0.00 (-0.33, 0.33)	0.72
Subtotal (I-squared = 78.7%, p = 0.000)			-0.09 (-0.23, 0.05)	5.01
Vitamin E				
Belda 1999	*Mixte*	*Serum*	-1.21 (-1.91, -0.52)	0.66
Blasi 2001	*Exudative*	*Whole blood*	-0.36 (-1.00, 0.28)	0.67
Blumenkranz 1986	*Exudative*	*Serum*	0.04 (-0.52, 0.60)	0.69
Cakir 2014	*Mixte*	*Serum*	1.59 (1.08, 2.09)	0.70
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	-0.01 (-0.52, 0.51)	0.69
Jelodar 2018	*Mixte*	*Serum*	1.34 (0.54, 2.14)	0.64
Mares-Perlman 1995	*Mixte*	*Serum*	-0.11 (-0.33, 0.10)	0.73
Nowak 2003	*Mixte*	*Plasma*	1.13 (0.57, 1.69)	0.69
Sanders 1993	*Mixte*	*Plasma*	0.53 (0.18, 0.88)	0.72
Shen 2012	*Mixte*	*Serum*	-0.44 (-0.87, -0.01)	0.71
Simonelli 2002	*Mixte*	*Serum*	-0.08 (-0.49, 0.32)	0.71
Smith 1997	*Mixte*	*Serum*	-0.04 (-0.26, 0.19)	0.73
Tsang 1992	*Mixte*	*Serum*	-0.12 (-0.43, 0.18)	0.72
Subtotal (I-squared = 86.8%, p = 0.000)			0.16 (-0.15, 0.47)	9.05
Copper				
Bharathselvi 2016	*Mixte*	*Plasma*	-7.96 (-10.09, -5.83)	0.34
Cardinault 2005	*Mixte*	*Serum*	0.89 (0.35, 1.42)	0.69
Cumurcu 2006	*Advanced*	*Serum*	-0.37 (-0.88, 0.14)	0.69
Subtotal (I-squared = 97.0%, p = 0.000)			-2.08 (-4.51, 0.35)	1.73
Zinc				
Belda 1999	*Mixte*	*Serum*	-4.43 (-5.62, -3.25)	0.54
Cumurcu 2006	*Advanced*	*Serum*	-0.50 (-1.01, 0.01)	0.69
Simonelli 2002	*Mixte*	*Serum*	-0.25 (-0.66, 0.15)	0.71
Subtotal (I-squared = 95.4%, p = 0.000)			-1.60 (-3.21, 0.02)	1.95
Overall (I-squared = 97.7%, p = 0.000)			-0.63 (-0.80, -0.46)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis

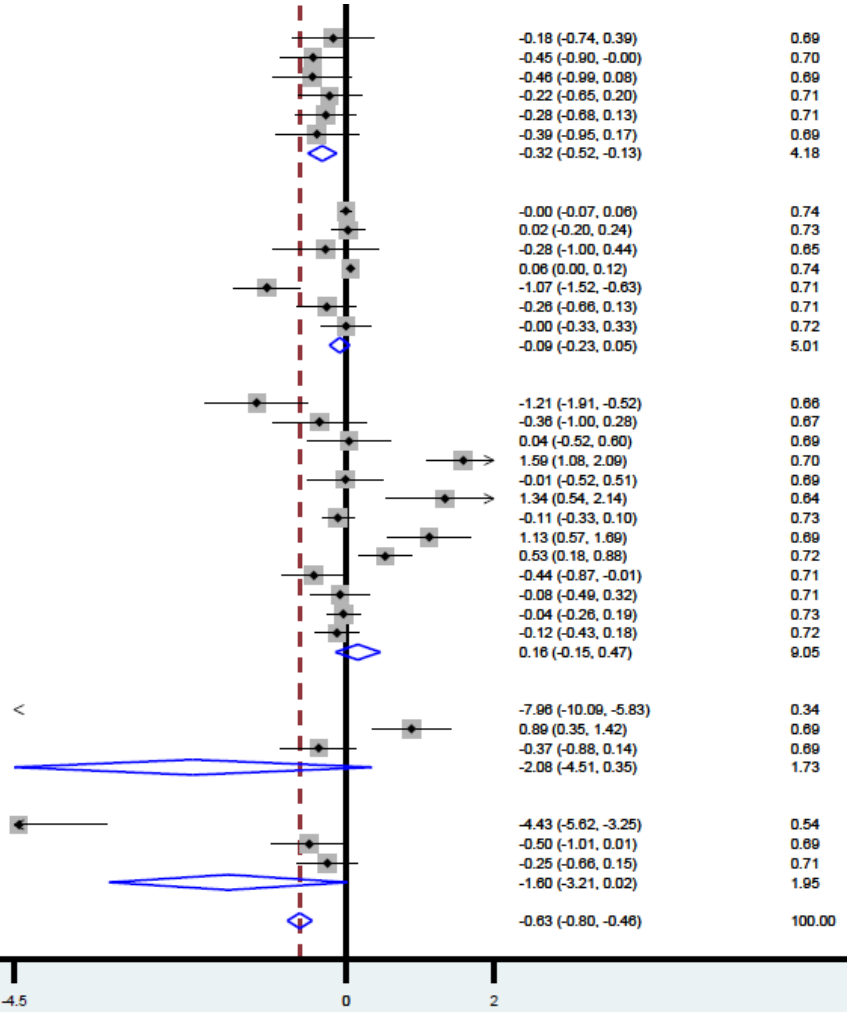


Fig 5. Meta-analysis of oxidative stress markers in age related macular degeneration, stratified by type of AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown;

	n studies (subgroups)	I-squared (%)	Effect size (95CI)		Weight (%)
Early					
Disulfide	1 (1)	-	1.08	(0.48 to 1.67)	10.1
Homocysteine	2 (2)	60.0%	0.13	(-0.19 to 0.44)	20.5
Malonyldialdehyd	3 (4)	98.8%	4.42	(2.20 to 6.64)	38.9
Oxidized LDL	1 (1)	-	0.03	(-0.50 to 0.57)	10.1
Protein carbonyl	1 (1)	-	2.67	(2.38 to 2.95)	10.2
Total oxidant stat	1 (1)	-	3.31	(2.99 to 3.63)	10.2
Overall	**8 (9)**	**99.2%**	**2.45**	**(1.19 to 3.71)**	**100.0**
Advanced					
Disulfide	3 (3)	95.2%	1.68	(0.11 to 3.25)	8.5
Homocysteine	11 (11)	90.8%	0.82	(0.42 to 1.22)	32.0
Malonyldialdehyd	10 (11)	98.5%	2.75	(1.51 to 4.00)	30.3
Oxidized LDL	3 (3)	98.4%	1.74	(-0.35 to 3.83)	8.7
Protein carbonyl	3 (3)	96.9%	2.34	(1.17 to 3.50)	8.8
Total oxidant stat	4 (4)	98.0%	1.65	(-0.08 to 3.37)	11.6
Overall	**27 (35)**	**97.7%**	**1.78**	**(1.33 to 2.24)**	**100.0**
Dry					
Homocysteine	1 (1)	-	0.83	(0.31 to 1.36)	25.0
Malonyldialdehyd	1 (1)	-	1.12	(0.44 to 1.80)	24.5
Protein carbonyl	1 (1)	-	3.37	(2.99 to 3.76)	25.3
Total oxidant stat	1 (1)	-	3.90	(3.48 to 4.32)	25.3
Overall	**3 (4)**	**97.3%**	**2.71**	**(1.04 to 4.38)**	**100.0**
Exudative					
Disulfide	3 (3)	91.1%	1.40	(0.21 to 2.60)	9.6
Homocysteine	10 (10)	91.7%	0.81	(0.32 to 1.30)	33.5
Malonyldialdehyd	8 (8)	92.6%	1.32	(0.62 to 2.02)	26.5
Oxidized LDL	2 (2)	98.5%	2.49	(-0.11 to 5.1)	6.8
Protein carbonyl	3 (3)	96.1%	2.33	(1.22 to 3.44)	10.2
Total oxidant stat	4 (4)	97.7%	1.66	(-0.01 to 3.32)	13.4
Overall	**23 (30)**	**95.5%**	**1.39**	**(0.98 to 1.79)**	**100.0**
Non-exudative					
Disulfide	1 (1)	-	2.72	(2.04 to 3.40)	6.6
Homocysteine	6 (6)	69.4%	0.13	(-0.14 to 0.41)	40.6
Malonyldialdehyd	4 (5)	98.9%	3.60	(1.49 to 5.71)	32.5
Oxidized LDL	1 (1)	-	0.03	(-0.50 to 0.57)	6.7
Protein carbonyl	1 (1)	-	2.86	(2.59 to 3.12)	6.8
Total oxidant stat	1 (1)	-	3.34	(3.05 to 3.63)	6.8
Overall	**13 (15)**	**99.0%**	**1.82**	**(0.85 to 2.79)**	**100.0**

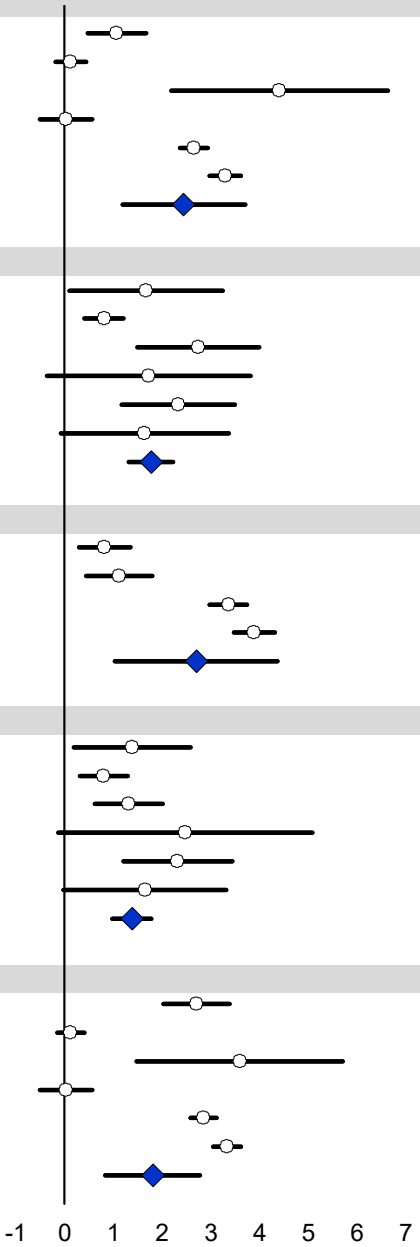


Fig 6. Meta-analysis of antioxidant markers in age related macular degeneration, stratified by type of AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown;

	n studies (subgroups)	I-squared (%)	Effect size (95CI)		Weight (%)
Early					
Catalase	2 (3)	99.8%	-2.42	(-7.22 to 2.38)	6.4
Gluthathione peroxidase	3 (5)	98.2%	-2.10	(-3.41 to -0.79)	10.6
Superoxide dismutase	4 (6)	97.5%	-1.95	(-2.99 to -0.91)	12.4
Total antioxidant status	3 (3)	73.3%	-0.52	(-1.08 to 0.05)	6.3
Alpha-carotene	1 (1)	-	-0.60	(-0.89 to -0.30)	2.2
Beta-carotene	3 (3)	85.9%	-0.12	(-0.66 to 0.41)	6.5
Beta-cryptoxanthine	2 (2)	0.0%	-0.18	(-0.43 to 0.08)	4.3
Lutein	4 (4)	10.7%	0.04	(-0.11 to 0.19)	8.7
Lycopene	2 (2)	0.0%	-0.74	(-1.00 to -0.47)	4.3
Zeaxanthin	4 (4)	96.6%	-0.57	(-1.45 to 0.31)	8.6
Vitamin A	3 (3)	23.5%	-0.13	(-0.41 to 0.15)	6.4
Vitamin C	3 (3)	88.3%	-0.43	(-1.35 to 0.49)	6.3
Vitamin D	3 (3)	72.4%	-0.09	(-0.49 to 0.30)	6.5
Vitamin E	4 (4)	49.8%	0.01	(-0.31 to 0.33)	8.5
Zinc	1 (1)	-	-0.13	(-0.66 to 0.41)	8.5
Overall	**15 (47)**	**98.3%**	**-0.79**	**(-1.12 to -0.45)**	**100.0**
Advanced					
Catalase	5 (6)	99.4%	-2.46	(-5.03 to 0.11)	6.6
Gluthathione peroxidase	6 (8)	98.3%	-2.74	(-3.82 to -1.65)	8.6
Paraoxonase 1	2 (2)	83.5%	-1.37	(-2.36 to -0.38)	2.2
Superoxide dismutase	6 (8)	98.8%	-2.71	(-4.01 to -1.41)	8.6
Gluthathione	2 (2)	79.9%	-0.60	(-1.39 to 0.19)	2.3
Native thiol	3 (3)	96.0%	-2.01	(-3.79 to -0.22)	3.3
Total antioxidant status	7 (7)	89.8%	-1.14	(-1.65 to -0.63)	8.0
Alpha-carotene	2 (2)	77.0%	0.36	(-0.25 to 0.96)	2.3
Beta-carotene	5 (5)	66.7%	-0.15	(-0.44 to 0.14)	4.6
Beta-cryptoxanthine	3 (3)	73.6%	-0.14	(-0.62 to 0.33)	3.5
Lutein	4 (4)	59.8%	-0.01	(-0.29 to 0.28)	4.5
Lycopene	4 (4)	82.0%	-0.18	(-0.92 to 0.56)	4.6
Zeaxanthin	3 (3)	97.8%	-1.07	(-2.28 to 0.14)	3.5
Vitamin A	4 (4)	66.7%	-0.23	(-0.63 to 0.17)	4.6
Vitamin B9	4 (5)	9.7%	-0.22	(-0.45 to 0.02)	5.7
Vitamin B12	4 (4)	63.2%	-0.33	(-0.74 to 0.08)	4.5
Vitamin C	5 (5)	70.4%	-0.09	(-0.52 to 0.34)	5.7
Vitamin D	5 (5)	85.7%	-0.33	(-0.69 to 0.03)	5.8
Vitamin E	7 (7)	12.1%	-0.19	(-0.39 to 0.02)	7.9
Copper	1 (1)	-	-0.37	(-0.88 to 0.14)	1.1
Zinc	2 (2)	0.0%	-0.46	(-0.80 to 0.11)	2.3
Overall	**36 (90)**	**98.3%**	**-0.97**	**(-1.22 to -0.71)**	**100.0**
Dry					
Superoxide dismutase	1 (1)	-	0.33	(-0.31 to 0.97)	9.1
Total antioxidant status	1 (1)	-	-0.82	(-1.49 to -0.16)	9.0
Vitamin A	1 (1)	-	0.20	(-0.63 to 1.02)	7.5
Vitamin B9	1 (1)	-	-0.14	(-0.65 to 0.36)	10.5
Vitamin B12	1 (1)	-	0.04	(-0.47 to 0.54)	10.5
Vitamin C	2 (2)	92.1%	0.36	(-1.59 to 2.31)	16.1
Vitamin D	2 (2)	0.0%	0.08	(-0.25 to 0.40)	21.1
Vitamin E	2 (2)	90.4%	0.19	(-1.55 to 1.93)	16.2
Overall	**5 (11)**	**67.8%**	**0.04**	**(-0.29 to 0.37)**	**100.0**

Exudative					
Catalase	3 (3)	98.1%	-2.23	(-5.25 to 0.79)	4.4
Gluthathione peroxidase	4 (4)	93.6%	-1.19	(-2.02 to -0.36)	6.4
Paraoxonase 1	2 (2)	83.5%	-1.37	(-2.36 to -0.38)	3.2
Superoxide dismutase	4 (4)	99.3%	-1.16	(-3.86 to 1.54)	6.7
Gluthathione	2 (2)	79.9%	-0.60	(-1.39 to 0.19)	3.3
Native thiol	3 (3)	93.5%	-1.85	(-3.32 to -0.38)	4.5
Total antioxidant status	6 (6)	85.4%	-1.33	(-1.80 to -0.86)	9.9
Alpha-carotene	2 (2)	77.0%	0.36	(-0.25 to 0.96)	3.4
Beta-carotene	3 (3)	80.1%	-0.09	(-0.52 to 0.34)	5.1
Beta-cryptoxanthine	2 (2)	45.2%	0.07	(-0.31 to 0.45)	3.3
Lutein	2 (2)	0.0%	-0.20	(-0.44 to 0.04)	3.4
Lycopene	3 (3)	88.0%	-0.44	(-1.002 to 0.12)	5.1
Zeaxanthin	2 (2)	98.1%	-1.64	(-3.94 to 0.66)	3.3
Vitamin A	3 (3)	71.8%	-0.25	(-0.78 to 0.28)	4.9
Vitamin B9	4 (5)	26.0%	-0.25	(-0.52 to 0.02)	8.1
Vitamin B12	4 (4)	73.7%	-0.45	(-0.96 to 0.05)	6.5
Vitamin C	4 (4)	41.2%	-0.06	(-0.44 to 0.31)	6.4
Vitamin D	3 (3)	0.0%	-0.21	(-0.49 to 0.02)	5.1
Vitamin E	5 (5)	0.0%	-0.24	(-0.49 to 0.02)	7.9
Overall	24 (62)	**94.5%**	**-0.68**	**(-0.91 to -0.45)**	**100.0**
Non-exudative					
Catalase	2 (3)	99.8%	-2.42	(-7.22 to 2.38)	5.6
Gluthathione peroxidase	3 (5)	98.2%	-2.10	(-3.41 to -0.79)	9.2
Paraoxonase 1	1 (1)	-	-1.77	(-2.34 to -1.19)	1.8
Superoxide dismutase	4 (6)	97.8%	-1.94	(-3.02 to -0.86)	10.8
Native thiol	1 (1)	-	-5.89	(-6.99 to -4.79)	1.6
Total antioxidant status	3 (3)	73.8%	-0.52	(-1.06 to 0.03)	5.6
Alpha-carotene	1 (1)	-	-0.60	(-0.89 to -0.30)	1.9
Beta-carotene	3 (3)	85.8%	-0.12	(-0.66 to 0.41)	5.7
Beta-cryptoxanthine	2 (2)	0.0%	-0.18	(-0.43 to 0.08)	3.7
Lutein	4 (4)	10.7%	0.04	(-0.11 to 0.19)	7.6
Lycopene	2 (2)	0.0%	-0.74	(-1.00 to -0.47)	3.7
Zeaxanthin	4 (4)	96.6%	-0.57	(-1.45 to 0.31)	7.5
Vitamin A	3 (3)	29.0%	-0.11	(-0.40 to 0.17)	5.6
Vitamin B9	2 (2)	5.8%	0.06	(-0.28 to 0.40)	3.7
Vitamin B12	2 (2)	72.3%	-0.30	(-0.94 to 0.34)	3.7
Vitamin C	3 (3)	85.6%	-0.23	(-1.00 to 0.54)	5.5
Vitamin D	4 (4)	63.0%	0.03	(-0.19 to 0.24)	7.6
Vitamin E	4 (4)	65.6%	-0.01	(-0.38 to 0.36)	7.4
Zinc	1 (1)	-	-0.13	(-0.66 to 0.41)	1.8
Overall	**19 (53)**	**98.2%**	**-0.80**	**(-1.11 to -0.50)**	**100.0**

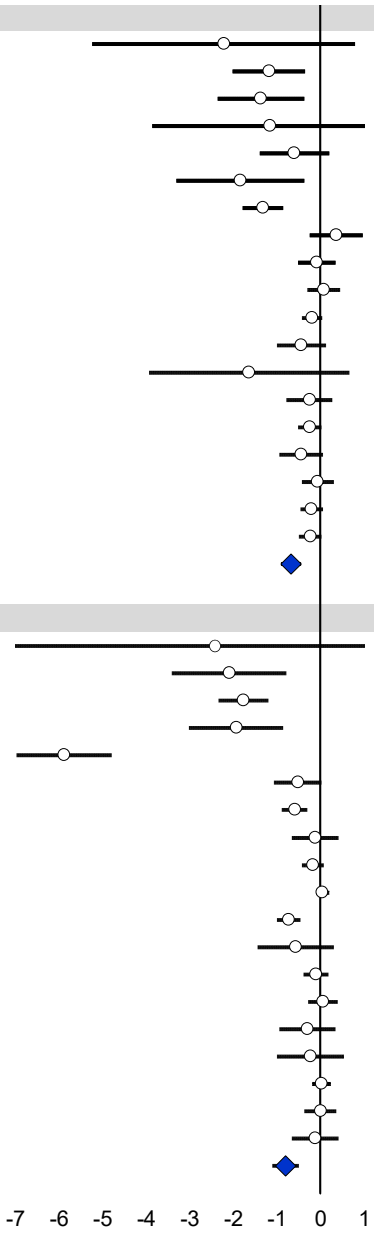


Fig 7. Meta-analysis of oxidative stress markers in age related macular degeneration, stratified by fluid. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown;

	n studies (subgroups)	I-squared (%)	Effect size (95CI)		Weight (%)
Plasma					
Disulfide	2 (2)	94.8%	2.27	(4.19 to 0.35)	7.5
Homocysteine	13 (13)	94.8%	0.51	(0.87 to 0.14)	50.3
Malonyldialdehyde	6 (6)	97.2%	2.46	(3.61 to 1.31)	22.8
Oxidized LDL	2 (2)	98.5%	2.49	(5.1 to -0.11)	7.7
Protein carbonyl	2 (2)	97.0%	2.45	(3.50 to 1.40)	7.8
Total oxidant status	1 (1)	-	3.39	(3.67 to 3.12)	3.9
Overall	**23 (26)**	**98.5%**	**1.50**	**(2.03 to 0.98)**	**100.0**
Serum					
Disulfide	1 (1)	-	0.30	(0.79 to -0.18)	7.9
Homocysteine	1 (1)	-	0.78	(1.24 to 0.33)	8.0
Malonyldialdehyde	5 (5)	77.3%	1.03	(1.52 to 0.55)	38.7
Oxidized LDL	2 (2)	98.6%	2.04	(5.81 to -1.72)	14.9
Protein carbonyl	1 (1)	-	1.58	(2.13 to 1.03)	7.6
Total oxidant status	3 (3)	35.8%	0.90	(1.29 to 0.51)	22.9
Overall	**9 (11)**	**88.8%**	**1.10**	**(1.52 to 0.67)**	**100.0**
Red blood cells					
Malonyldialdehyde	3 (3)	98.8%	2.73	(5.83 to -0.37)	100.0
Overall	**3 (3)**	**98.8%**	**2.73**	**(5.83 to -0.37)**	**100.0**

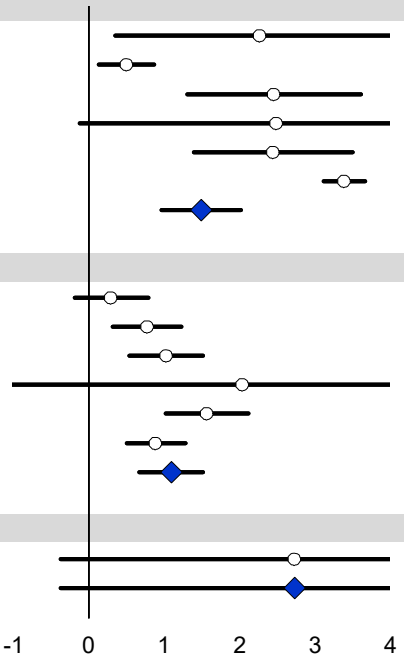


Fig 8. Meta-analysis of antioxidant markers in age related macular degeneration, stratified by fluid. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown;

	n studies (subgroups)	I-squared (%)	Effect size (95CI)	Weight (%)
Plasma				
Catalase	2 (2)	99.8%	-3.96 (4.59 to -12.52)	4.9
Gluthathione peroxidase	4 (4)	98.6%	-2.61 (-0.96 to -4.26)	9.8
Superoxide dismutase	2 (2)	72.4%	-2.79 (-2.07 to -3.51)	4.9
Gluthathione	4 (4)	89.7%	-0.87 (-0.12 to -1.63)	9.7
Native thiol	3 (3)	98.5%	-2.12 (0.95 to -5.20)	7.1
Total antioxidant status	3 (3)	92.5%	-0.81 (-0.15 to -1.46)	7.5
Alpha-carotene	1 (1)	-	0.00 (0.34 to -0.34)	2.5
Beta-carotene	2 (2)	98.6%	0.55 (2.53 to -1.43)	5.0
Beta-cryptoxanthine	1 (1)	-	0.50 (0.85 to 0.15)	2.5
Lutein	3 (3)	95.5%	-0.48 (0.68 to -1.64)	7.2
Lycopene	2 (2)	94.7%	-1.20 (-0.94 to -1.46)	5.0
Zeaxanthin	1 (1)	-	-1.20 (-0.94 to -1.46)	2.5
Vitamin A	2 (2)	0.0%	-0.83 (-0.53 to -1.13)	4.9
Vitamin B9	3 (3)	0.0%	-0.32 (-0.04 to -0.61)	7.4
Vitamin B12	3 (3)	23.2%	-0.16 (-0.04 to -0.49)	7.4
Vitamin C	1 (1)	-	-0.46 (0.08 to -0.99)	2.5
Vitamin D	1 (1)	-	1.06 (1.72 to 0.40)	2.5
Vitamin E	2 (2)	68.1%	0.79 (1.37 to 0.21)	4.9
Copper	1 (1)	-	-7.96 (-5.83 to -10.09)	1.7
Overall	**21 (41)**	**98.5%**	**-1.11 (-0.63 to -1.60)**	**100.0**
Serum				
Gluthathione peroxidase	1 (1)	-	-0.25 (0.31 to -0.81)	1.2
Paraoxonase 1	4 (4)	98.2%	-0.14 (2.16 to -2.45)	4.6
Superoxide dismutase	2 (2)	94.7%	-0.45 (1.17 to -2.07)	2.5
Gluthathione	1 (1)	-	-0.18 (0.38 to -0.74)	1.2
Native thiol	1 (1)	-	-0.76 (-0.26 to -1.27)	1.3
Total antioxidant status	5 (5)	88.0%	-1.27 (-0.61 to -1.93)	6.2
Alpha-carotene	3 (3)	92.9%	-0.25 (0.40 to -0.91)	4.3
Beta-carotene	5 (5)	63.1%	0.12 (0.34 to -0.09)	7.2
Beta-cryptoxanthine	4 (4)	90.0%	-0.33 (0.18 to -0.84)	5.7
Lutein	6 (6)	28.9%	0.03 (0.17 to -0.10)	8.6
Lycopene	4 (4)	98.0%	-0.89 (0.34 to -2.11)	5.6
Zeaxanthin	6 (6)	96.2%	-0.48 (0.12 to -1.07)	8.5
Vitamin A	4 (4)	41.8%	-0.16 (0.10 to -0.42)	5.4
Vitamin B9	1 (1)	-	0.19 (0.56 to -0.19)	1.4
Vitamin B12	2 (2)	90.9%	-0.10 (1.24 to -1.43)	2.4
Vitamin C	5 (5)	0.0%	-0.30 (-0.10 to -0.51)	6.5
Vitamin D	6 (6)	82.2%	-0.11 (0.05 to -0.26)	8.5
Vitamin E	10 (10)	86.4%	0.07 (0.40 to -0.26)	13.0
Copper	2 (2)	91.0%	0.25 (1.49 to -0.98)	2.5
Zinc	3 (3)	95.4%	-1.60 (0.02 to -3.21)	3.3
Overall	**30 (75)**	**92.5%**	**-0.30 (-0.17 to -0.42)**	**100.0**
Red blood cells				
Catalase	8 (8)	95.9%	-0.83 (-0.06 to -1.61)	30.6
Gluthathione peroxidase	6 (6)	97.9%	-1.06 (0.09 to -2.21)	23.0
Superoxide dismutase	10 (10)	98.8%	-0.92 (0.29 to -2.12)	38.7
Glutathione	1 (1)	-	0.37 (0.90 to -0.16)	3.9
Vitamin B9	1 (1)	-	-0.44 (0.13 to -1.02)	3.9
Overall	**13 (26)**	**98.3%**	**-0.87 (-0.29 to -1.46)**	**100.0**

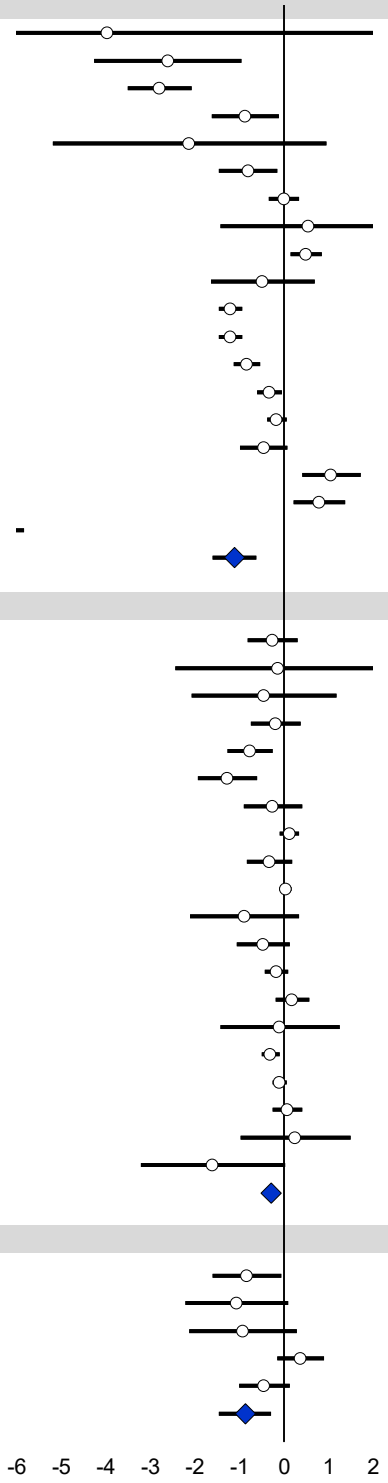


Fig 9. Meta-funnel on oxidative stress markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

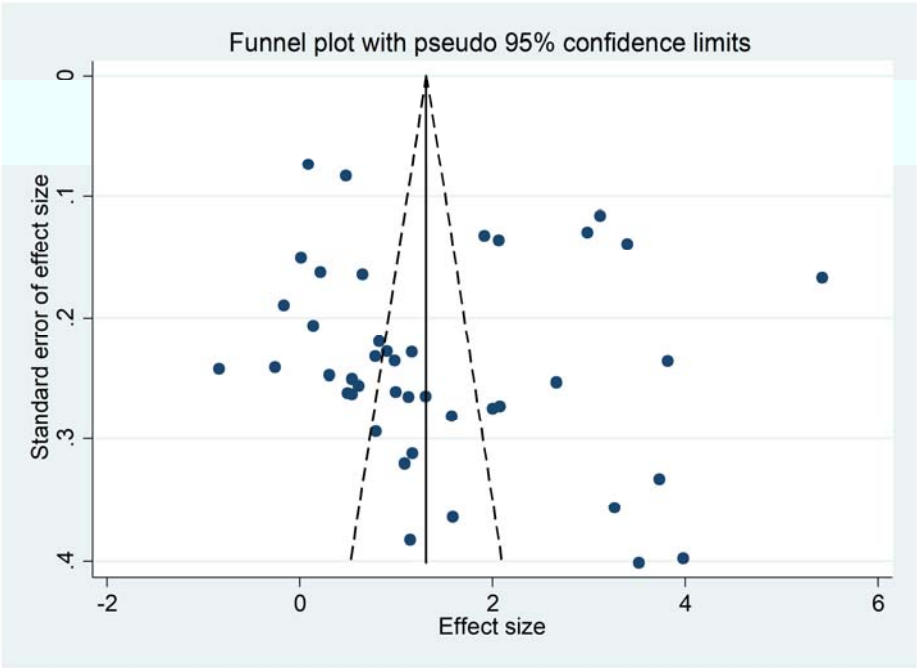


Fig 10. Meta-funnel on antioxidant markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

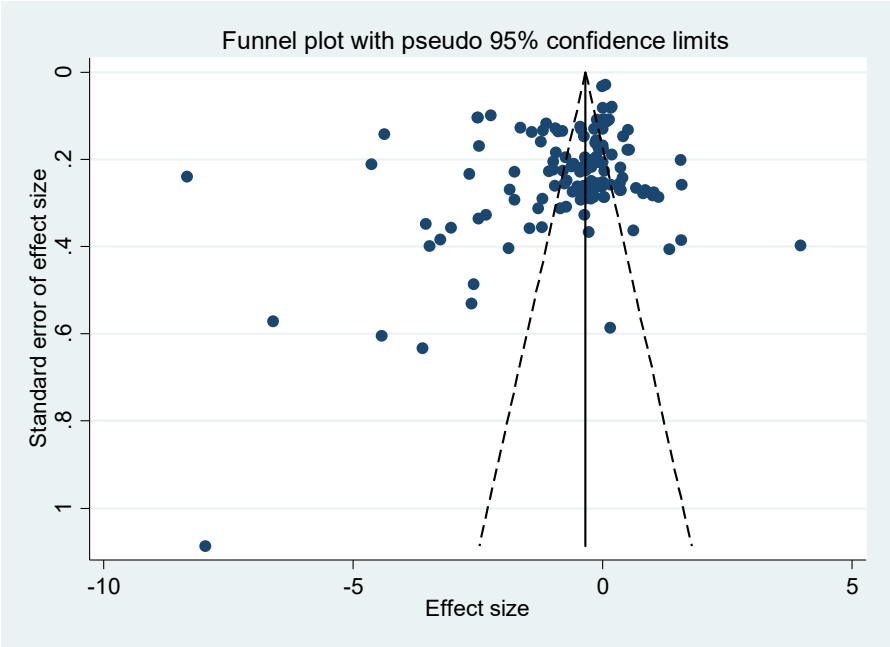


Table 1. Characteristics of included studies

AREDS: Age Related Eye Disease Study; CARMS: Clinical Age-Related Maculopathy Staging; CS: cross-sectional; ESI-MS/MS: Electrospray ionization tandem mass spectrometry ; ICGS: International Classification and Grading System ; ICP-MS: Inductively coupled plasma mass spectrometer ; GC-MS: Gas chromatography-mass spectrometry ; GP: Glutathione Peroxydase ; GR: Glutathione Reductase ; LDL: Low-density-lipoprotein ; LC-MS/MS:Liquid chromatography–tandem mass ; MDA: Malonyldialdehyde ; NA: No available ; PON: Paraoxonase ; PC: Protein Carbonyl ; SOD: Superoxide Dismutase ; Sp: spectrophotometry ; TAS: Total antioxidant status ; TOS: Total oxidant status ; UK: United Kingdom ; UPLC-MS/MS: Ultra Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry ; USA: United State of America ; WARMS: Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System ; [a] No included ; [b] Duplicate excluded ; [c] No available data

Author, year	Country	NOS	Type of AMD	Classification	AMD			Control			Biomarkers	
					n.	Age (mean)	Sex (% male)	n.	Age (mean)	Sex (% male)		
Aktaş 2017	Turkey	6	Wet	NA	32	73.8	62.5	38	71.7	44.7	Sp	Catalase, Thiol[a], Native Thiol, MDA, Disulfide
AnandBabu 2016	India	7	Mixt	AREDS	48	69.0	64.6	30	53.2	63.3	Sp, EIA	PON 1, Arylesterase[a], Thiolactonase[a], Homocysteine,
											HPLC	Homocysteine Thiolactone[a],
											ELISA	Oxidized LDL
Arıkan Yorgun 2016	Turkey	5	Mixt (Early, advanced, wet, non-exudative)	AREDS	64	72.0	64.1	21	69.0	57.1	Sp	Disulfide, Native Thiol, Thiol[a]
Ates 2009	Turkey	6	Wet	Described in paper	40	63.3	45.0	40	61.0	NA	HPLC	Homocysteine, PON 1 Activity
											Sp	MDA,
Axer-Siegel 2004	Israel	6	Mixt (wet, non-exudative)	Described in paper	117	77.2	41.9	56	77.3	44.6	HPLC	Homocysteine
Baskol 2006	Turkey	6	Non-exudative	NA	37	65.1	54.1	29	63.0	51.7	Sp	MDA[b], PON 1

Belda 1999	Spain	4	Mixt	AREDS	25	73.8	48.0	15	68.9	33.3	Sp Fluorometry	Zinc, Vitamin E
Bharathselvi 2016	India	5	Mixt	AREDS	16	68.0	75.0	16	69.0	50.0	ELISA HPLC	Homocysteine[b], Homocysteine thiolactone[a], Copper, MDA, Glutathione, Vitamin B12,
Blasi 2001	Italy	5	Wet	NA	19	75.6	36.8	19	77.4	42.1	Sp HPLC	Methionine Vitamin E
Blumenkranz 1986	USA	6	Wet	NA	26	79.0	53.8	23	72.7	34.8	Sp NA	Vitamin A, C, E, Iron
Brantley 2012	USA	6	Mixt	AREDS	77	75.9	35.1	75	71.6	54.7	HPLC GC-MS	Glutathione, Cysteine, Cystine, Isofuran, F2-Isoprostane
Cakir 2014	Turkey	6	Mixt (Wet, dry, early)	AREDS	53	72.4	45.3	31	69.8	35.5	HPLC	Vitamin A, C, E
Cardinault 2005	France	6	Mixt	WARMS	37	74.7	49.0	24	71.0	45.9	HPLC	Alpha-Carotene, Beta-Carotene, Beta-Cryptoxanthin, Lycopene, Lutein, Zeaxanthin, Alpha-Tocopherol, Gamma-Tocopherol
											ICP-MS	Copper
Cohen 1994	USA	6	Mixt	NA	18	74.0	38.9	18	76.0	55.6	Sp	GP, GR, SOD
Čolak 2017	Serbia	5	Mixte (Early, wet)	AREDS	106	71.6	26.4	84	70.5	48.0	Sp	SOD, GP, GR [c], TAS
Cumurcu 2006	Turkey	5	Advanced	ICGS	30	68.0	43.3	30	67.0	43.3	Sp	Zinc, Copper

Dasch 2005	Germany	9	Mixt (Early, advanced)	Rotterdam Classification system	720	71.5	40.8	190	68.6	37.4	HPLC	Lutein, Zeaxanthin
Elbay 2017	Turkey	7	Wet	Macular Photocoagulati on Study	33	69.8	60.6	33	69.8	60.6	Sp	Disulfide, Native Thiol, Thiol[a], TOS, TAS
(Erie 2007)	USA	6	Mixt	AREDS	53	79.9	39.6	53	77.8	34	Sp	Cadmium
Everekliogiu 2003	Turkey	8	Mixt (Early, advanced)	WARMS	41	67.1	46.3	25	68.0	48.0	Sp, Fluorometry	Nitric Oxide[a] Catalase, GP, SOD, MDA,
Gale 2003	USA	8	Mixt	WARMS	78	70.5	57.7	302	70.0	53.6	HPLC	Zeaxanthin, Lutein
Ghosh 2013	India	6	Mixt (Wet, non-exudative)	Described in paper	32	67.4	43.8	32	66.5	43.8	HPLC	Homocysteine
Golan 2011	Israel	6	Mixt	ICD-9 codes	1045	77.7	24.3	8124	76.0	24.0	Radioimmunoassay	Vitamin D
(Gu 2003)	USA	5	Mixt	AREDS	916	78	50.5	488	67	58.6	ELISA	Carboxyethylpyrrole[c]
Ikeda 2001	Japan	7	Wet	NA	72	71.1	65.3	140	70.6	64.3	ELISA	Oxidized LDL
Itty 2014	USA	8	Mixt (Non-exudative, dry, wet)	ICD-9 codes	362	79.8	23.5	100	78.4	22.0	LC-MS/MS	Vitamin D
Javadzadeh 2010	Iran	7	Wet	Described in paper	45	71.0	40.0	45	69.0	40.0	Sp, EIA ELISA	Thiol[a], Glutathione, Homocysteine, Oxidized LDL
Jelodar 2018	Iran	3	Mixt	NA	15	NA	NA	15	NA	NA	ELISA HPLC	Vitamin D, Vitamin E
Kamburoglu 2006	Turkey	6	Advanced (Wet, dry)	NA	60	69.8	46.7	30	69.9	36.7	Electrochemi-luminescence	Vitamin B9 (Folate), B12

											HPLC	Homocysteine
Kim 2014	Korea	9	Mixt (Early, advanced)	ICGS	1278	65.0	42.8	15767	54.3	48.3	Radioimmunoassay	Vitamin D
Kim 2018	Korea	8	Mixt (Early, advanced)	CARMS	62	66.7	66.1	34	59.6	38.2	Radioimmunoassay	Vitamin D
(LV 2016)	China	6	Mixt	Described in paper	58	63.4	51.7	58	63.2	50	ELISA	Melatonin, 6-sulfatoxymelatonin
Mares-Perlman 1995	USA	9	Mixt	WARMS	167	NA	64.1	167	NA	64.1	HPLC	Alpha-Carotene, Beta-Carotene, Beta-Cryptoxanthin, Lycopene, Lutein, Zeaxanthin, Alpha-Tocopherol, Gamma-Tocopherol
Matsuura 2017	Japan	4	Mixt (Non-exudative, wet)	NA	40	71.2	57.5	24	68.2	45.8	ELISA	MDA
(Matsuura 2018)	Japan	4	Wet	NA	34	NA	64.7	20	NA	50.0	Chromogen photometer diacron	Reactive oxygen metabolite, Bliological antioxidant potential
Morrison 2011	USA	5	Wet	AREDS	50	73.9	47.0	50	73.5	39.0	Radioimmunoassay	Vitamin D
Mrowicka 2017	Poland	4	Mixt	NA	30	NA	NA	30	NA	NA	Sp	SOD, Catalase, GP
Mulero 2014	Spain	6	Wet	NA	163	71.0	49.1	170	71.0	51.8	intensifying inmunonephelometr y	Homocysteine
Nath 2004	India	6	Mixt	Described in paper	20	60.1	60.0	20	60.1	60.0	Sp	SOD, MDA, Superoxide Anion[a]
Ng 2019	China	7	Wet	AREDS	99	73.7	62.6	198	67.1	49.0	HPLC	Lycopene, Beta-carotene, Lutein + Zeaxanthin[a]
Nowak 2003	Poland	4	Mixte	ICGS	45	65.1	0.0	20	62.2	0.0	Sp	Catalase, SOD, Native Thiol, Glutathione, Conjugated Diens[a], Vitamin A, C, E, Ceruloplasmin[a], Ferric Reducing Ability Of Plasma[a]
Nowak 2005	Poland	6	Wet	ICGS	30	66.2	NA	20	65.8	NA	HPLC	Homocysteine

											Radioassay	Vitamin B9 (Folate), B12
											GC-MS	Homocysteine, Cystathionine, Methylmalonic Acid,
Obeid 2013	Germany	5	Mixte (Wet, non-exudative)	NA	69	77.4	37.7	47	74.0	48.9	Chemiluminescence immunoassay	Vitamin B9 (Folate), B12 (Cobalamin),
											UPLC-MS/MS	S-Adenosylhomocysteine, S-Adenosylmethionine,
											ELISA	Extracellular Soluble Receptor For Advanced Glycated End Products (Aqueous Humor)
(Oettl 2011)	Austria	3	Mixte	NA	11	83.6	NA	117	73.3	NA	HPLC	Human mercaptalbumin, Human non-mercaptalbumin-1, Human non-mercaptalbumin-2
(Oh 2016)	Korea	8	Mixte	Described in paper	246	61.2	14.6	8206	41.8	16.3	immunoradiometric assay	Iron, Ferritin
Ozyurt 2017	Turkey	4	Mixte (early, wet)	AREDS	99	70.4	44.4	50	69.2	44.0	NA	Lutein, Zeaxanthin
Park 2014	South Korea	6	Wet	AREDS	42	70.9	71.4	84	69.8	66.7	ELISA	MDA
Pinna 2016	Italy	6	Mixte (early, wet)	AREDS	66	78.3	36.4	132	77.1	36.4	Electrophoresis	Homocysteine, Asymmetrical Dimethyl-L-Arginine
Plestina-Borjan 2015	Croatia	7	Mixte	ICGS	57	77.0	36.8	50	77.5	38.0	Sp	Catalase, SOD, GP, TAS
Prashar 1993	India	4	Wet	NA	17	65.8	70.6	11	68.5	72.7	Sp	Catalase, GP, SOD[b]
(Pujol-Lereis 2018)	Germany	6	Advanced	Described in paper	244	78.0	44.2	129	77.2	NA	ESI-MS/MS	Ceramides, Sphingomyelins
Rodrigo 2018	Spain	4	Wet	NA	30	78.6	26.7	30	75.3	53.3	NA	Homocysteine, Vitamin B9 (Folic Acid), Vitamin B12
Samiec 1998	USA	5	Mixte	NA	40	74.0	40.0	27	72.0	44.4	HPLC	Glutathione, Oxidized Glutathione

Sanders 1993	UK	8	Mixte	Described in paper	65	NA	32.3	65	NA	32.3	HPLC	Vitamin A (Retinol), Alpha-Carotene, Beta-Carotene, Beta-Cryptoxanthin, Lycopene, Lutein, Vitamin E (Alpha-Tocopherol)
(Schmid-Kubista 2009)	Austria	4	Mixte	Described in paper	50	79	24.0	19	73	15.8	ELISA	Melatonin
Seddon 2006	USA	9	Mixte (Intermediate, advanced)	AREDS	750	NA	NA	184	NA	NA	HPLC	Homocysteine
Shen 2012	China	5	Mixte (Early, dry, wet)	ICGS	56	64.2	37.5	34	63.1	23.5	Sp	MDA, SOD, Vitamin C, Vitamin E, TAS
Simonelli 2002	Italy	4	Mixte (Early, advanced)	ICGS	48	68.0	42.0	46	66.0	46.0	HPLC	Vitamin A, C, E, Zinc
											Sp	Carotenoids, TAS, Reactive oxygen metabolites,
											ELISA	Oxidized LDL
Singh 2010	India	6	Mixte	NA	50	68.0	NA	50	65.9	NA	Sp	MDA
Singh 2013	Denmark	5	Mixte (Early, dry, wet)	CARMS	129	NA	30.7	49	NA	53.0	HPLC	Vitamin D
Smith 1997	Australia	9	Mixte (Early, advanced)	WARMS	156	75.8	NA	156	75.3	NA	HPLC	Vitamin E (Alpha-tocopherol), Beta-carotene
(Stanislovaitienė 2016)	Lithuania	5	Mixte	NA	47	NA	NA	42	NA	NA	ELISA	N-carboxymethyllysine
Thurnham 2015	UK	7	Early	NA	31	66.0	NA	32	62.0	NA	HPLC	Lutein, Zeaxanthin
Totan 2009	Turkey	7	Wet	AREDS	47	70.4	63.8	25	69.5	64.0	Sp	TAS, TOS, PC, MDA, 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine
Tsang 1992	Australia	7	Mixte	Bressler Chesapeake Bay watermen	80	76.0	36.3	86	72.0	27.9	HPLC, Sp	Vitamin E, Selenium
Uğurlu 2013	Turkey	6	Wet	NA	22	60.1	63.6	23	58.9	65.2	HPLC,	PON1

											Sp	Total Thiol[a], TAS, TOS
Venza 2 2012	Italy	8	Mixte (advanced, early)	ICGS	416	67.7	34.9	262	67.2	41.2	Sp	MDA, Catalase, GP, SOD
Venza 2012	Italy	7	Mixte (early, dry, wet)	ICGS	308	66.7	47.1	207	68.2	52.2	Sp	TOS, PC, SOD[a], GP[a], Catalase[a], MDA[a], 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine
Vine 2005	USA	8	Mixte	NA	79	79.1	41.8	77	74.3	44.2	HPLC	Homocysteine
Wang 2007	USA	4	Advanced mixte	AREDS	7	73.0	57.1	5	78.0	40.0	HPLC	Lutein, Zeaxanthin [b], Beta-Cryptoxanthin [b], Alpha-Carotene [b], Beta-Carotene [b], Lycopene [b]
Wang 2008	Australia	8	Mixte	WARMS	278	75.6	NA	557	74.9	NA	Fluorescence polarization immunoassay	Homocysteine
(Wysokinski 2013)	Poland	6	Mixte	AREDS	493	70.9	34.5	171	68.9	25.8	Sp, ELISA	Iron, Transferrin
Wu 1994	China	5	Mixte	NA	54	NA	NA	38	NA	NA	Sp	SOD, Catalase, GP, Zinc, Copper [b], Calcium, Magnesium
(Wu 2014)	USA	9	Mixte	WARMS	426	67.8	51.9	4964	55.6	47.5	ICP-MS	Cadmium
Yildirim 2004	Turkey	6	Wet	Described in paper	30	72.6	40.0	60	57.4	50.0	Sp	Catalase, MDA
Yildirim 2011	Turkey	6	Wet	NA	25	65.2	60.0	25	65.7	60.0	Sp	SOD, GP, MDA, Advanced oxidation protein products, Glutathione, Vitamin C
Zafrilla 2013	Spain	5	Wet	NA	163	71.0	49.1	170	71.0	51.8	ELISA	PC
											Sp	SOD, GP, GR, TAS
Zhou 2011	China	8	Mixte (wet, early)	CARMS	174	67.0	43.7	89	64.8	32.6	HPLC	Vitamin A (Retinol), Zeaxanthin, Lutein, Beta-Cryptoxanthin, Alpha-Carotene, Beta-Carotene, Lycopene

Table 2. Meta-regression for oxidative markers

95%CI: 95% confidence intervals; No: Number of observations; Adj R^2: Adjusted R^2; a: Not enough studies (< 10) to perform meta-regression ; b: Dropped because of collinearity.

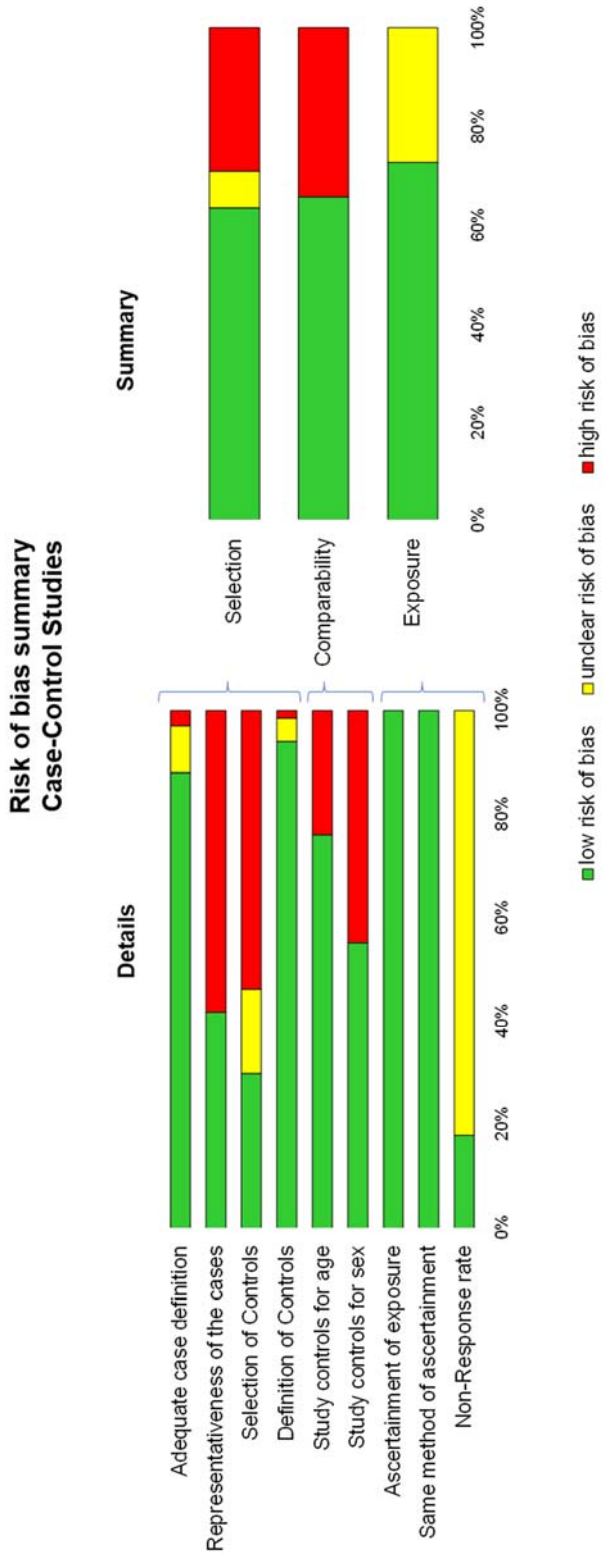
Covariates	No.	β-Coefficient (95%CI)	p-value	Adj R^2 %
Study characteristics				
NOS	42	0.31 (-0.06, 0.69)	0.10	4.30
Age match	40	0.52 (-0.54, 1.58)	0.33	0.09
Sex match	40	0.46 (-0.46, 1.39)	0.32	0.14
Population				
Sex (Male as reference)	38	-0.00 (-0.04, 0.04)	0.93	-2.84
Age AMD	41	-0.09 (-0.18, 0.00)	0.06	6.66
Diabete[a]	-	-	-	-
Hypertension[a]	-	-	-	-
Smoker (current & past)[a]	-	-	-	-
BMI[a]	-	-	-	-
Total cholesterolemia[a]	-	-	-	-
Oxidative stress markers				
Disulfide vs other	42	0.14 (-1.57, 1.85)	0.87	-2.49
Homocysteine vs other	**42**	**-1.43 (-2.23, -0.62)**	**< 0.01**	**23.16**
Malonyldialdehyde vs other	42	0.81 (-0.09, 1.70)	0.08	5.73
Oxidized LDL vs other	42	0.86 (-0.62, 2.33)	0.25	0.76
Protein Carbonyl vs other	42	0.74 (-0.93, 2.42)	0.37	-0.41
Exposure characteristics				
Plasma vs other	42	0.08 (-0.83, 0.98)	0.86	-2.50
Serum vs other	42	-0.51 (-1.45, 0.42)	0.27	0.62
Red blood cells vs other	42	1.40 (-0.26, 3.05)	0.10	5.12
Fasting	29	0.93 (-2.07, 3.93)	0.53	-2.28
Type of AMD				
Exudative vs Non-exudative	42	-0.28 (-1.16, 0.59)	0.52	-1.57
Early vs Advanced[b]	42	-	-	-

Table 3. Meta-regression for antioxidant markers

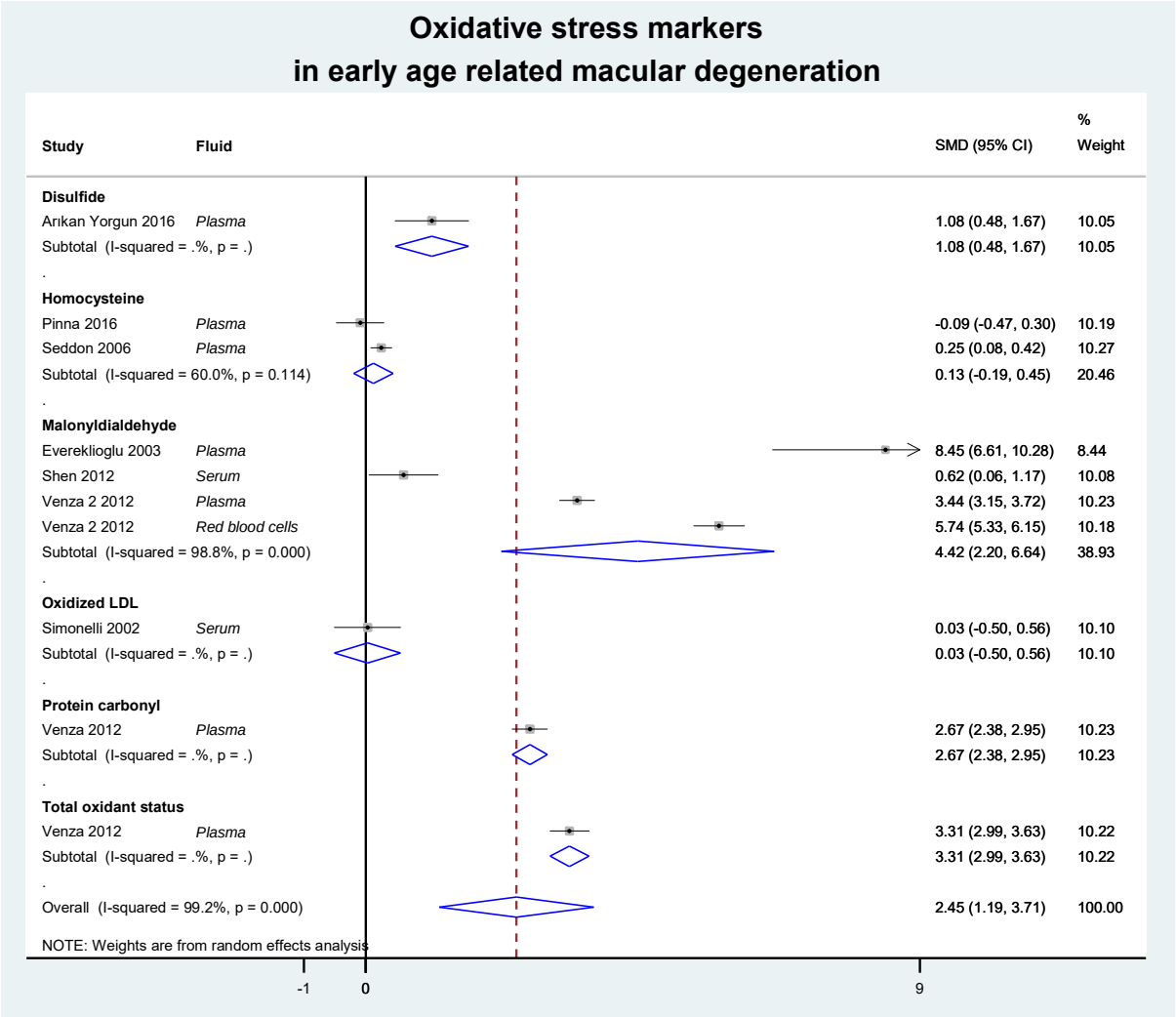
95%CI: 95% confidence intervals; No: Number of observations; Adj R^2: Adjusted R^2; a: Not enough studies (< 10) to perform meta-regression.

Covariates	No.	β-Coefficient (95%CI)	p-value	Adj R^2 %
Study characteristics				
NOS	144	-0.05 (-0.20, 0.10)	0.51	-0.31
Age match	**136**	**-0.86 (-1.41, -0.31)**	**<0.01**	**6.49**
Sex match	136	-0.16 (-0.69, 0.38)	0.57	-0.45
Population				
Sex (Men as reference)	**128**	**-0.02 (-0.04, -0.00)**	**0.03**	**2.75**
Age AMD	121	0.04 (-0.02, 0.11)	0.19	0.66
Diabetes[a]	-	-	-	-
Hypertension	19	0.00 (-0.01, 0.02)	0.65	-6.68
Smoker (current & past)	48	0.00 (-0.01, 0.02)	0.60	-1.57
BMI	**34**	**0.26 (0.06, 0.46)**	**0.01**	**15.69**
Total cholesterolemia	38	-0.01 (-0.02, 0.00)	0.13	3.40
Antioxidant markers				
Glutathione peroxydase vs other	**144**	**-1.01 (-1.91, -0.10)**	**0.03**	**3.35**
Superoxide dismutase vs other	144	-0.53 (-1.38, 0.32)	0.22	0.60
Total antioxidant status vs other	144	-0.48 (-1.58, 0.62)	0.39	-0.12
Vitamin A vs other	144	0.34 (-0.92, 1.60)	0.60	-0.60
Vitamin C vs other	144	0.33 (-0.93, 1.60)	0.60	-0.60
Exposure characteristics				
Plasma vs other	**144**	**-0.64 (-1.19, -0.08)**	**0.02**	**2.88**
Serum vs other	**144**	**0.70 (0.21, 1.19)**	**<0.01**	**4.91**
Red blood cells vs other	144	-0.27 (-0.93, 0.39)	0.42	-0.24
Fasting	**106**	**-0.90 (-1.73, -0.07)**	**0.04**	**3.80**
Type of AMD				
Exudative vs Non-exudative	144	-0.55 (-2.38, 1.28)	0.55	0.41
Early vs Advanced	144	-0.83 (-2.99, 1.33)	0.45	-0.33

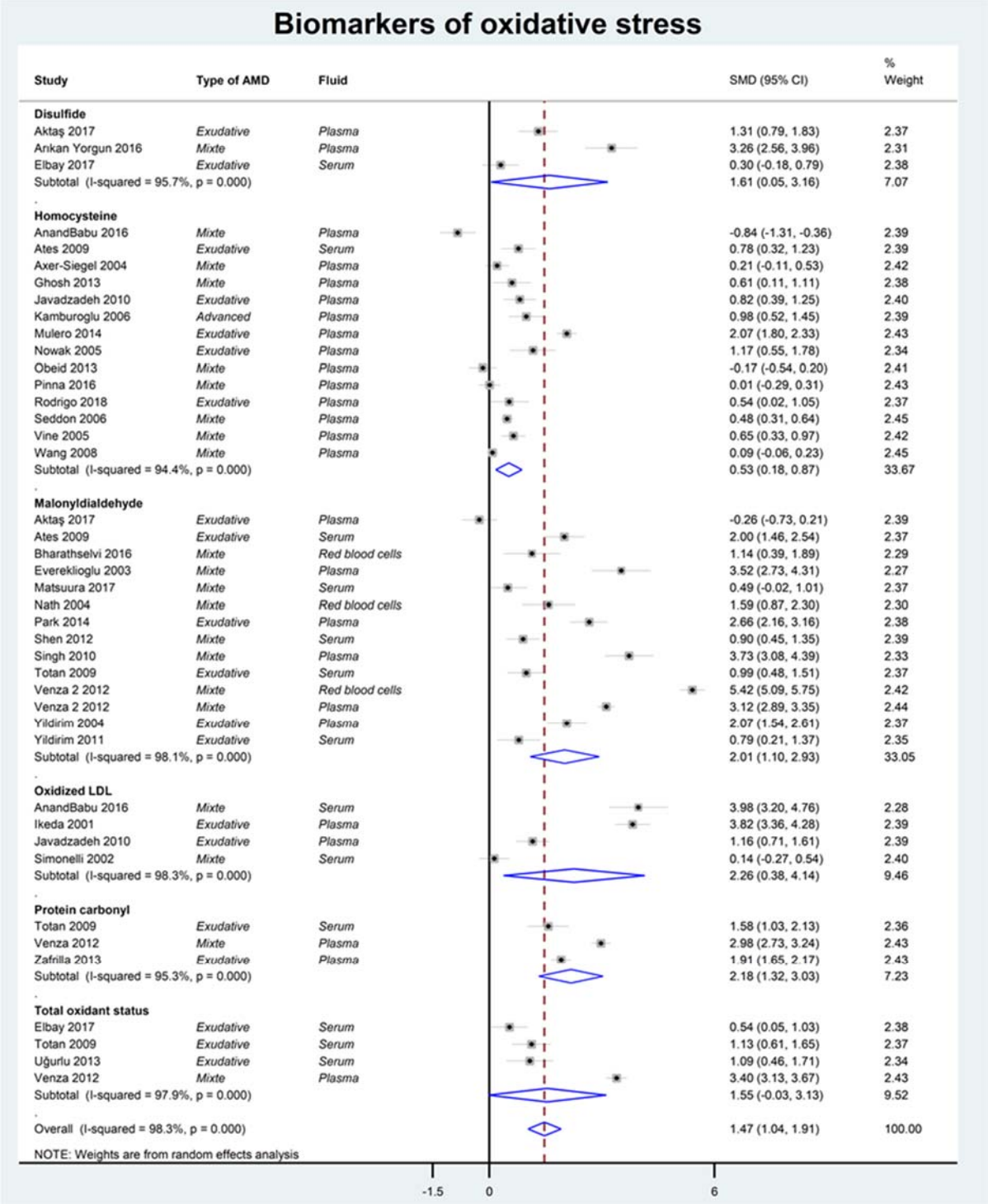
S1 Fig. Summary bias risk of included case-control studies articles using the NOS model.
95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



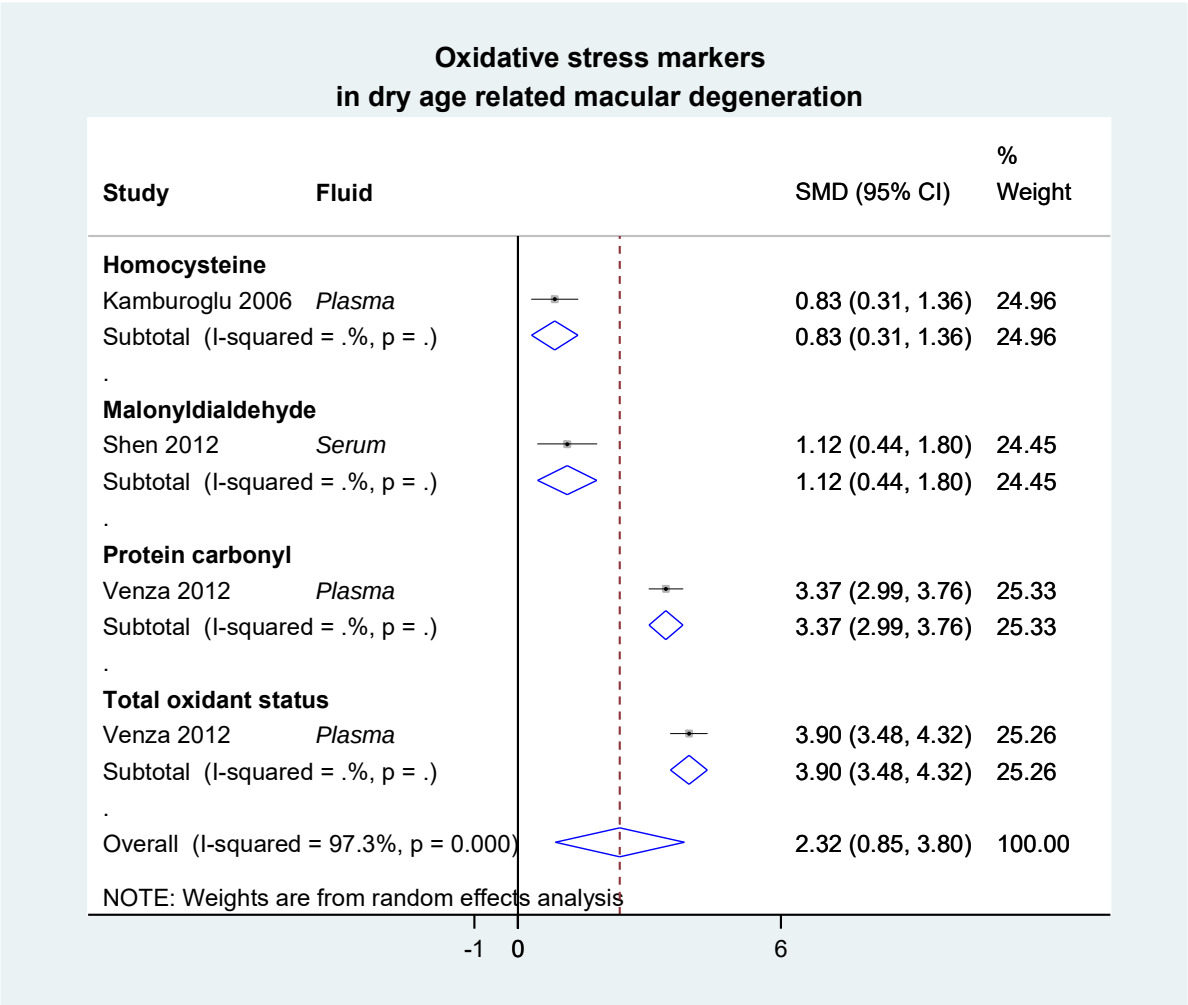
S2 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in early AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



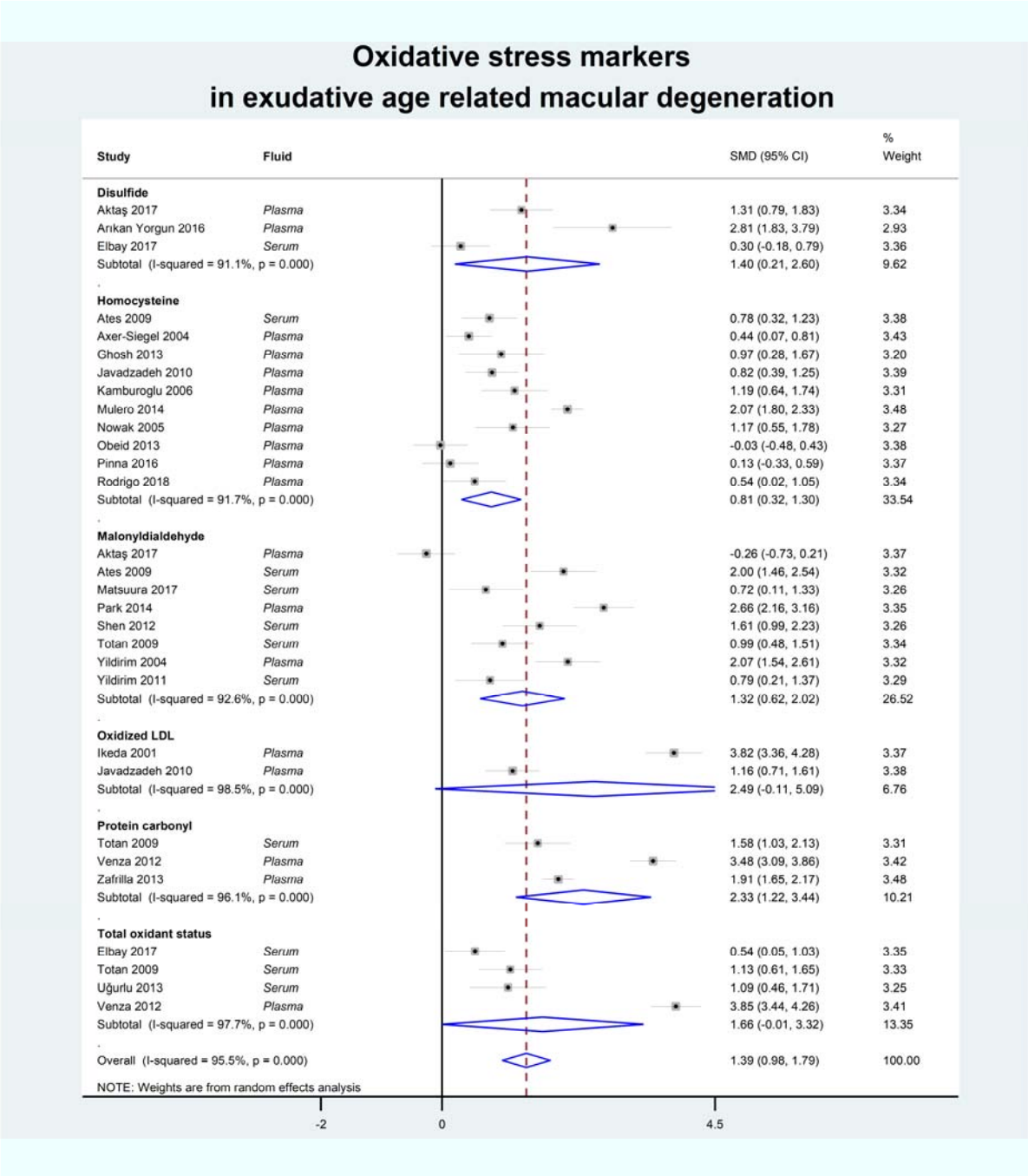
S3 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in advanced AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



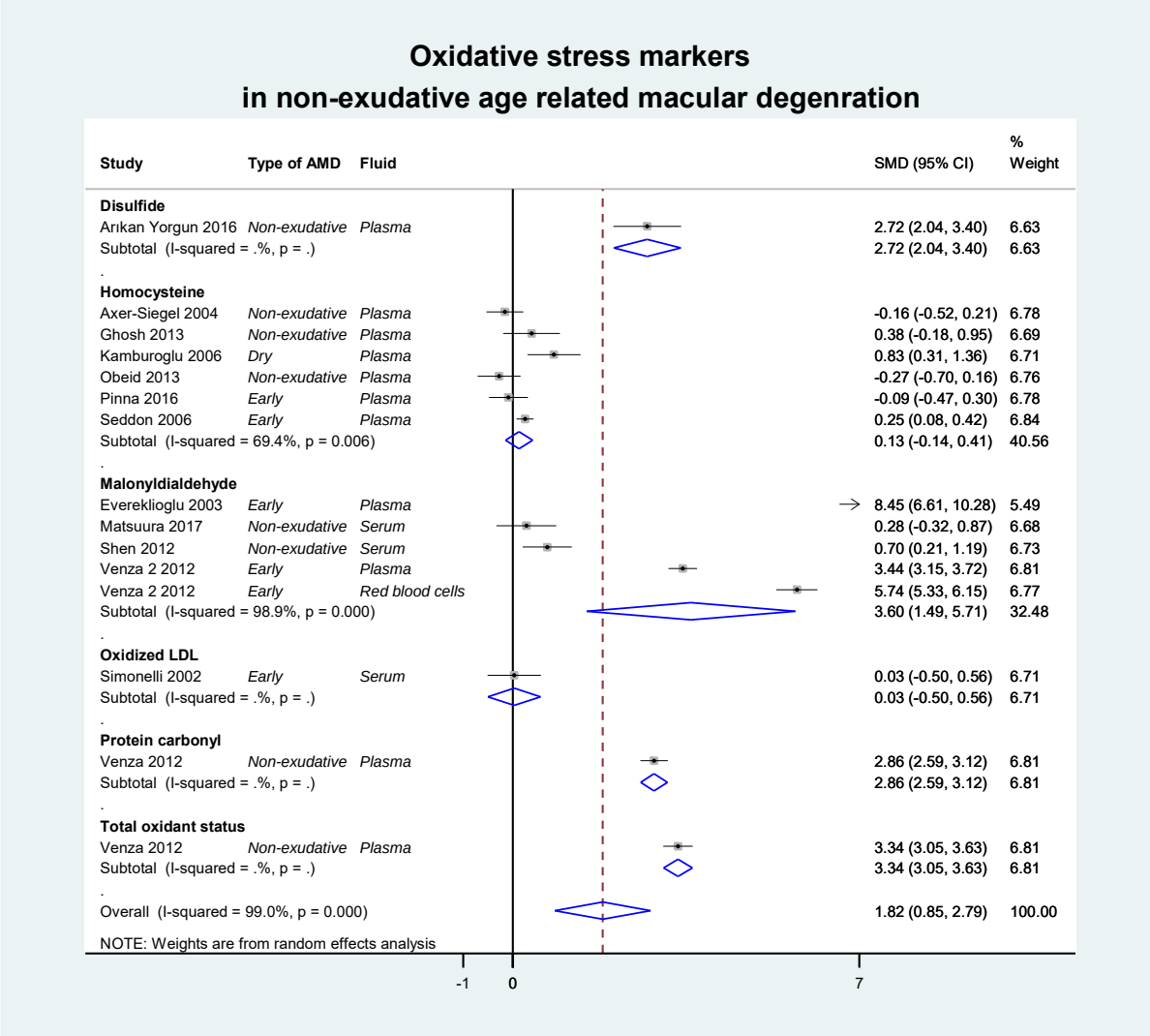
S4 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in dry AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



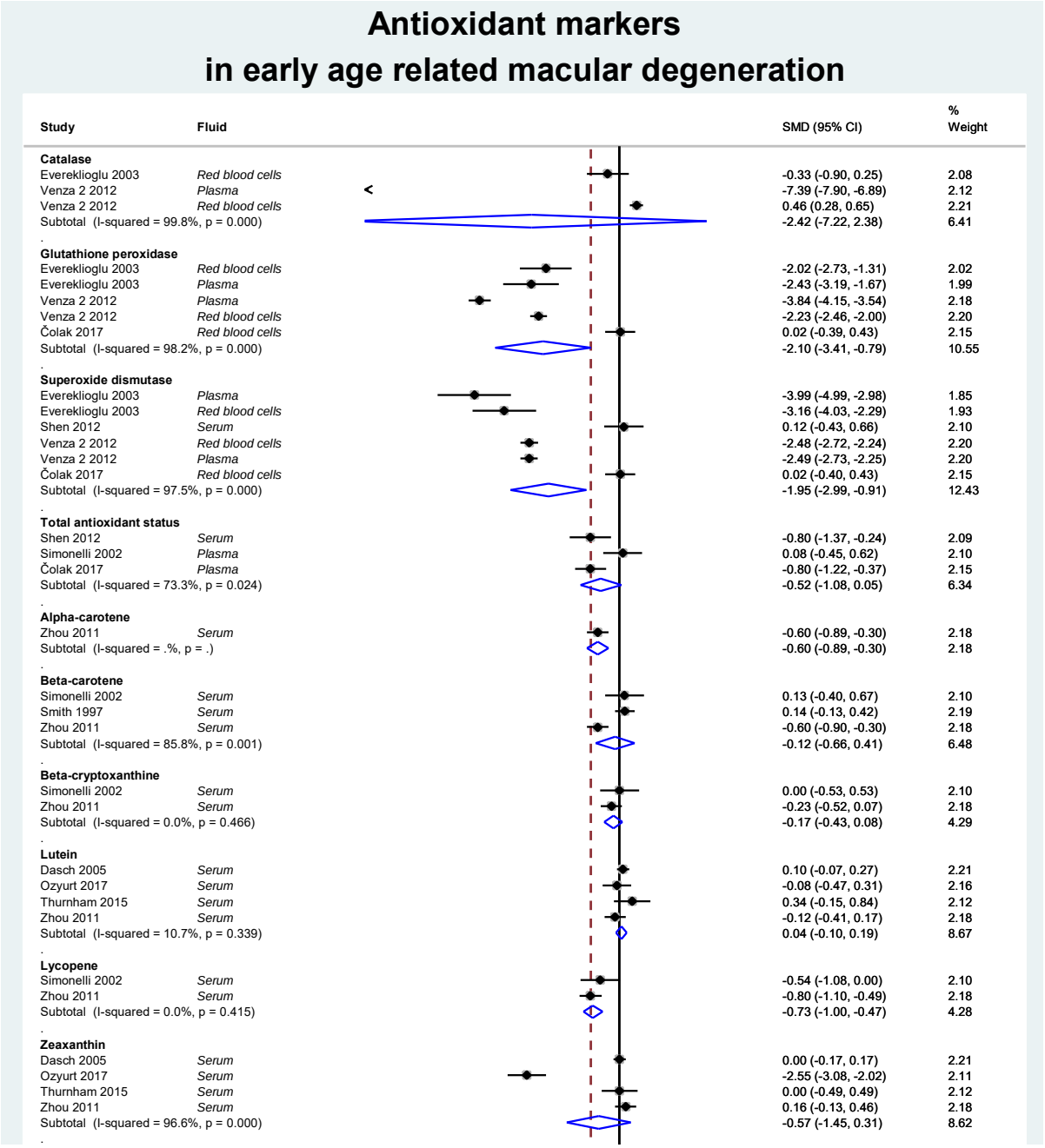
S5 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in exudative AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

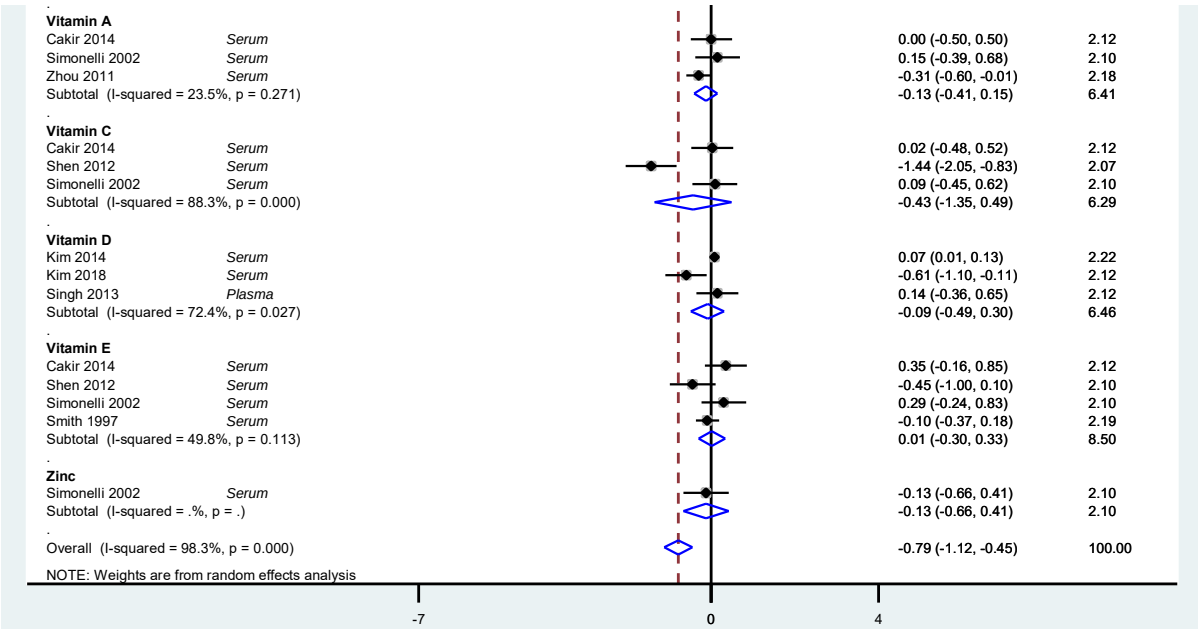


S6 Fig. Meta-analysis on oxidative stress markers in non-exudative AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

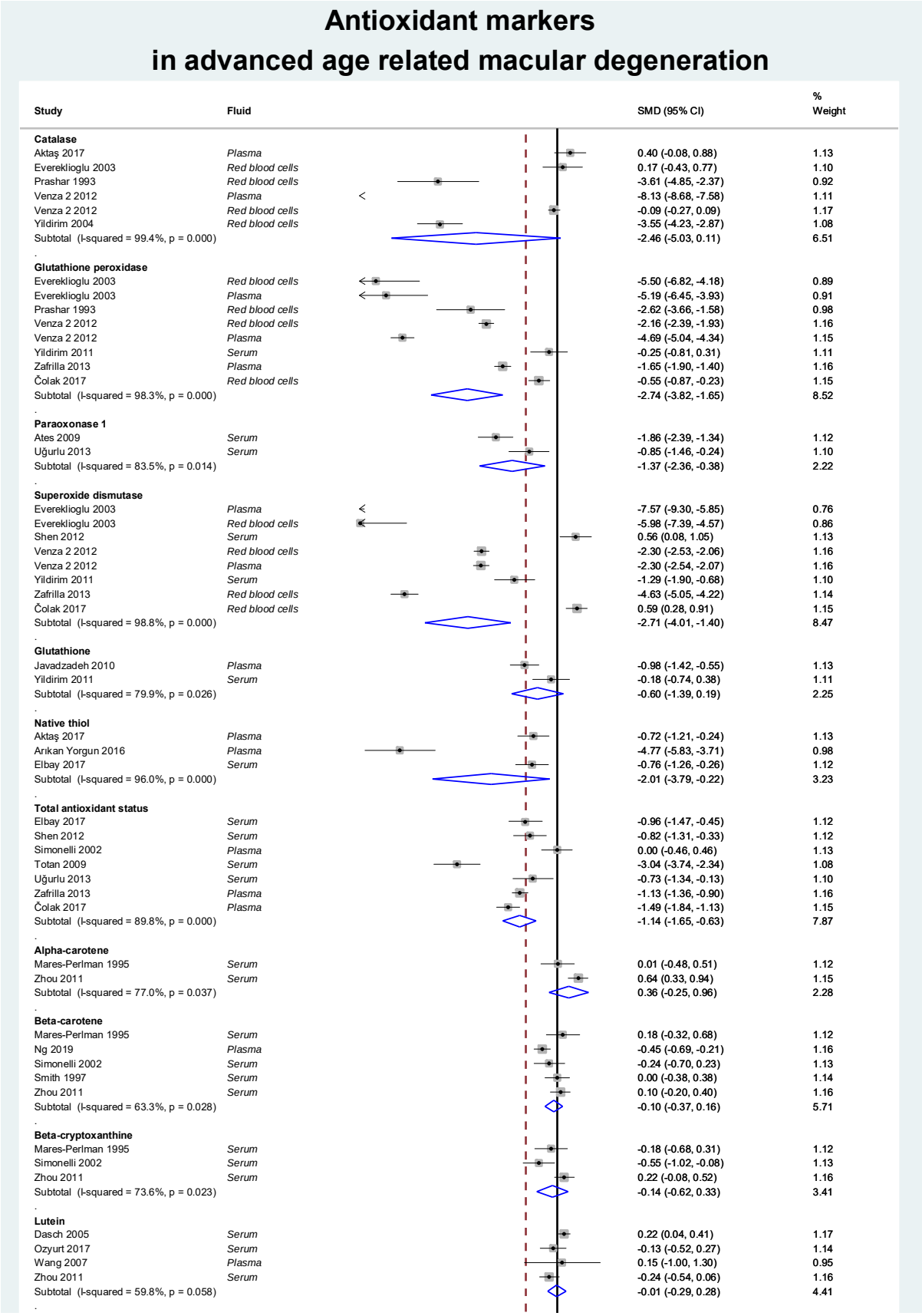


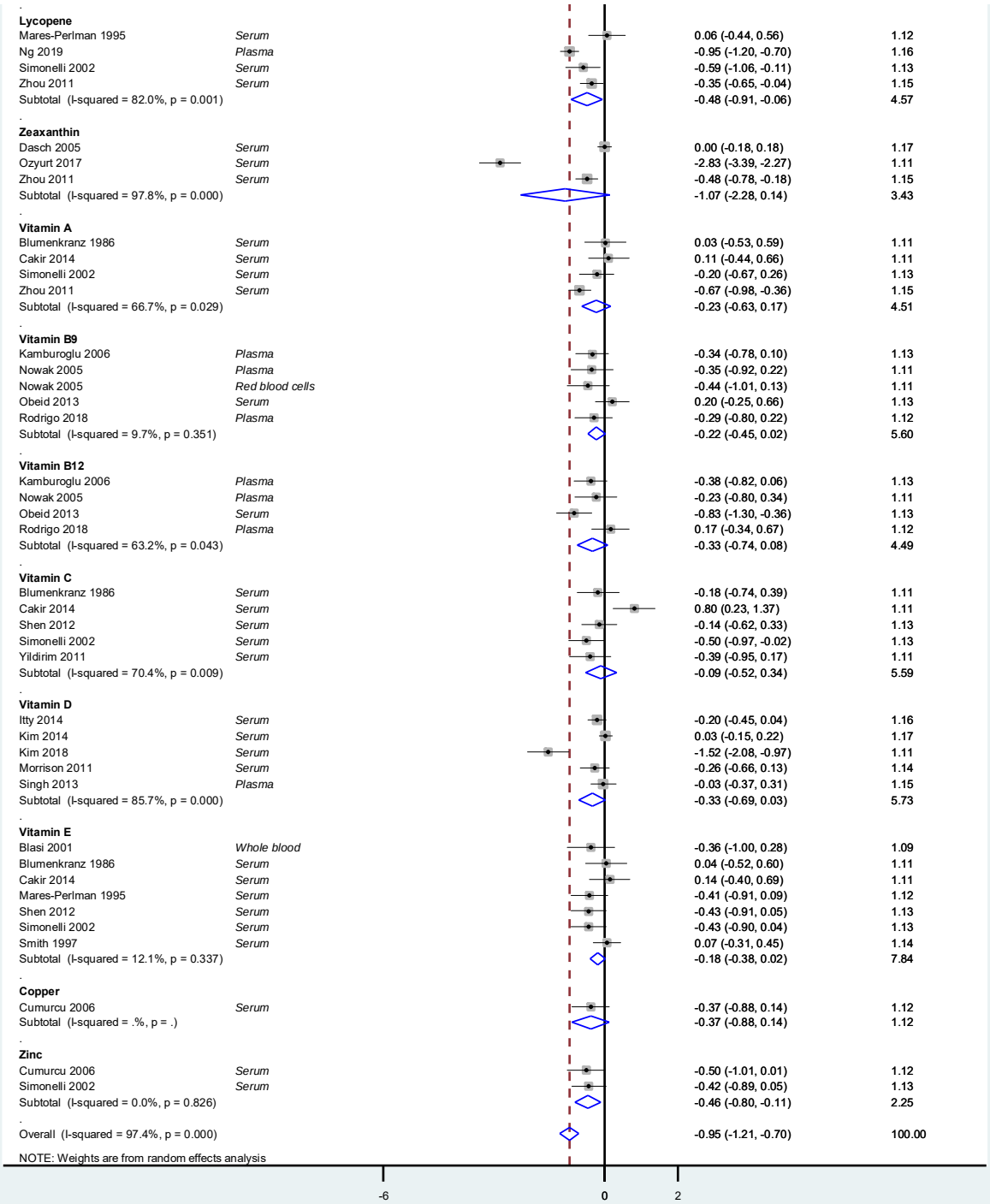
S7 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in early AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



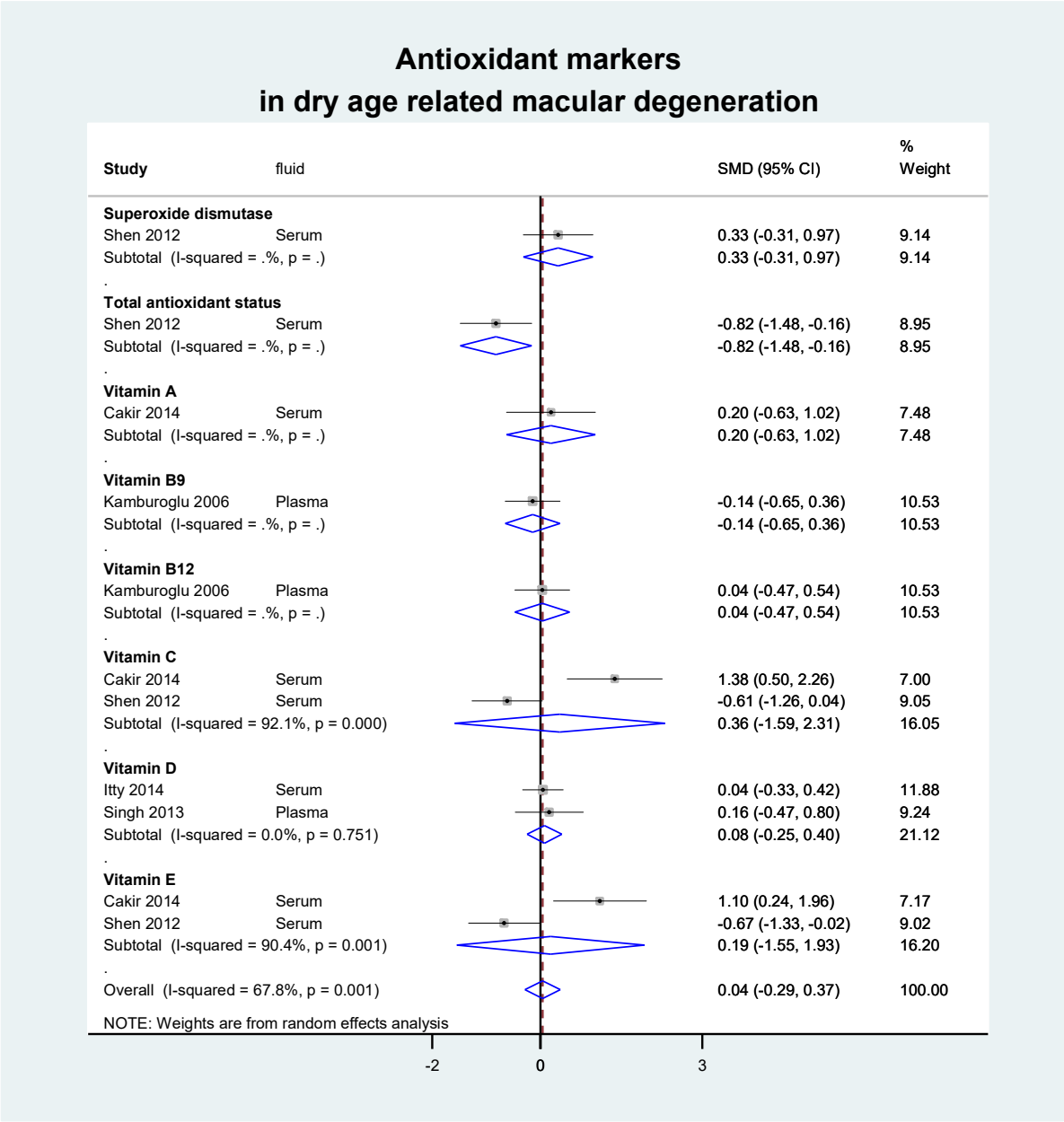

Vitamin A
Cakir 2014 Serum 0.00 (-0.50, 0.50) 2.12
Simonelli 2002 Serum 0.15 (-0.39, 0.68) 2.10
Zhou 2011 Serum -0.31 (-0.60, -0.01) 2.18
Subtotal (I-squared = 23.5%, p = 0.271) -0.13 (-0.41, 0.15) 6.41
Vitamin C
Cakir 2014 Serum 0.02 (-0.48, 0.52) 2.12
Shen 2012 Serum -1.44 (-2.05, -0.83) 2.07
Simonelli 2002 Serum 0.09 (-0.45, 0.62) 2.10
Subtotal (I-squared = 88.3%, p = 0.000) -0.43 (-1.35, 0.49) 6.29
Vitamin D
Kim 2014 Serum 0.07 (0.01, 0.13) 2.22
Kim 2018 Serum -0.61 (-1.10, -0.11) 2.12
Singh 2013 Plasma 0.14 (-0.36, 0.65) 2.12
Subtotal (I-squared = 72.4%, p = 0.027) -0.09 (-0.49, 0.30) 6.46
Vitamin E
Cakir 2014 Serum 0.35 (-0.16, 0.85) 2.12
Shen 2012 Serum -0.45 (-1.00, 0.10) 2.10
Simonelli 2002 Serum 0.29 (-0.24, 0.83) 2.10
Smith 1997 Serum -0.10 (-0.37, 0.18) 2.19
Subtotal (I-squared = 49.8%, p = 0.113) 0.01 (-0.30, 0.33) 8.50
Zinc
Simonelli 2002 Serum -0.13 (-0.66, 0.41) 2.10
Subtotal (I-squared = .%, p = .) -0.13 (-0.66, 0.41) 2.10
Overall (I-squared = 98.3%, p = 0.000) -0.79 (-1.12, -0.45) 100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
-7
0
4

S8 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in advanced AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

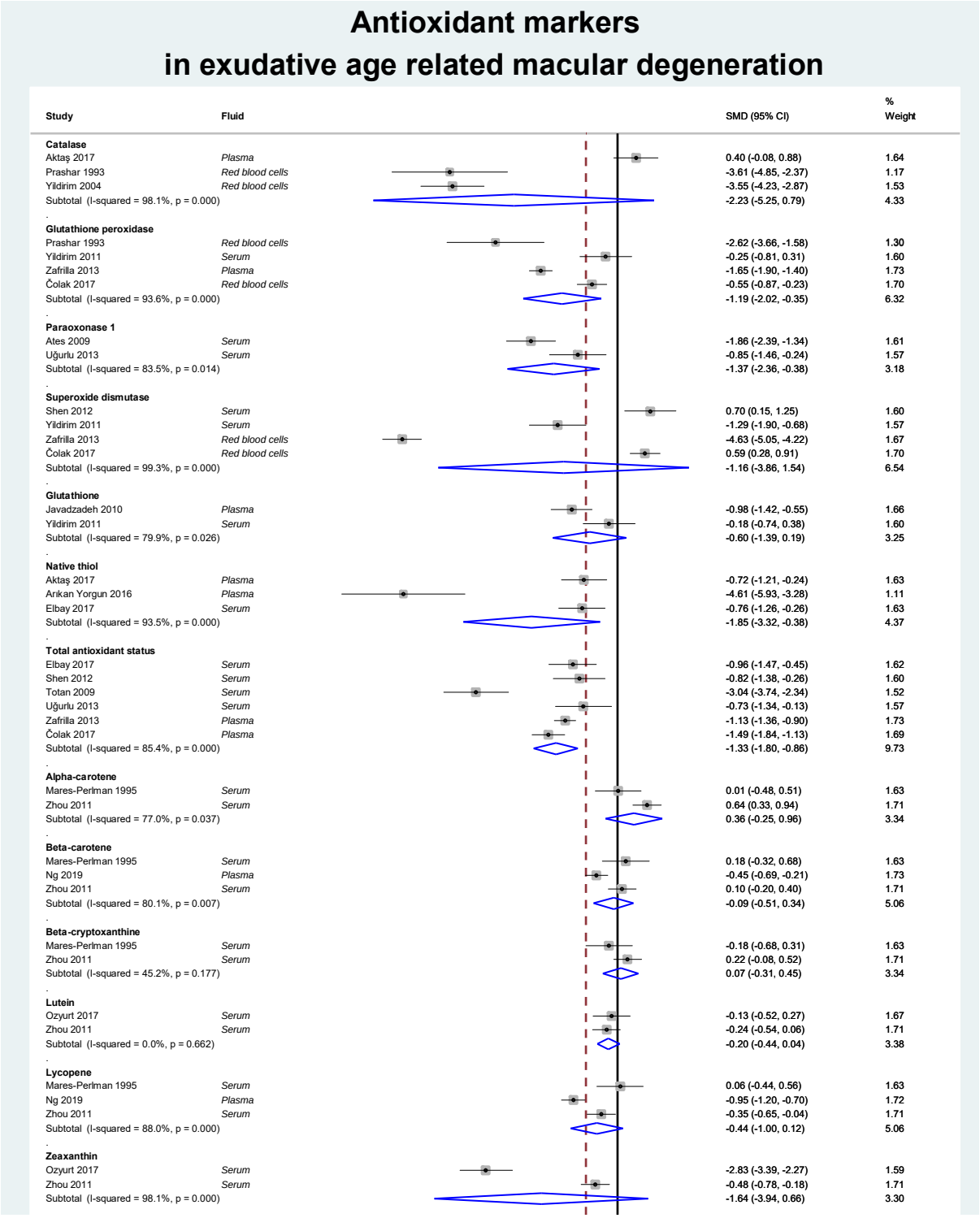


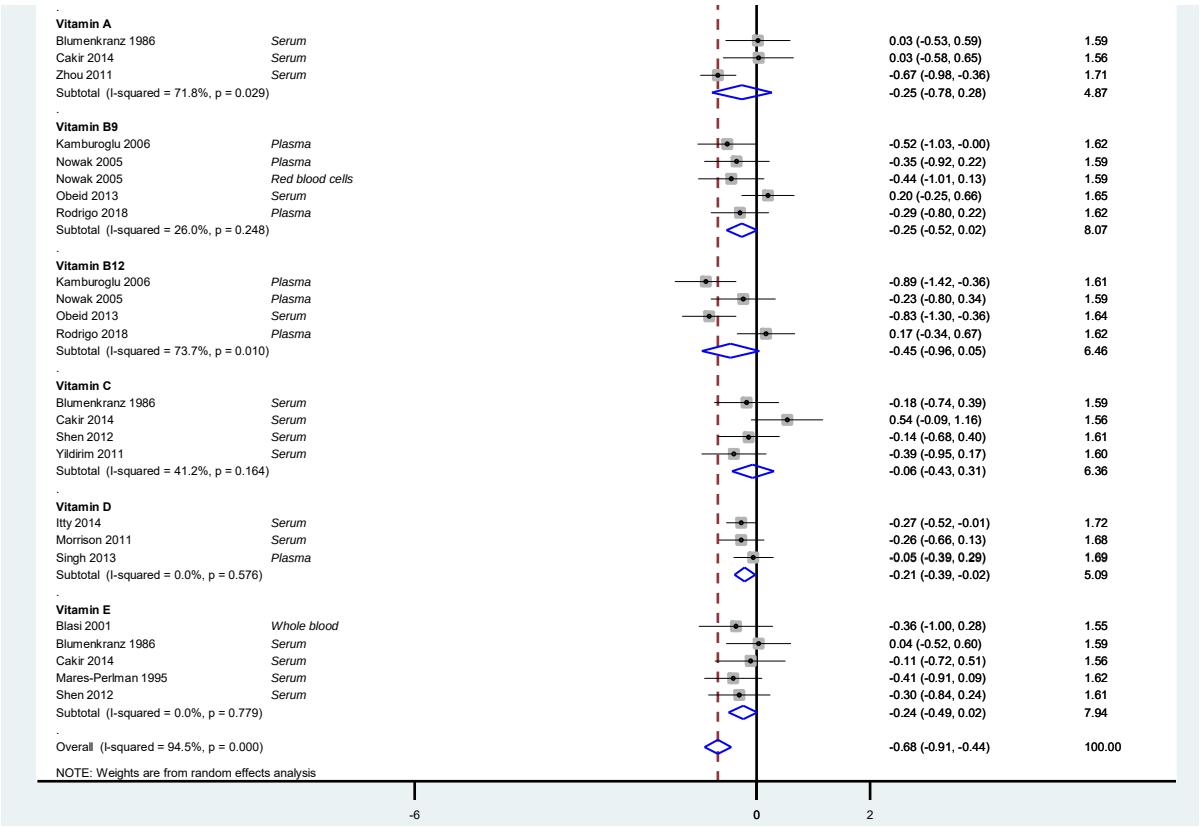

Lycopene
Mares-Perlman 1995 Serum 0.06 (-0.44, 0.56) 1.12
Ng 2019 Plasma -0.95 (-1.20, -0.70) 1.16
Simonelli 2002 Serum -0.59 (-1.06, -0.11) 1.13
Zhou 2011 Serum -0.35 (-0.65, -0.04) 1.15
Subtotal (I-squared = 82.0%, p = 0.001) -0.48 (-0.91, -0.06) 4.57
Zeaxanthin
Dasch 2005 Serum 0.00 (-0.18, 0.18) 1.17
Ozyurt 2017 Serum -2.83 (-3.39, -2.27) 1.11
Zhou 2011 Serum -0.48 (-0.78, -0.18) 1.15
Subtotal (I-squared = 97.8%, p = 0.000) -1.07 (-2.28, 0.14) 3.43
Vitamin A
Blumenkranz 1986 Serum 0.03 (-0.53, 0.59) 1.11
Cakir 2014 Serum 0.11 (-0.44, 0.66) 1.11
Simonelli 2002 Serum -0.20 (-0.67, 0.26) 1.13
Zhou 2011 Serum -0.67 (-0.98, -0.36) 1.15
Subtotal (I-squared = 66.7%, p = 0.029) -0.23 (-0.63, 0.17) 4.51
Vitamin B9
Kamburoglu 2006 Plasma -0.34 (-0.78, 0.10) 1.13
Nowak 2005 Plasma -0.35 (-0.92, 0.22) 1.11
Nowak 2005 Red blood cells -0.44 (-1.01, 0.13) 1.11
Obeid 2013 Serum 0.20 (-0.25, 0.66) 1.13
Rodrigo 2018 Plasma -0.29 (-0.80, 0.22) 1.12
Subtotal (I-squared = 9.7%, p = 0.351) -0.22 (-0.45, 0.02) 5.60
Vitamin B12
Kamburoglu 2006 Plasma -0.38 (-0.82, 0.06) 1.13
Nowak 2005 Plasma -0.23 (-0.80, 0.34) 1.11
Obeid 2013 Serum -0.83 (-1.30, -0.36) 1.13
Rodrigo 2018 Plasma 0.17 (-0.34, 0.67) 1.12
Subtotal (I-squared = 63.2%, p = 0.043) -0.33 (-0.74, 0.08) 4.49
Vitamin C
Blumenkranz 1986 Serum -0.18 (-0.74, 0.39) 1.11
Cakir 2014 Serum 0.80 (0.23, 1.37) 1.11
Shen 2012 Serum -0.14 (-0.62, 0.33) 1.13
Simonelli 2002 Serum -0.50 (-0.97, -0.02) 1.13
Yildirim 2011 Serum -0.39 (-0.95, 0.17) 1.11
Subtotal (I-squared = 70.4%, p = 0.009) -0.09 (-0.52, 0.34) 5.59
Vitamin D
Itty 2014 Serum -0.20 (-0.45, 0.04) 1.16
Kim 2014 Serum 0.03 (-0.15, 0.22) 1.17
Kim 2018 Serum -1.52 (-2.08, -0.97) 1.11
Morrison 2011 Serum -0.26 (-0.66, 0.13) 1.14
Singh 2013 Plasma -0.03 (-0.37, 0.31) 1.15
Subtotal (I-squared = 85.7%, p = 0.000) -0.33 (-0.69, 0.03) 5.73
Vitamin E
Blasi 2001 Whole blood -0.36 (-1.00, 0.28) 1.09
Blumenkranz 1986 Serum 0.04 (-0.52, 0.60) 1.11
Cakir 2014 Serum 0.14 (-0.40, 0.69) 1.11
Mares-Perlman 1995 Serum -0.41 (-0.91, 0.09) 1.12
Shen 2012 Serum -0.43 (-0.91, 0.05) 1.13
Simonelli 2002 Serum -0.43 (-0.90, 0.04) 1.13
Smith 1997 Serum 0.07 (-0.31, 0.45) 1.14
Subtotal (I-squared = 12.1%, p = 0.337) -0.18 (-0.38, 0.02) 7.84
Copper
Cumurcu 2006 Serum -0.37 (-0.88, 0.14) 1.12
Subtotal (I-squared = .%, p = .) -0.37 (-0.88, 0.14) 1.12
Zinc
Cumurcu 2006 Serum -0.50 (-1.01, 0.01) 1.12
Simonelli 2002 Serum -0.42 (-0.89, 0.05) 1.13
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.826) -0.46 (-0.80, -0.11) 2.25
Overall (I-squared = 97.4%, p = 0.000) -0.95 (-1.21, -0.70) 100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
-6
0
2

S9 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in dry AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

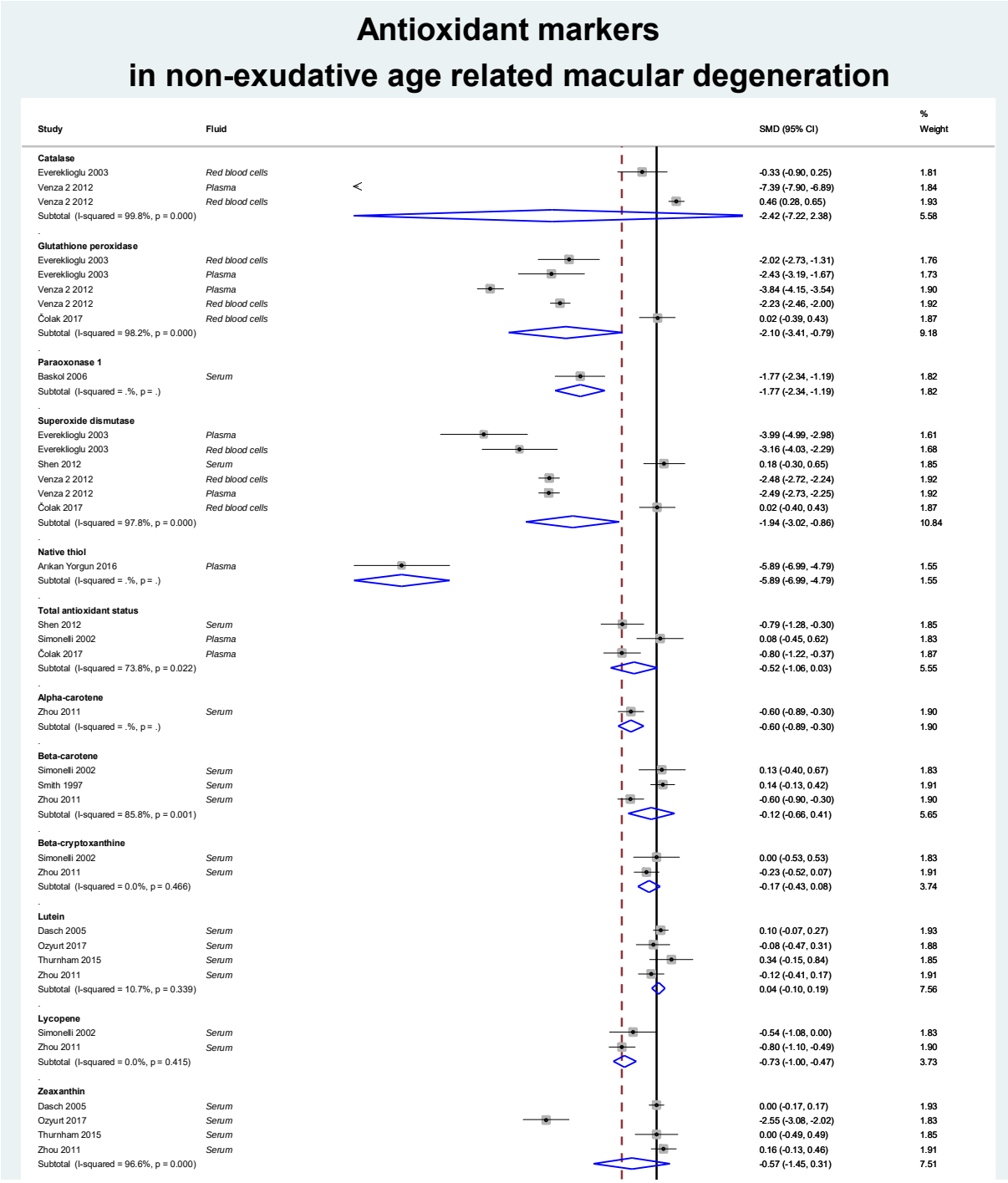


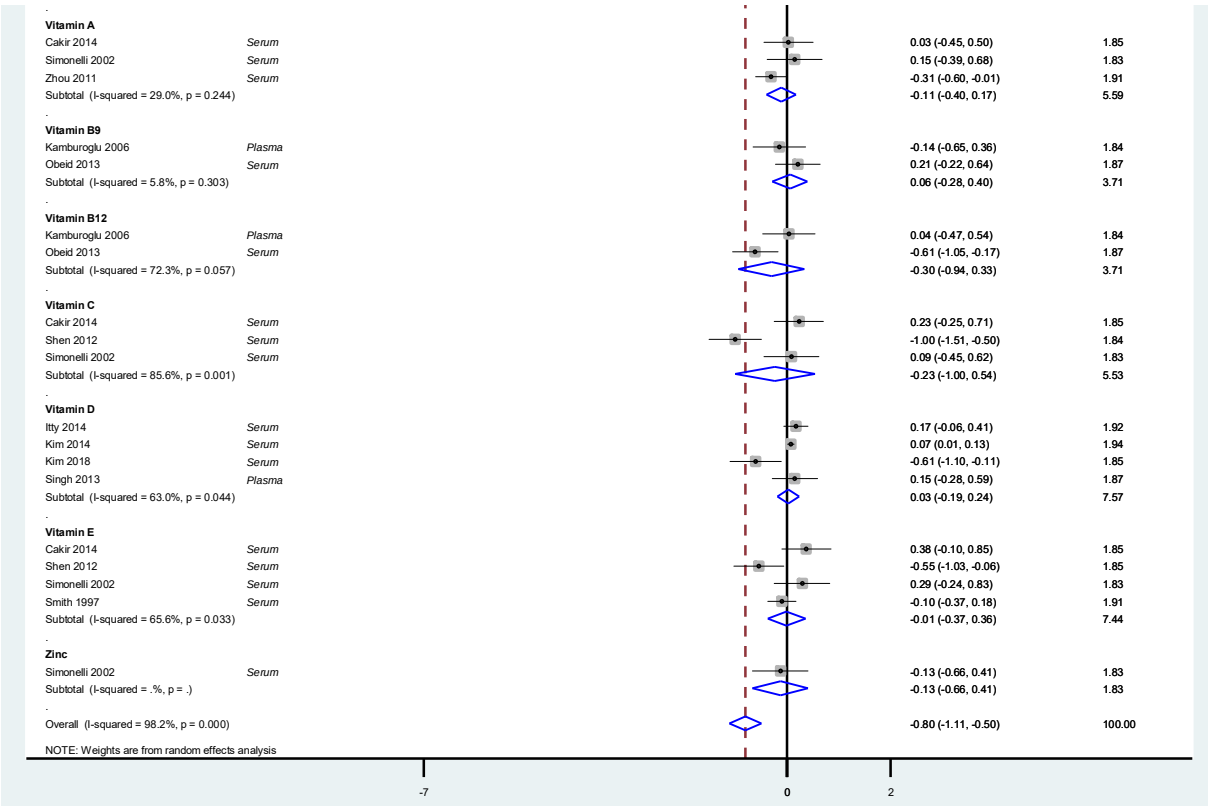
S10 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in exudative AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



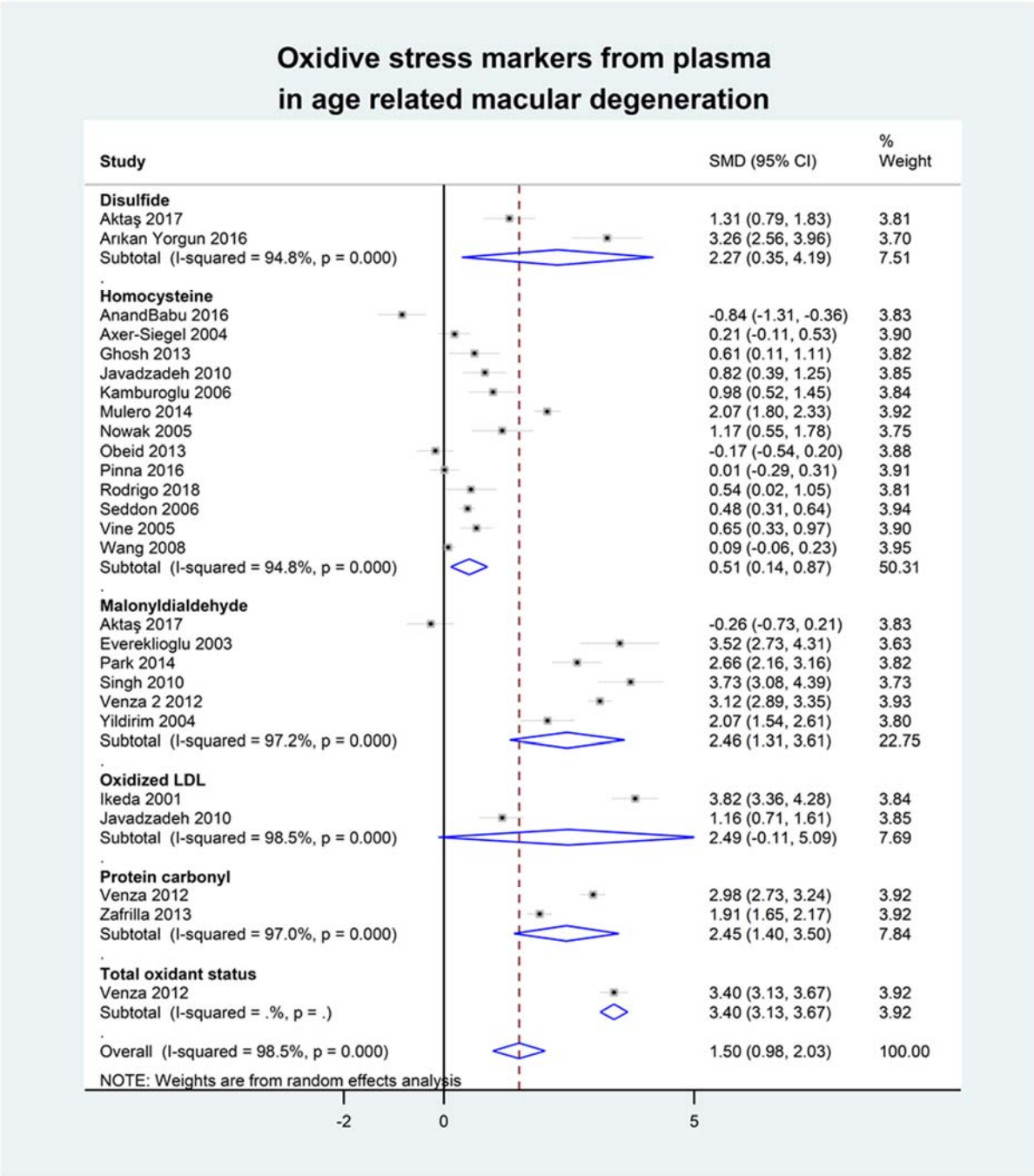

Vitamin A
Blumenkranz 1986 Serum 0.03 (-0.53, 0.59) 1.59
Cakir 2014 Serum 0.03 (-0.58, 0.65) 1.56
Zhou 2011 Serum -0.67 (-0.98, -0.36) 1.71
Subtotal (I-squared = 71.8%, p = 0.029) -0.25 (-0.78, 0.28) 4.87
Vitamin B9
Kamburoglu 2006 Plasma -0.52 (-1.03, -0.00) 1.62
Nowak 2005 Plasma -0.35 (-0.92, 0.22) 1.59
Nowak 2005 Red blood cells -0.44 (-1.01, 0.13) 1.59
Obeid 2013 Serum 0.20 (-0.25, 0.66) 1.65
Rodrigo 2018 Plasma -0.29 (-0.80, 0.22) 1.62
Subtotal (I-squared = 26.0%, p = 0.248) -0.25 (-0.52, 0.02) 8.07
Vitamin B12
Kamburoglu 2006 Plasma -0.89 (-1.42, -0.36) 1.61
Nowak 2005 Plasma -0.23 (-0.80, 0.34) 1.59
Obeid 2013 Serum -0.83 (-1.30, -0.36) 1.64
Rodrigo 2018 Plasma 0.17 (-0.34, 0.67) 1.62
Subtotal (I-squared = 73.7%, p = 0.010) -0.45 (-0.96, 0.05) 6.46
Vitamin C
Blumenkranz 1986 Serum -0.18 (-0.74, 0.39) 1.59
Cakir 2014 Serum 0.54 (-0.09, 1.16) 1.56
Shen 2012 Serum -0.14 (-0.68, 0.40) 1.61
Yildirim 2011 Serum -0.39 (-0.95, 0.17) 1.60
Subtotal (I-squared = 41.2%, p = 0.164) -0.06 (-0.43, 0.31) 6.36
Vitamin D
Itty 2014 Serum -0.27 (-0.52, -0.01) 1.72
Morrison 2011 Serum -0.26 (-0.66, 0.13) 1.68
Singh 2013 Plasma -0.05 (-0.39, 0.29) 1.69
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.576) -0.21 (-0.39, -0.02) 5.09
Vitamin E
Blasi 2001 Whole blood -0.36 (-1.00, 0.28) 1.55
Blumenkranz 1986 Serum 0.04 (-0.52, 0.60) 1.59
Cakir 2014 Serum -0.11 (-0.72, 0.51) 1.56
Mares-Perlman 1995 Serum -0.41 (-0.91, 0.09) 1.62
Shen 2012 Serum -0.30 (-0.84, 0.24) 1.61
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.779) -0.24 (-0.49, 0.02) 7.94
Overall (I-squared = 94.5%, p = 0.000) -0.68 (-0.91, -0.44) 100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
-6
0
2

S11 Fig. Meta-analysis on antioxidant markers in non-exudative AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

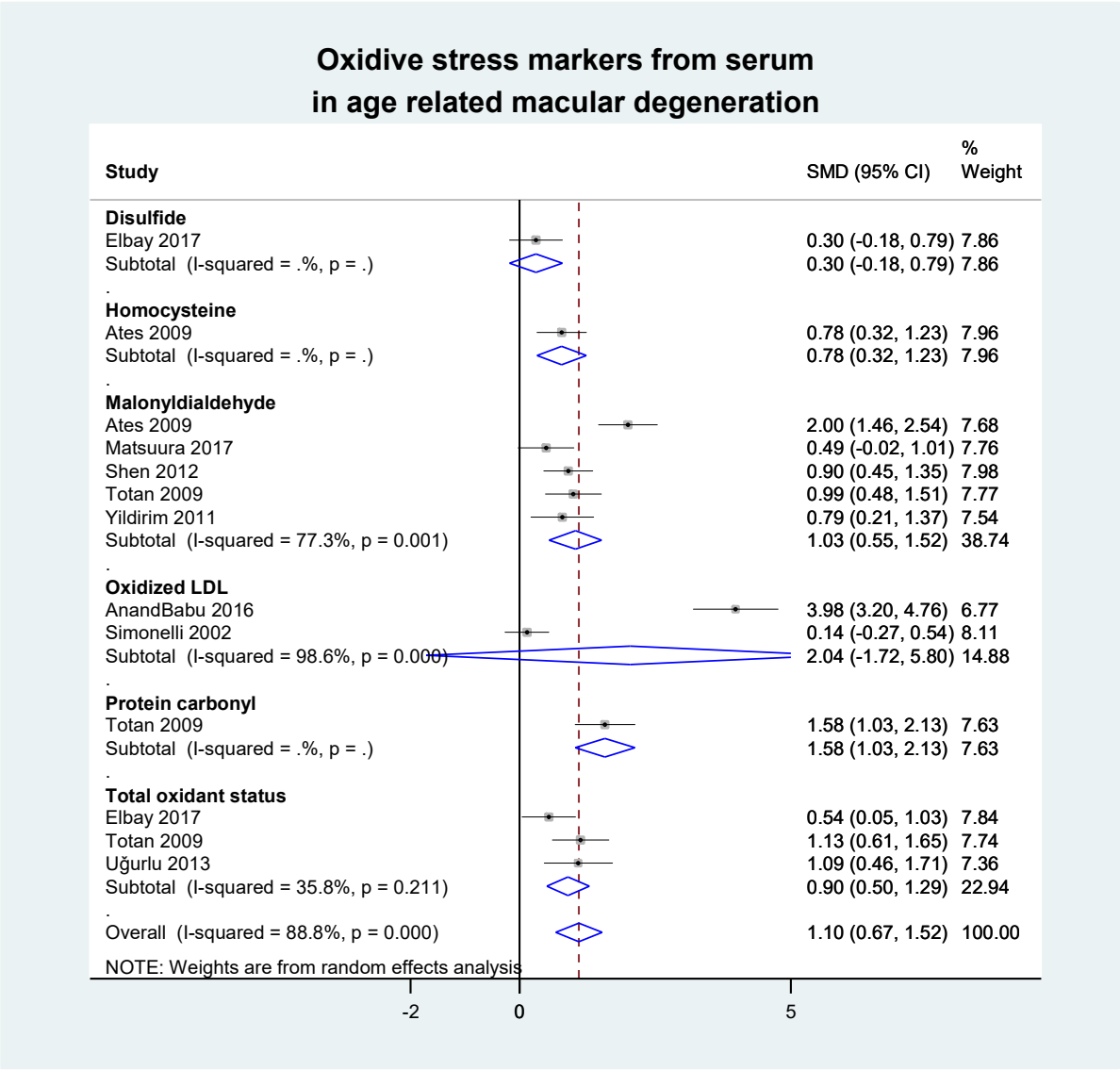



Vitamin A
Cakir 2014 Serum 0.03 (-0.45, 0.50) 1.85
Simonelli 2002 Serum 0.15 (-0.39, 0.68) 1.83
Zhou 2011 Serum -0.31 (-0.60, -0.01) 1.91
Subtotal (I-squared = 29.0%, p = 0.244) -0.11 (-0.40, 0.17) 5.59
Vitamin B9
Kamburoglu 2006 Plasma -0.14 (-0.65, 0.36) 1.84
Obeid 2013 Serum 0.21 (-0.22, 0.64) 1.87
Subtotal (I-squared = 5.8%, p = 0.303) 0.06 (-0.28, 0.40) 3.71
Vitamin B12
Kamburoglu 2006 Plasma 0.04 (-0.47, 0.54) 1.84
Obeid 2013 Serum -0.61 (-1.05, -0.17) 1.87
Subtotal (I-squared = 72.3%, p = 0.057) -0.30 (-0.94, 0.33) 3.71
Vitamin C
Cakir 2014 Serum 0.23 (-0.25, 0.71) 1.85
Shen 2012 Serum -1.00 (-1.51, -0.50) 1.84
Simonelli 2002 Serum 0.09 (-0.45, 0.62) 1.83
Subtotal (I-squared = 85.6%, p = 0.001) -0.23 (-1.00, 0.54) 5.53
Vitamin D
Itty 2014 Serum 0.17 (-0.06, 0.41) 1.92
Kim 2014 Serum 0.07 (0.01, 0.13) 1.94
Kim 2018 Serum -0.61 (-1.10, -0.11) 1.85
Singh 2013 Plasma 0.15 (-0.28, 0.59) 1.87
Subtotal (I-squared = 63.0%, p = 0.044) 0.03 (-0.19, 0.24) 7.57
Vitamin E
Cakir 2014 Serum 0.38 (-0.10, 0.85) 1.85
Shen 2012 Serum -0.55 (-1.03, -0.06) 1.85
Simonelli 2002 Serum 0.29 (-0.24, 0.83) 1.83
Smith 1997 Serum -0.10 (-0.37, 0.18) 1.91
Subtotal (I-squared = 65.6%, p = 0.033) -0.01 (-0.37, 0.36) 7.44
Zinc
Simonelli 2002 Serum -0.13 (-0.66, 0.41) 1.83
Subtotal (I-squared = .%, p = .) -0.13 (-0.66, 0.41) 1.83
Overall (I-squared = 98.2%, p = 0.000) -0.80 (-1.11, -0.50) 100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
-7
0
2

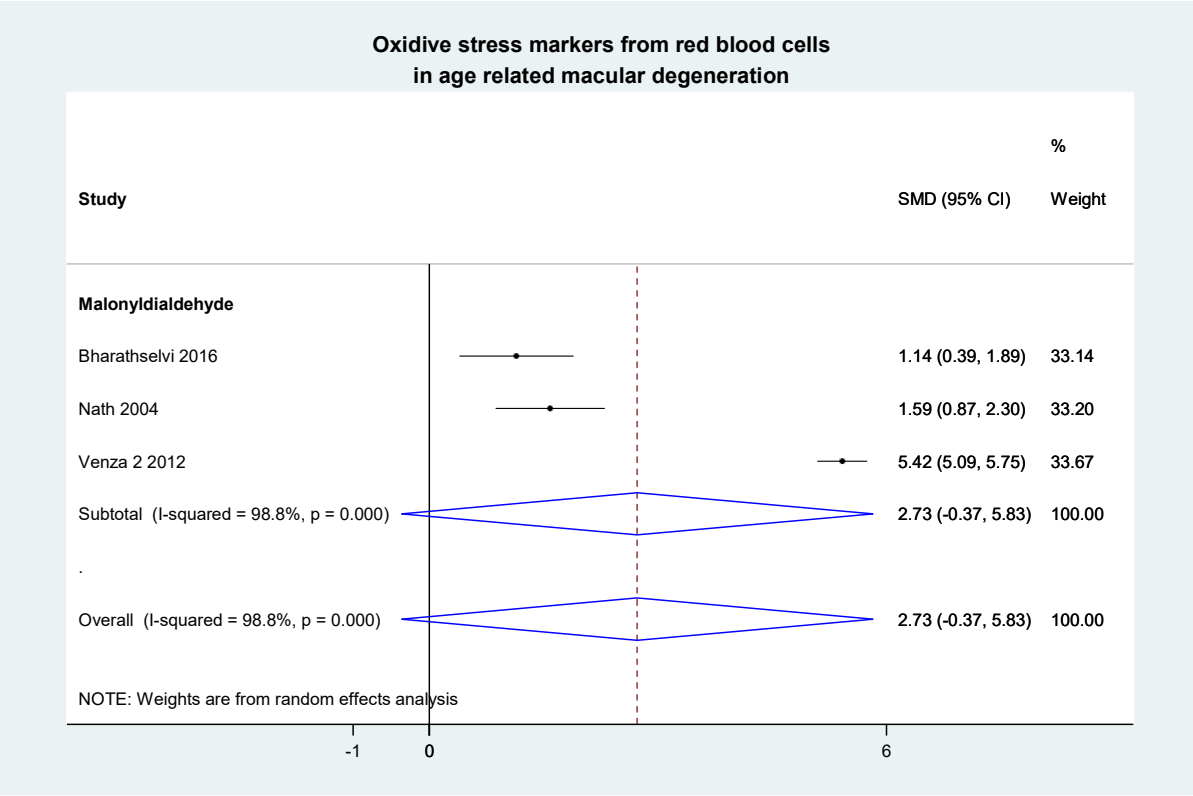
S12 Fig. Meta-analysis on plasma oxidative stress markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



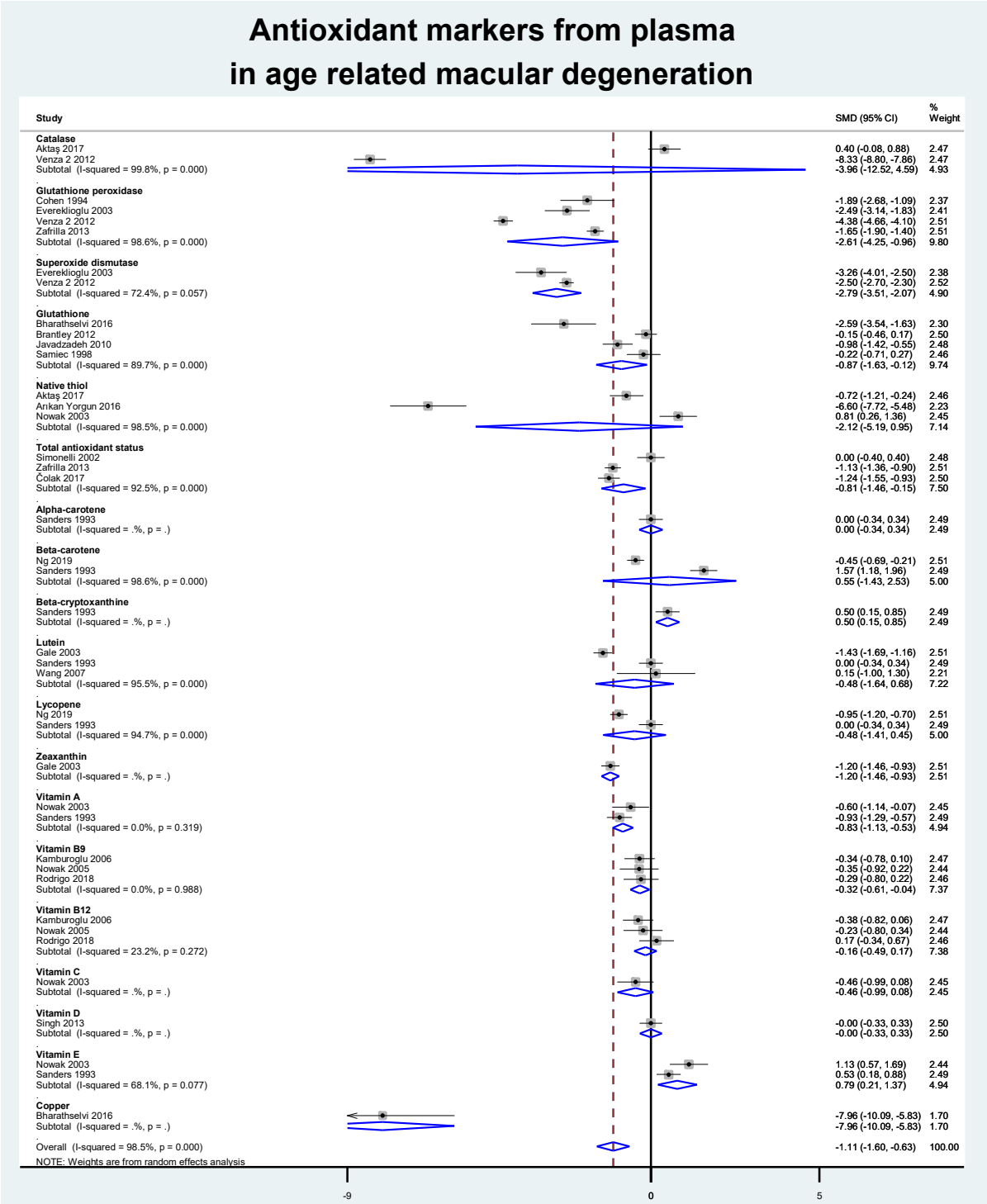
S13 Fig. Meta-analysis on serum oxidative stress markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



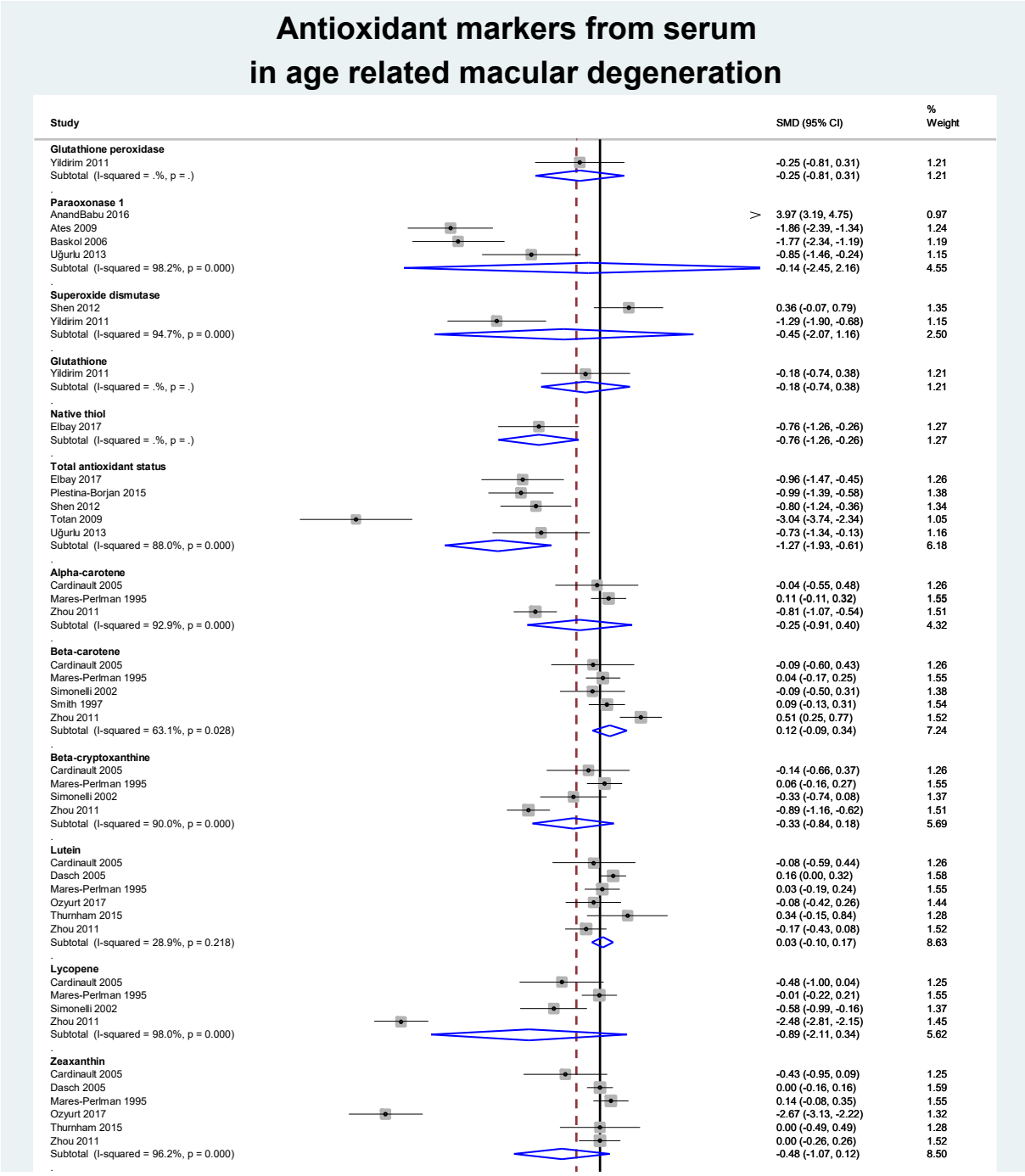
S14 Fig. Meta-analysis on red blood cells oxidative stress markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

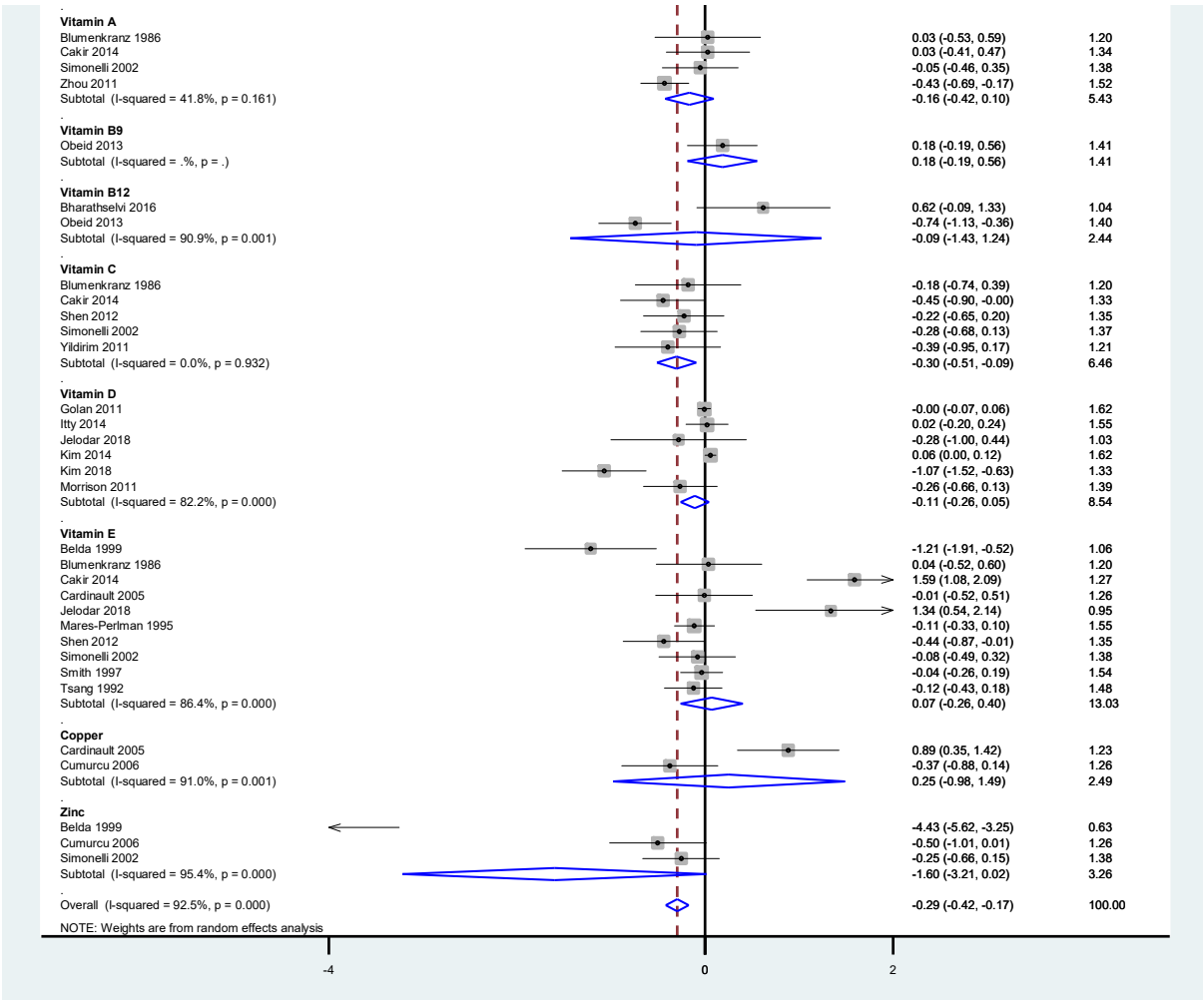


S15 Fig. Meta-analysis on plasma antioxidant markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.

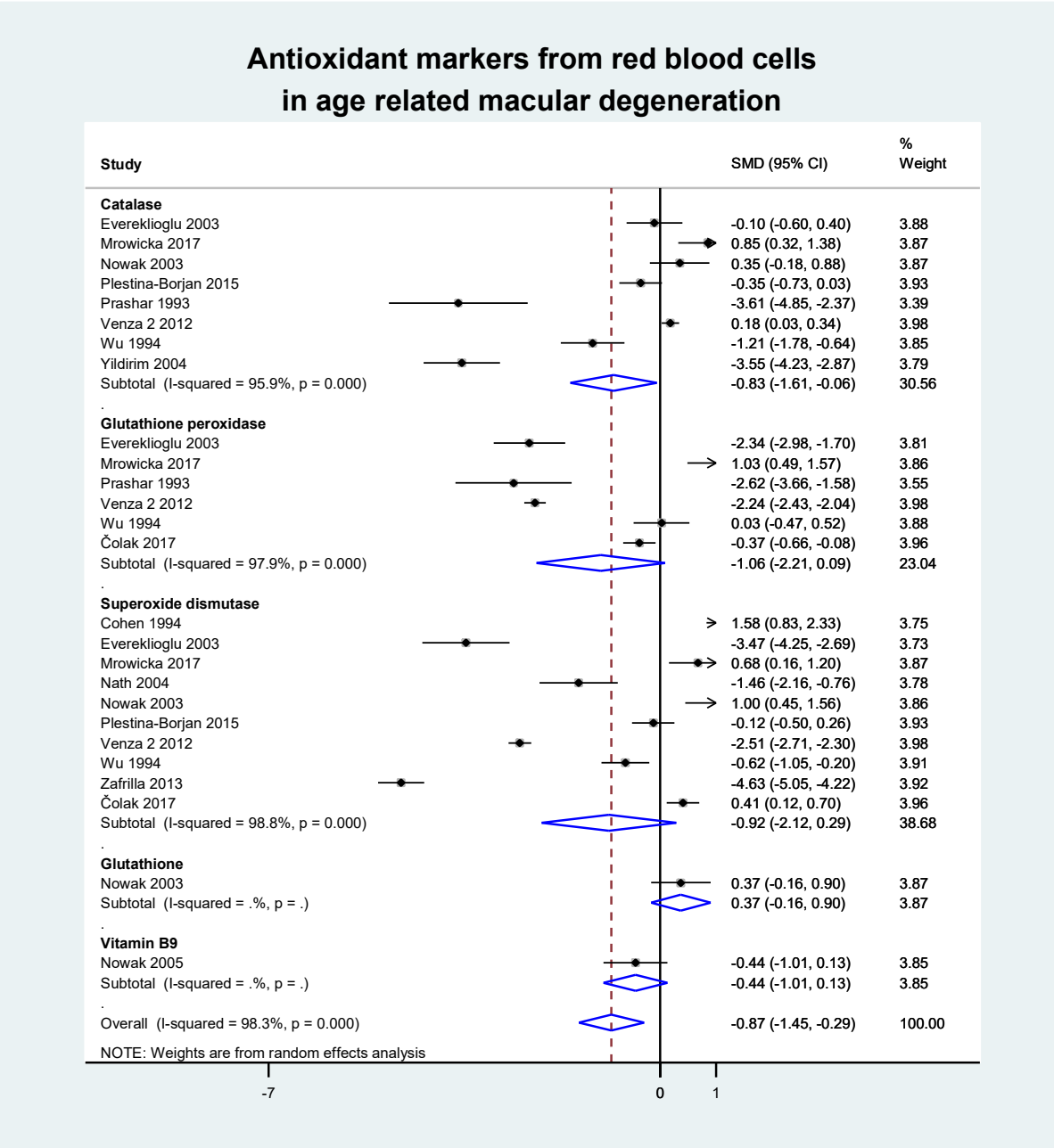


S16 Fig. Meta-analysis on serum antioxidant markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.




Vitamin A
Blumenkranz 1986 0.03 (-0.53, 0.59) 1.20
Cakir 2014 0.03 (-0.41, 0.47) 1.34
Simonelli 2002 -0.05 (-0.46, 0.35) 1.38
Zhou 2011 -0.43 (-0.69, -0.17) 1.52
Subtotal (I-squared = 41.8%, p = 0.161) -0.16 (-0.42, 0.10) 5.43
Vitamin B9
Obeid 2013 0.18 (-0.19, 0.56) 1.41
Subtotal (I-squared = .%, p = .) 0.18 (-0.19, 0.56) 1.41
Vitamin B12
Bharathselvi 2016 0.62 (-0.09, 1.33) 1.04
Obeid 2013 -0.74 (-1.13, -0.36) 1.40
Subtotal (I-squared = 90.9%, p = 0.001) -0.09 (-1.43, 1.24) 2.44
Vitamin C
Blumenkranz 1986 -0.18 (-0.74, 0.39) 1.20
Cakir 2014 -0.45 (-0.90, -0.00) 1.33
Shen 2012 -0.22 (-0.65, 0.20) 1.35
Simonelli 2002 -0.28 (-0.68, 0.13) 1.37
Yildirim 2011 -0.39 (-0.95, 0.17) 1.21
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.932) -0.30 (-0.51, -0.09) 6.46
Vitamin D
Golan 2011 -0.00 (-0.07, 0.06) 1.62
Itty 2014 0.02 (-0.20, 0.24) 1.55
Jelodar 2018 -0.28 (-1.00, 0.44) 1.03
Kim 2014 0.06 (0.00, 0.12) 1.62
Kim 2018 -1.07 (-1.52, -0.63) 1.33
Morrison 2011 -0.26 (-0.66, 0.13) 1.39
Subtotal (I-squared = 82.2%, p = 0.000) -0.11 (-0.26, 0.05) 8.54
Vitamin E
Belda 1999 -1.21 (-1.91, -0.52) 1.06
Blumenkranz 1986 0.04 (-0.52, 0.60) 1.20
Cakir 2014 1.59 (1.08, 2.09) 1.27
Cardinault 2005 -0.01 (-0.52, 0.51) 1.26
Jelodar 2018 1.34 (0.54, 2.14) 0.95
Mares-Perlman 1995 -0.11 (-0.33, 0.10) 1.55
Shen 2012 -0.44 (-0.87, -0.01) 1.35
Simonelli 2002 -0.08 (-0.49, 0.32) 1.38
Smith 1997 -0.04 (-0.26, 0.19) 1.54
Tsang 1992 -0.12 (-0.43, 0.18) 1.48
Subtotal (I-squared = 86.4%, p = 0.000) 0.07 (-0.26, 0.40) 13.03
Copper
Cardinault 2005 0.89 (0.35, 1.42) 1.23
Cumurcu 2006 -0.37 (-0.88, 0.14) 1.26
Subtotal (I-squared = 91.0%, p = 0.001) 0.25 (-0.98, 1.49) 2.49
Zinc
Belda 1999 -4.43 (-5.62, -3.25) 0.63
Cumurcu 2006 -0.50 (-1.01, 0.01) 1.26
Simonelli 2002 -0.25 (-0.66, 0.15) 1.38
Subtotal (I-squared = 95.4%, p = 0.000) -1.60 (-3.21, 0.02) 3.26
Overall (I-squared = 92.5%, p = 0.000) -0.29 (-0.42, -0.17) 100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
-4
0
2

S17 Fig. Meta-analysis on red blood cells antioxidant markers in AMD. 95%CI: 95% confidence intervals; -: Unknown.



Appendix 1. Search strategy.

Pubmed

(("oxidative stress"[MH] OR "antioxidants"[MH] OR "oxidants"[MH] OR "oxidative stress"[TW] OR "nitrative stress"[TW] OR "oxidative damage"[TW] OR "nitrative damage"[TW] OR “antioxidant”[TW] OR “antioxidants” OR “anti-oxidants”[TW] OR "antioxidative"[TW] OR "anti-oxidative"[TW] OR oxidant* OR "oxidative"[TW] OR "oxidized low density lipoprotein"[TW] OR "oxidized LDL"[TW] OR "OxLDL"[TW] OR "ox-LDL"[TW] OR "Malondialdehyde "[MH] OR "Malonyldialdehyde"[TW] OR "Malonaldehyde"[TW] OR "Malonylaldehyde"[TW] OR "thiobarbituric acid reactive substances"[TW] OR "Nitric Synthase"[TW] OR "Nitric Oxide"[TW] OR "Protein carbonylation"[MH] OR "Protein carbonyl"[TW] OR "8-hydroxydeoxyguanosine"[TW] OR “lipid peroxide”[TW] OR "disulfide"[TW] OR "Catalase"[TW] OR "Glutathione"[TW] “glutathione peroxidase” OR “glutathione reductase” OR “glutathione transferase” OR "Paraoxonase"[TW] OR “paraoxonase-1” OR "Superoxide dismutase"[TW] OR "Total antioxidative status"[TW] OR "Total anti-oxidative status"[TW] OR "Total oxidative status"[TW] OR "vitamins"[MH] OR "vitamin A"[MH] OR "vitamin E"[MH] OR "vitamin A"[TW] OR "Vitamin C"[TW] OR "vitamin E"[TW] OR “Vitamin”[TW] OR “Vitamins”[TW] OR “Tocopherol”[TW] OR “Retinol”[TW] OR "carotenoids"[MH] OR “carotene”[TW] OR “carotenoid”[TW] OR “carotenoids”[TW] OR “ascorbic acid”[TW] OR “cobalamin”[TW] OR "uric acid"[TW] OR "Homocysteine"[TW]))

AND

("macular degeneration"[MH] OR "retinal degeneration"[MH] OR "choroidal neovascularization"[MH] OR "degeneration macular"[TW] OR "macular degeneration"[TW] OR "macular degenerations"[TW] OR "macula degeneration"[TW] OR "degeneration of macula"[TW] OR "degeneration retinal"[TW] OR "retinal degeneration"[TW] OR "retinal degenerations"[TW] OR "retina degeneration"[TW] OR "degeneration retina"[TW] OR "degeneration of retina"[TW] OR "choroidal degeneration"[TW] OR "choroidal degeneration"[TW] OR "choroidal degenerations"[TW] OR "neovascularization choroidal"[TW] OR "choroid neovascularizations"[TW] OR "choroidal neovascularization"[TW] OR "choroid neovascularization"[TW] OR "choroidal neovascularisation"[TW] OR "choroidal retinal neovascularization"[TW] OR "choroidal neovascularizations"[TW] OR "macular neovascularization"[TW] OR "macular dystrophy"[TW] OR "macular dystrophies"[TW])

No Filter Dates
No Filter Language

Embase

#19 'retina degeneration'/exp OR 'retina degeneration' OR 'macular degeneration'/exp OR 'macular degeneration' OR (((macul* OR retina* OR choroid*) NEAR/3 degener*):de,ti,ab) OR (((macul* OR choroid*) NEAR/3 neovasc*):de,ti,ab)

#20 'oxidative stress'/exp OR 'antioxidant'/exp OR 'antioxidant$':de,ti,ab OR 'anti-oxidant$':de,ti,ab OR 'oxidant$' OR ((('oxidative' OR 'nitrative' OR 'oxidant$' OR 'antioxidant$' OR 'anti-oxidant$' OR 'antioxidative' OR 'anti-oxidative') NEAR/1 stress):de,ti,ab) OR ((('oxidative' OR 'nitrative' OR 'oxidant*' OR 'antioxidant$' OR 'anti-oxidant$' OR 'antioxidative' OR 'anti-oxidative') NEAR/1 damage$):de,ti,ab)

#21 ('oxidized low density lipoprotein'/exp OR 'oxidized low density lipoprotein':de,ti,ab OR 'oxidized ldl':de,ti,ab OR 'oxldl':de,ti,ab OR 'ox-ldl':de,ti,ab OR 'malonaldehyde'/exp OR 'malonyldialdehyde':de,ti,ab OR 'malonaldehyde':de,ti,ab OR 'malonylaldehyde':de,ti,ab OR 'thiobarbituric acid reactive substance'/exp OR 'nitric oxide'/exp OR 'protein carbonylation'/exp OR 'nitric synthase':de,ti,ab OR 'nitric oxide':de,ti,ab OR ('protein*' NEAR/1 'carbonyl*') OR '8-hydroxydeoxyguanosine':de,ti,ab OR '8 hydroxydeoxyguanosine'/exp OR 'lipid peroxide'/exp OR 'aryldialkylphosphatase'/exp OR 'homocysteine'/exp OR 'homocysteine':de,ti,ab OR 'disulfide'/exp OR 'disulfide':de,ti,ab OR 'catalase'/exp OR 'catalase':de,ti,ab OR 'glutathione'/exp OR 'glutathione':de,ti,ab OR 'glutathione peroxidase'/exp OR 'glutathione reductase'/exp OR 'glutathione transferase'/exp OR 'glutathione peroxidase':de,ti,ab OR 'glutathione reductase':de,ti,ab OR 'glutathione transferase':de,ti,ab OR 'paraoxonase':de,ti,ab OR 'paraoxonase-1':de,ti,ab OR 'superoxide dismutase'/exp OR 'superoxide dismutase':de,ti,ab OR 'uric acid'/exp OR 'uric acid':de,ti,ab OR 'total antioxidative status':de,ti,ab OR 'total anti-oxidative status':de,ti,ab OR 'total oxidative status':de,ti,ab OR 'vitamin'/exp OR 'retinol'/exp OR 'ascorbic acid'/exp OR 'alpha tocopherol'/exp OR 'carotenoid'/exp) AND 'vitamin a':de,ti,ab OR 'vitamin c':de,ti,ab OR 'vitamin e':de,ti,ab OR 'vitamin b12':de,ti,ab OR 'vitamins':de,ti,ab OR 'tocopherol':de,ti,ab OR 'retinol':de,ti,ab OR carotene$ OR carotenoid$ OR 'ascorbic acid':de,ti,ab OR 'cobalamin':de,ti,ab

#22 #20 OR #21

#23 #19 AND #22

No Filter Dates
No Filter Language

CENTRAL

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Retinal Degeneration] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] explode all trees
#4	((macula* OR retina* OR choroid*) NEAR/4 degenerat*):ti,ab,kw
#5	((macula* OR choroid*) NEAR/4 neovascul*):ti,ab,kw
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	MeSH descriptor: [Oxidative Stress] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Antioxidants] explode all trees
#9	(antioxidant* OR "anti oxidant*" OR "anti-oxidant*"):ti,ab,kw
#10	(oxidant*):ti,ab,kw
#11	((oxidative OR nitrative OR oxidant*) NEAR/1 stress*):ti,ab,kw
#12	((oxidative OR nitrative OR oxidant*) NEAR/1 damage):ti,ab,kw
#13	("oxidized LDL"):ti,ab,kw OR ("oxidized low density lipoprotein"):ti,ab,kw
#14	MeSH descriptor: [Malondialdehyde] explode all trees
#15	("malon dialdehyde"):ti,ab,kw OR ("malon-dialdehyde"):ti,ab,kw OR ("malonaldehyde"):ti,ab,kw OR ("thiobarbituric acid reactive substance"):ti,ab,kw
#16	MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees
#17	("nitric oxide"):ti,ab,kw
#18	MeSH descriptor: [Protein Carbonylation] explode all trees
#19	("protein carbonyl"):ti,ab,kw
#20	("hydroxydeoxyguanosine"):ti,ab,kw
#21	MeSH descriptor: [Lipid Peroxidation] explode all trees
#22	("lipid peroxide"):ti,ab,kw
#23	("disulfide"):ti,ab,kw
#24	MeSH descriptor: [Catalase] explode all trees
#25	("catalase"):ti,ab,kw
#26	MeSH descriptor: [Glutathione] explode all trees
#27	("glutathione"):ti,ab,kw OR ("glutathion peroxidase"):ti,ab,kw
#28	MeSH descriptor: [Aryldialkylphosphatase] explode all trees
#29	("paraoxonase"):ti,ab,kw OR ("paraoxonase-1"):ti,ab,kw
#30	MeSH descriptor: [Superoxide Dismutase] explode all trees
#31	("superoxide dismutase"):ti,ab,kw
#32	("total oxidant status"):ti,ab,kw OR ("total oxidative status"):ti,ab,kw OR ("total antioxidant capacities"):ti,ab,kw AND ("total antioxidant status"):ti,ab,kw
#33	MeSH descriptor: [Vitamins] explode all trees
#34	MeSH descriptor: [Vitamin A] explode all trees
#35	MeSH descriptor: [Ascorbic Acid] explode all trees
#36	MeSH descriptor: [Vitamin E] explode all trees
#37	("vitamin A"):ti,ab,kw OR ("vitamin C"):ti,ab,kw OR ("vitamin E"):ti,ab,kw OR ("tocopherol"):ti,ab,kw OR ("carotene"):ti,ab,kw
#38	("carotenoid"):ti,ab,kw OR ("cobalamin"):ti,ab,kw OR ("ascorbic acid"):ti,ab,kw
#39	MeSH descriptor: [Uric Acid] explode all trees
#40	("uric acid"):ti,ab,kw
#41	MeSH descriptor: [Homocysteine] explode all trees
#42	("homocystein"):ti,ab,kw
#43	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
#44	#6 AND #43

Filter Language = not available in CENTRAL
No Filter Dates

Appendix 2. Details on characteristics of participants, outcomes and aims of the studies, study designs of included articles, inclusion and exclusion criteria, stade and type of AMD, method of sampling for markers analysis

Population

Sample size. Population sizes ranged from 12[37] to 17045.[36] The proportion of patients with AMD varied between 7.5%[36] to 80.3%.[33]

Location: Forty eight studies were conducted in the United States, Australian and European countries, fifteen studies were conducted in Asian countries[36,38–51] and four studies were conducted in Middle-East countries.[32,52–54]

Age. The mean age in the AMD group ranging from 60.1± 4.4[44] to 79.8± 9.3[55] and ranging from 53.2± 1.6[38] to 78.4±8.6[55] in the control group.

Gender. The proportion of men varied between 0%[56] to 75.0%[39] in the AMD group and from 0%[56] to 72.7%[47] in the control group.

Comorbidities. Percentage of individuals with high blood pressure was reported by 7.7% - 85.2% of AMD patients and by 13.0% - 79.6% of controls in fifteen studies.[35–37,46,52,53,55,57–64]. Percentage of individuals with diabetes was reported by 1.0% - 26.4% of cases and by 2.6% - 35.5% of controls in ten studies.[35,36,52,53,57,59–63] Smoking status was reported by 6.5% - 71.4% of AMD patients and 7.0% - 63.6% of controls in eighteen studies[34–36,38,42,46,51,55,57–59,61,64–69] Reported in fifteen studies,[32,35–37,41,45,48,51,54,61,63,68,70–72] mean body–mass index (BMI) varied from 22.8 kg/m² to 29.0 kg/m² in AMD patients and from 22.5 kg/m² to 31.0 kg/m² in controls. Reported in fifteen studies,[32,34,36–38,41,54,57,61,64,65,67,72–74] mean level of cholesterol varied from 189.1 mg/dL to 272.6 mg/dL in cases and from 164.8 mg/dL to 274.1 mg/dL in controls.

Treatment of AMD. Only six studies reported a supplementation in vitamins for AMD.[34,57–59,68,75]

Outcome and aim of the studies

The principal aim of all the studies included was to evaluate the level of oxidative stress or antioxidant markers in AMD patients.

Study designs

Most studies were cross-sectional or case-control, except two prospective studies[37,76]. All studies were case-controlled, comparing levels of oxidative stress or antioxidant markers between AMD patients and controls. AMD patients and controls matched for age in forty-three studies,[34,37,39–41,44,45,47,49,50,52,54,55,57,59–62,64–67,69–73,75,77–91], for sex in thirty-one studies.[34,40,41,44,45,49,52,54–57,60,62,64,65,67,69–72,77–82,85,86,88–90]

Inclusion criteria for AMD patients

Inclusion criteria for AMD patients were similar for most studies. Four studies included only patients with cataract (with and without AMD),[42,60,63,74] one included only pseudophakic patients[55] and one included only women.[56] Assessments and definitions of AMD varied among the studies. AMD were not defined in twenty-two studies.[79,82,84,57,58,41,32,62,43,92,73,63,47,74,75,49,76,87,59,50,90,91] AMD was defined by the classification from the Age related Eye Disease Study[2] in sixteen studies,[33,37–39,45,46,55,60,61,66,77,80,83,93–95] from the International ARM Epidemiological Study[96] in nine studies,[36,48,56,85,86,88,89,97,98] from the Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System[99] in six studies,[34,65,69,71,72,78] from the Macular Photocoagulation Study[100] in one study,[70] from the Chesapeake Bay study[101] in one study,[64] by the Clinical Age related Maculopathy Staging[102] system in three studies,[42,51,68] by

the International Classification of Diseases version 9 in two studies,[53,55] and by the Rotterdam Classification system[103] in one study.[35] Traditionally, early AMD is described as the presence of either drusen or retinal pigment epithelial (RPE) changes in the absence of any geographic atrophy (dry AMD) or neovascularisation (exudative or wet AMD).[104] Advanced AMD was characterized by the presence of neovascularisation or geographic atrophy.[104] Some studies included only early AMD[76], advanced AMD[37,62,97], exudative AMD[41,45–47,54,57,70,73,74,77,79,81,84,85,87,90,91,93] or non-exudative AMD[82].

Exclusion criteria

Thirty-eight studies included only healthy subjects with no history of systemic and ocular diseases[33,38,39,42,44,47,48,50,51,54,56,58,62,66,68,70,71,73,75–77,79–82,84,86–92,94,95,97,98,105]. Fifteen studies excluded patients with ophthalmologic complications[35,43,45,46,49,55,57,60,61,67,72,74,85,93,94] except AMD for cases. Five studies excluded medications with agents affecting metabolism.[33,70,86,88,89] Sixteen studies excluded patients on special diets with antioxidant supplementation (vitamins, minerals) or stopped them.[40,42,52,56,61,63,70,73,74,80,81,86,87,90,97,98] Three studies excluded patients currently under anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment.[68,70,86] Twenty-three studies required a lower age-limit.[32,33,36,38,42,43,46,51,53–55,59,61,67,68,70,71,75,85,86,91,93,94]

Stade and type of AMD

In total, forty-seven studies reported stade and type of AMD.[33–37,40–43,45–48,51,52,54,55,57,60–63,66,68,70,71,73,74,76–82,84,85,87–91,93,95,97,98,105] Early AMD was described in eighteen studies.[33,35,36,42,48,51,60,61,66,68,71,76,78,80,88,89,95,98] Advanced AMD was described in seventeen studies,[35–37,42,48,55,61,62,68,71,78,80,88,89,97,98,102] with its exudative types in thirty-five

studies[34,40,41,43,45–48,51,52,54,55,57,60–63,66,68,70,73,74,77,79–81,84,85,87,89–91,93,95,105] and with its dry types in six studies.[48,55,61,62,68,89] Non-exudative AMD was reported in eleven studies.[40,43,48,52,55,61,63,68,80,82,89]

Method of sampling for markers analysis

Levels of oxidative stress or antioxidant markers were evaluated in serum in thirty-one studies,[32,34–36,38,39,42,43,48,51,53,55,57,61,63–65,70,76–78,81–83,86,87,93,95,97,98,105] in plasma in thirty five studies,[37–41,45,46,49,52,54,56,58–60,62,63,66–69,71–75,79,80,85,88,89,91,94,98,102,105] and in RBC in fourteen studies.[39,44,47,50,56,58,66,71,85,86,88,91,92,105] One study measured the markers in whole blood,[86] and one study in platelets.[84] Blood samples were collected after a fasting period in thirty four studies,[32,36,38–40,46,48,51,52,54,56,57,60–62,65,66,70–73,77,78,80,82,85,86,88–91,97,98,102] or a non-fasting period in five studies[34,35,59,67,93] or was not precised.

References

1. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1

2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. Am J Ophthalmol. 2001;132(5):668-681.

3. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A Prospective Study of Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in Women. JAMA. 1996;276(14):1141-1146. doi:10.1001/jama.1996.03540140029022

4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk Factors Associated with Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2000;107(12):2224-2232.

5. Bertram KM, Baglole CJ, Phipps RP, Libby RT. Molecular regulation of cigarette smoke induced-oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells: implications for age-related macular degeneration. Am J Physiol - Cell Physiol. 2009;297(5):C1200-C1210. doi:10.1152/ajpcell.00126.2009

6. Maralani HG, Tai B, Wong T, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration. Retina. 2015;35(3):459-466. doi:10.1097/IAE.0000000000000338

7. Armstrong RA, Mousavi M. Overview of Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration (AMD). J Stem Cells. 2015;10(3):171-191.

8. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol. 1997;82(2):291-295. doi:10.1113/expphysiol.1997.sp004024

9. Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Homocysteine Decreases Bioavailable Nitric Oxide by a Mechanism Involving Glutathione Peroxidase. J Biol Chem. 1997;272(27):17012-17017. doi:10.1074/jbc.272.27.17012

10. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):598-614. doi:10.1001/archopht.122.4.598

11. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. Surv Ophthalmol. 2000;45(2):115-134. doi:10.1016/S0039-6257(00)00140-5

12. Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, Facskó A, Kaarniranta K. Oxidative Stress, Hypoxia, and Autophagy in the Neovascular Processes of Age-Related Macular Degeneration. BioMed Res Int. 2014;2014. doi:10.1155/2014/768026

13. Frank RN, Amin RH, Puklin JE. Antioxidant enzymes in the macular retinal pigment epithelium of eyes with neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 1999;127(6):694-709.

14. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. Prog Retin Eye Res. 2000;19(2):205-221. doi:10.1016/S1350-9462(99)00009-9

15. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression AREDS2 Report No.3. JAMA Ophthalmol. 2014;132(2):142-149. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7376

16. Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). Biogerontology. 2013;14(5):461-482. doi:10.1007/s10522-013-9463-2

17. Pinna A, Zaccheddu F, Boscia F, Carru C, Solinas G. Homocysteine and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Acta Ophthalmol (Copenh). 2018;96(3):e269-e276. doi:10.1111/aos.13343

18. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(17):7915-7922.

19. Pinchuk I, Weber D, Kochlik B, et al. Gender- and age-dependencies of oxidative stress, as detected based on the steady state concentrations of different biomarkers in the MARK-AGE study. Redox Biol. 2019;24:101204. doi:10.1016/j.redox.2019.101204

20. Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, et al. Age, homocysteine, and oxidative stress: relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Nutr. 2010;29(1):1-6.

21. Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, Newby DE, Fuster V, Kovacic JC. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):230-251. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.043

22. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2010;25(9):603-605. doi:10.1007/s10654-010-9491-z

23. Dutheil F, Aubert C, Pereira B, et al. Suicide among physicians and health-care workers: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2019;14(12):e0226361. doi:10.1371/journal.pone.0226361

24. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(12). doi:10.1371/journal.pone.0166915

25. Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C, et al. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis. Ocul Surf. 2019;17(4):655-669. doi:10.1016/j.jtos.2019.06.004

26. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol. 2005;5(1):13. doi:10.1186/1471-2288-5-13

27. 7.7.3.2 Obtaining standard deviations from standard errors and. Accessed February 26, 2020. http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_7/7_7_3_2_obtaining_standard_deviations_from_standard_errors_and.htm

28. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7(3):177-188. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2

29. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med. 2002;21(11):1539-1558. doi:10.1002/sim.1186

30. Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. BMJ. 2001;323(7304):101-105.

31. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2000;56(2):455-463. doi:10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x

32. Hashemi R, Bandarian M, Abedi-Taleb E, et al. The association between blood vitamins D and E with age-related macular degeneration: A pilot study. Interv Med Appl Sci. 2018;10(3):127-132. doi:10.1556/1646.10.2018.22

33. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2006;141(1):201-203. doi:10.1016/j.ajo.2005.07.059

34. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Serum Antioxidants and Age-Related Macular Degeneration in a Population-Based Case-Control Study. Arch Ophthalmol. 1995;113(12):1518-1523. doi:10.1001/archopht.1995.01100120048007

35. Dasch B, Fuhs A, Schmidt J, et al. Serum levels of macular carotenoids in relation to age-related maculopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243(10):1028-1035. doi:10.1007/s00417-005-1176-z

36. Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative Korean population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(8):4823-4831. doi:10.1167/iovs.14-14763

37. Aktaş S, Sağdık HM, Tetikoğlu M, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with age-related macular degeneration. Arq Bras Oftalmol. 2017;80(4):234-237. doi:10.5935/0004-2749.20170057

38. AnandBabu K, Bharathidevi SR, Sripriya S, et al. Serum Paraoxonase activity in relation to lipid profile in Age-related Macular Degeneration patients. Exp Eye Res. 2016;152:100-112. doi:10.1016/j.exer.2016.09.009

39. Yorgun MA, Toklu Y, Altınkaynak H, Tanrıverdi B, Ergin M, Biçer C. A Novel Tool for the Assessment Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Thiol/Disulfide Homeostasis Revisited. Curr Eye Res. 2016;41(12):1584-1589. doi:10.3109/02713683.2016.1141965

40. Ates O, Azizi S, Alp HH, et al. Decreased Serum Paraoxonase 1 Activity and Increased Serum Homocysteine and Malondialdehyde Levels in Age-Related Macular Degeneration. Tohoku J Exp Med. 2009;217(1):17-22. doi:10.1620/tjem.217.17

41. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, et al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):84-89. doi:10.1016/S0002-9394(03)00864-X

42. Bharathselvi M, Biswas S, Raman R, et al. Homocysteine & its metabolite homocysteine-thiolactone & deficiency of copper in patients with age related macular degeneration - A pilot study. Indian J Med Res. 2016;143(6):756-762. doi:10.4103/0971-5916.192026

43. Elbay A, Ozer OF, Akkan JCU, et al. Comparison of serum thiol–disulphide homeostasis and total antioxidant–oxidant levels between exudative age-related macular degeneration patients and healthy subjects. Int Ophthalmol. 2017;37(5):1095-1101. doi:10.1007/s10792-016-0367-4

44. Everekliogiu C, Er H, Doganay S, et al. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. Doc Ophthalmol. 2003;106(2):129-136. doi:10.1023/A:1022512402811

45. Ghosh S, Saha M, Das D. A study on plasma homocysteine level in age-related macular degeneration. Nepal J Ophthalmol. 2013;5(2). doi:10.3126/nepjoph.v5i2.8728

46. Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factors for exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2001;132(2):191-195. doi:10.1016/S0002-9394(01)00975-8

47. Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Bahreini E, Rashtchizadeh N, Argani H, Alizadeh S. Plasma oxidized LDL and thiol-containing molecules in patients with exudative age-related macular degeneration. Mol Vis. 2010;16:2578-2584.

48. Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S, Eldem B. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;244(5):565-569. doi:10.1007/s00417-005-0108-2

49. Matsuura T, Takayama K, Kaneko H, et al. Nutritional Supplementation Inhibits the Increase in Serum Malondialdehyde in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1-9. doi:10.1155/2017/9548767

50. Mulero J, Manresa N, Zafrilla P, Losada M. Markers of cardiovascular risk in elderly patients with age-related macular degeneration. Clin Hemorheol Microcirc. 2014;58(3):447-453. doi:10.3233/CH-141807

51. Nath R, Saxena S, Tewari D, Srivastava P. Elevated Superoxide Anion Levels in Age-Related Macular Degeneration. Ann Ophthalmol. 2004;36(2):111-114.

52. Nowak M, Świetochowska E, Wielkoszyński T, et al. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid in age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol. 2005;15(6):764-767. doi:10.5301/ejo.2008.3287

53. Obeid R, Ninios K, Loew U, et al. Aqueous humor glycation marker and plasma homocysteine in macular degeneration. Clin Chem Lab Med. 2013;51(3):657-663. doi:10.1515/cclm-2012-0402

54. Park SJ, Lee JH, Woo SJ, et al. Age-Related Macular Degeneration: Prevalence and Risk Factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. Ophthalmology. 2014;121(9):1756-1765. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.022

55. Pinna A, Zinellu A, Tendas D, Blasetti F, Carru C, Castiglia P. Plasma Homocysteine and Asymmetrical Dimethyl-l-Arginine (ADMA) and Whole Blood DNA Methylation in Early and Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Pilot Study. Curr Eye Res. 2016;41(1):88-96. doi:10.3109/02713683.2014.1002044

56. Rodrigo F, Ruiz-Moreno JM, Garcia JB, Torregrosa ME, Segura JV, Pinero DP. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation and plasmatic biomarkers of vascular risk in age-related macular degeneration: A pilot study. Indian J Ophthalmol. 2018;66(1):89-93. doi:10.4103/ijo.IJO_488_17

57. Shen X, Jia LH, Zhao P, et al. Changes in blood oxidative and antioxidant parameters in a group of Chinese patients with age-related macular degeneration. J Nutr Health Aging. 2012;16(3):201-204. doi:10.1007/s12603-011-0350-8

58. Simonelli F, Zarrilli F, Mazzeo S, et al. Serum oxidative and antioxidant parameters in a group of Italian patients with age-related maculopathy. Clin Chim Acta. 2002;320(1):111-115. doi:10.1016/S0009-8981(02)00056-6

59. Singh SB, Singh B. Plasma malondialdehyde levels in age related macular degeneration. J Clin Diagn Res. 2010;4:2768-2769.

60. Totan Y, Yağcı R, Bardak Y, et al. Oxidative Macromolecular Damage in Age-Related Macular Degeneration. Curr Eye Res. 2009;34(12):1089-1093. doi:10.3109/02713680903353772

61. Uğurlu N, Aşık MD, Yülek F, Neselioglu S, Cagil N. Oxidative Stress and Anti-oxidative Defence in Patients with Age-related Macular Degeneration. Curr Eye Res. 2013;38(4):497-502. doi:10.3109/02713683.2013.774023

62. Venza I, Visalli M, Oteri R, Teti D, Venza M. Combined effects of cigarette smoking and alcohol consumption on antioxidant/oxidant balance in age-related macular degeneration. Aging Clin Exp Res. 2012;24(5):530-536. doi:10.3275/8477

63. Venza I, Visalli M, Cucinotta M, Teti D, Venza M. Association between oxidative stress and macromolecular damage in elderly patients with age-related macular degeneration. Aging Clin Exp Res. 2012;24(1):21-27. doi:10.3275/7659

64. Vine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2005;112(12):2076-2080. doi:10.1016/j.ophtha.2005.07.004

65. Wang JJ, Ross RJ, Tuo J, et al. The LOC387715 polymorphism, inflammatory markers, smoking, and age-related macular degeneration. A population-based case-control study. Ophthalmology. 2008;115(4):693-699. doi:10.1016/j.ophtha.2007.05.038

66. Yildirim Ö, Ateş NA, Tamer L, et al. Changes in Antioxidant Enzyme Activity and Malondialdehyde Level in Patients with Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmologica. 2004;218(3):202-206. doi:10.1159/000076845

67. Yildirim Z, Ucgun NI, Yildirim F. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Clinics. 2011;66(5):743-746. doi:10.1590/S1807-59322011000500006

68. Zafrilla P, Losada M, Perez A, Caravaca G, Mulero J. Biomarkers of oxidative stress in patients with wet age related macular degeneration. J Nutr Health Aging. 2013;17(3):219-222. doi:10.1007/s12603-012-0095-z

69. Itty S, Day S, Lyles KW, Stinnett SS, Vajzovic LM, Mruthyunjaya P. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age-related macular degeneration. Retina. 2014;34(9):1779-1786. doi:10.1097/iae.0000000000000178

70. Nowak M, Świętochowska E, Wielkoszyński T, et al. Changes in Blood Antioxidants and Several Lipid Peroxidation Products in Women with Age-Related Macular Degeneration. Eur J Ophthalmol. 2003;13(3):281-286. doi:10.1177/112067210301300307

71. Prashar S, Pandav SS, Gupta A, Nath R. Antioxidant enzymes in RBCs as a biological index of age related macular degeneration. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993;71(2):214-218. doi:10.1111/j.1755-3768.1993.tb04993.x

72. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. Ophthalmology. 1986;93(5):552-558. doi:10.1016/S0161-6420(86)33702-3

73. Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, Hjelmeland L, Keen CL, Morse LS. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 1994;78(10):791-794.

74. Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagg EW, et al. Glutathione in Human Plasma: Decline in Association with Aging, Age-Related Macular Degeneration, and Diabetes. Free Radic Biol Med. 1998;24(5):699-704. doi:10.1016/S0891-5849(97)00286-4

75. Singh A, Falk MK, Subhi Y, Sørensen TL. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: a cross-sectional study. PloS One. 2013;8(7):e70948. doi:10.1371/journal.pone.0070948

76. Morrison MA, Silveira AC, Huynh N, et al. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Hum Genomics. 2011;5(6):538-568.

77. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma Fibrinogen Levels, Other Cardiovascular Risk Factors, and Age-Related Maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 1998;116(5):583-587. doi:10.1001/archopht.116.5.583

78. Baskol G, Karakucuk S, Ozturk Oner A, et al. Serum Paraoxonase 1 Activity and Lipid Peroxidation Levels in Patients with Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmologica. 2006;220(1):12-16. doi:10.1159/000089269

79. Belda JI, Romá J, Vilela C, et al. Serum vitamin E levels negatively correlate with severity of age-related macular degeneration. Mech Ageing Dev. 1999;107(2):159-164. doi:10.1016/S0047-6374(98)00144-4

80. Blasi MA, Bovina C, Carella G, et al. Does Coenzyme Q10 Play a Role in Opposing Oxidative Stress in Patients with Age-Related Macular Degeneration? Ophthalmologica. 2001;215(1):51-54. doi:10.1159/000050826

81. Çakir SA, Sahin O, Kazokoglu H, Tekeli F, Haklar G, Özkurt Y. Smoking, serum antioxidant vitamin levels and age-related macular degeneration. Int Eye Sci. 2014;14(5):790-796. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.05.02

82. Cardinault N, Abalain J-H, Sairafi B, et al. Lycopene but not lutein nor zeaxanthin decreases in serum and lipoproteins in age-related macular degeneration patients. Clin Chim Acta. 2005;357(1):34-42. doi:10.1016/j.cccn.2005.01.030

83. Čolak E, Ignjatović S, Radosavljević A, Žorić L. The association of enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense parameters with inflammatory markers in patients with exudative form of age-related macular degeneration. J Clin Biochem Nutr. 2017;60(2):100-107. doi:10.3164/jcbn.16-30

84. Plestina-Borjan I, Katusic D, Medvidovic-Grubisic M, et al. Association of Age-Related Macular Degeneration with Erythrocyte Antioxidant Enzymes Activity and Serum Total Antioxidant Status. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. doi:10.1155/2015/804054

85. Sanders TA, Haines AP, Wormald R, Wright LA, Obeid O. Essential fatty acids, plasma cholesterol, and fat-soluble vitamins in subjects with age-related maculopathy and matched control subjects. Am J Clin Nutr. 1993;57(3):428-433. doi:10.1093/ajcn/57.3.428

86. Tsang NCK, Penfold PL, Snitch PJ, Billson F. Serum levels of antioxidants and age-related macular degeneration. Doc Ophthalmol. 1992;81(4):387-400. doi:10.1007/BF00169100

87. Wu L, Cao XY, Chen Y, Wu DZ. Metabolic disturbance in age-related macular degeneration. Metab Pediatr Syst Ophthalmol N Y N 1985. 1994;17(1-4):38-40.

88. Kim KL, Park SP. Association between serum vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in Koreans: Clinical case-control pilot study. Med Baltim. 2018;97(33):e11908. doi:10.1097/md.0000000000011908

89. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. Eye Lond. 2011;25(9):1122-1129. doi:10.1038/eye.2011.174

90. Zhou H, Zhao X, Johnson EJ, et al. Serum carotenoids and risk of age-related macular degeneration in a Chinese population sample. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(7):4338-4344. doi:10.1167/iovs.10-6519

91. Brantley MA, Osborn MP, Sanders BJ, et al. Plasma biomarkers of oxidative stress and genetic variants in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2012;153(3):460-467.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.033

92. Coral K, Raman R, Rathi S, et al. Plasma homocysteine and total thiol content in patients with exudative age-related macular degeneration. Eye. 2006;20(2):203-207. doi:10.1038/sj.eye.6701853

93. Cumurcu T, Mendil D, Etikan I. Serum zinc and copper level in age-related macular degeneration. Trace Elem Electrolytes. 2006;23:103-107. doi:10.5414/TEP23103

94. Mrowicka M, Mrowicki J, Szaflik JP, et al. Evaluation pro/antioxidant balance in patients with wet form of age-related macular degeneration. Klin Oczna. 2017;2016(4):284-288. doi:10.5114/ko.2016.71740

95. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Performance of the trim and fill method in the presence of publication bias and between-study heterogeneity. Stat Med. 2007;26(25):4544-4562. doi:10.1002/sim.2889

96. Liang F-Q, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2003;76(4):397-403.

97. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. Mol Vis. 1999;5:32.

98. Khandhadia S. Oxidative Damage and Macular Degeneration. Syst Biol Free Radic Antioxid. Published online 2014:3625-3653. doi:10.1007/978-3-642-30018-9_171

99. Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. doi:10.1155/2016/3164734

100. Pryor WA, Godber SS. Noninvasive measures of oxidative stress status in humans. Free Radic Biol Med. 1991;10(3-4):177-184.

101. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta. 2003;329(1):23-38. doi:10.1016/S0009-8981(03)00003-2

102. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD. 2005;15(4):316-328. doi:10.1016/j.numecd.2005.05.003

103. Schutt F, Bergmann M, Holz FG, Kopitz J. Proteins Modified by Malondialdehyde, 4-Hydroxynonenal, or Advanced Glycation End Products in Lipofuscin of Human Retinal Pigment Epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(8):3663-3668. doi:10.1167/iovs.03-0172

104. Bergmann M, Holz F, Kopitz J. Lysosomal stress and lipid peroxidation products induce VEGF-121 and VEGF-165 expression in ARPE-19 cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 2011;249(10):1477-1483. doi:10.1007/s00417-011-1682-0

105. Krohne TU, Stratmann NK, Kopitz J, Holz FG. Effects of lipid peroxidation products on lipofuscinogenesis and autophagy in human retinal pigment epithelial cells. Exp Eye Res. 2010;90(3):465-471. doi:10.1016/j.exer.2009.12.011

106. Pinna A, Boscia F, Paliogiannis P, Carru C, Zinellu A. Malondialdehyde levels in patients with age-related macular degeneration: a Systematic Review and Meta-analysis. RETINA. 2020;40(2):195–203. doi:10.1097/IAE.0000000000002574

107. Mangoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. Am J Med. 2002;112(7):556-565. doi:10.1016/s0002-9343(02)01021-5

108. Li D, Mehta JL. Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. Cardiovasc Res. 2005;68(3):353-354. doi:10.1016/j.cardiores.2005.09.009

109. AnandBabu K, Sen P, Angayarkanni N. Oxidized LDL, homocysteine, homocysteine thiolactone and advanced glycation end products act as pro-oxidant metabolites inducing cytokine release, macrophage infiltration and pro-angiogenic effect in ARPE-19 cells. PLoS ONE. 2019;14(5). doi:10.1371/journal.pone.0216899

110. De La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33(13):3497-3499.

111. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. Oxford University Press; 1999.

112. Design Concepts in Nutritional Epidemiology. Oxford University Press Accessed June 26, 2020. https://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780192627391.001.0001/acprof-9780192627391

113. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol. 2001;54(3):176-186. doi:10.1136/jcp.54.3.176

114. Cui Y-H, Jing C-X, Pan H-W. Association of blood antioxidants and vitamins with risk of age-related cataract: a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 2013;98(3):778-786. doi:10.3945/ajcn.112.053835

CONCLUSION

Notre étude a montré que les patients atteints de DMLA présentent une augmentation globale des marqueurs sanguins du stress oxydatif et une diminution des marqueurs antioxydants par rapport aux patients non atteints. Ces résultats soutiennent le rôle du stress oxydatif et le déséquilibre du statut oxydant dans la pathogénie de la DMLA. Parmi le panel de marqueurs disponibles, nos résultats suggèrent que le Glutathion peroxydase pourrait permettre une appréciation pertinente du statut oxydant dans cette pathologie.

Toutefois, en raison d'une hétérogénéité marquée, ce constat reste discutable. A ce stade, aucune recommandation ne peut être faite sur le dosage de marqueurs du stress oxydatif en pratique clinique ou sur la prise en charge en cas de taux anormaux dans la DMLA. Des études de cohorte de haute qualité ajustées sur l'âge et l'utilisation de techniques de dosage standardisées pour chacun des marqueurs liés aux stress oxydatifs sont nécessaires avant de tirer toute conclusion sur le rôle d'un biomarqueur spécifique.

L'évaluation du stress oxydatif est un enjeu important de la biologie clinique tant ce phénomène est corrélé à l'apparition et à l'aggravation de la DMLA. Un traitement antioxydant peut offrir la possibilité de réduire le stress oxydatif et de retarder l'apparition de la DMLA, comme l'a démontré l'étude AREDS. L'usage de marqueurs du stress oxydatifs pourrait servir à évaluer les bénéfices d'un traitement antioxydant. Il pourrait permettre l'exploration d'autres facteurs en lien avec la DMLA et le stress oxydatif, comme les facteurs nutritionnels et les facteurs génétiques. En pratique clinique, l'éviction de facteurs de risque pourvoyeur de stress oxydatif comme le tabac et des conseils alimentaires simples sont bénéfiques aux stades précoces comme aux stades plus avancés de la pathologie.

Clermont-Ferrand, le 03/09/2020
Doyen – Directeur de l'UFR de médecine,
Pierre CLAVELOU

Clermont-Ferrand, le 17/08/2020
Le Président du Jury
Frédéric CHIAMBARETTA

BIBLIOGRAPHIE

1. Berg J, Tymoczko J, Stryer L. Biochimie. 7e éd. Flammarion; 2003. (Médecine-Sciences).

2. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. Cell. 25 févr 2005;120(4):483-95.

3. Favier A. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. Actual Chim. déc 2003;(269):270-8.

4. Gardès-Albert M. Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. Wwwem-Premiumcomdatarevues0003450900640006365 [Internet]. 20 févr 2008 [cité 10 sept 2020]; Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/87975

5. A B. Biochemistry of free radicals: from electrons to tissues [Internet]. Vol. 58, Medicina. Medicina (B Aires); 1998 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816695/

6. Beaudeux J-L, Peynet J, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J, Legrand A. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Wwwem-Premiumcomdatarevues0003450900640006373 [Internet]. 20 févr 2008 [cité 10 sept 2020]; Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/87976

7. Koppenol WH. The Haber-Weiss cycle--70 years later. Redox Rep Commun Free Radic Res. 2001;6(4):229-34.

8. Berg D, Youdim MBH, Riederer P. Redox imbalance. Cell Tissue Res. oct 2004;318(1):201-13.

9. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. oct 2002;18(10):872-9.

10. Rossary A, Steghens J-P. Marqueurs biologiques du stress oxydant. EMC. déc 2013;8(4).

11. Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. Free Radic Biol Med. 15 déc 2004;37(12):1921-42.

12. Barouki R. Stress oxydant et vieillissement. MS Médecine Sci. 2006;22(3):266-72.

13. Fridovich I. Superoxide anion radical (O2-.), superoxide dismutases, and related matters. J Biol Chem. 25 juill 1997;272(30):18515-7.

14. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. Surv Ophthalmol. 1 sept 2000;45(2):115-34.

15. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol. 1 mars 2001;54(3):176-86.

16. Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). Biogerontology. 2013;14(5):461-82.

17. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44-84.

18. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. Antioxid Redox Signal. 1 oct 2011;15(7):1957-97.

19. Espinoza SE, Guo H, Fedarko N, DeZern A, Fried LP, Xue Q-L, et al. Glutathione Peroxidase Enzyme Activity in Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. mai 2008;63(5):505-9.

20. Lushchak VI. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions [Internet]. Vol. 2012, Journal of Amino Acids. Hindawi; 2012 [cité 10 sept 2020]. p. e736837. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/jaa/2012/736837/

21. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Paraoxonase 1: Implication in Arteriosclerosis Diseases. North Am J Med Sci. nov 2012;4(11):523-32.

22. Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger IN, Sakamoto M, et al. Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 23 oct 2015;16(10):25234-63.

23. Anderson ME. Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation. Chem Biol Interact. 24 avr 1998;111-112:1-14.

24. Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. Free Radic Biol Med. mars 1999;26(5-6):746-61.

25. Grimm C, Wenzel A, Williams T, Rol P, Hafezi F, Remé C. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: effect of photoreversal of bleaching. Invest Ophthalmol Vis Sci. févr 2001;42(2):497-505.

26. Fratoni V, Brandi ML. B Vitamins, Homocysteine and Bone Health. Nutrients. 30 mars 2015;7(4):2176-92.

27. Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, Ovechkin AV, Moshal KS, Tyagi SC. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. déc 2005;289(6):H2649-2656.

28. Moreira ES, Brasch NE, Yun J. Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. Free Radic Biol Med. 15 août 2011;51(4):876-83.

29. Pehlivan FE. Vitamin C: An Antioxidant Agent. Vitam C [Internet]. 2 août 2017 [cité 10 sept 2020]; Disponible sur: https://www.intechopen.com/books/vitamin-c/vitamin-c-an-antioxidant-agent

30. Tagliaferri S, Porri D, Giuseppe RD, Manuelli M, Alessio F, Cena H. The controversial role of vitamin D as an antioxidant: results from randomised controlled trials. Nutr Res Rev. juin 2019;32(1):99-105.

31. van Acker SA, Koymans LM, Bast A. Molecular pharmacology of vitamin E: structural aspects of antioxidant activity. Free Radic Biol Med. sept 1993;15(3):311-28.

32. Soubrane G, Coscas G, Souied E, Affortit-Demoge A, Société française d'ophtalmologie. Les DMLAs. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007.

33. Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC, van Kuijk JG. Carotenoids in the human macula and whole retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. juin 1988;29(6):850-5.

34. Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. Mol Aspects Med. août 2012;33(4):399-417.

35. Therond P. Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant. Wwwem-Premiumcomdatarevues0003450900640006383 [Internet]. 20 févr 2008 [cité 10 sept 2020]; Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/87977

36. Cecarini V, Gee J, Fioretti E, Amici M, Angeletti M, Eleuteri AM, et al. Protein oxidation and cellular homeostasis: Emphasis on metabolism. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res. 1 févr 2007;1773(2):93-104.

37. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic Biol Med. 1991;11(1):81-128.

38. Kaemmerer E, Schutt F, Krohne TU, Holz FG, Kopitz J. Effects of Lipid Peroxidation-Related Protein Modifications on RPE Lysosomal Functions and POS Phagocytosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 mars 2007;48(3):1342-7.

39. Liang F-Q, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. Exp Eye Res. avr 2003;76(4):397-403.

40. Kondo T, Hirose M, Kageyama K. Roles of oxidative stress and redox regulation in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. oct 2009;16(5):532-8.

41. Galasko D, Montine TJ. Biomarkers of oxidative damage and inflammation in Alzheimer's disease. Biomark Med. févr 2010;4(1):27-36.

42. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 29 oct 2010;107(9):1058-70.

43. Cui Y-H, Jing C-X, Pan H-W. Association of blood antioxidants and vitamins with risk of age-related cataract: a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 1 sept 2013;98(3):778-86.

44. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 1 déc 2016;11(12).

45. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa JT. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. Prog Retin Eye Res. 1 sept 2017;60:201-18.

46. Baker GT, Sprott RL. Biomarkers of aging. Exp Gerontol. 1988;23(4-5):223-39.

47. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. Mech Ageing Dev. nov 2004;125(10-11):811-26.

48. Vasto S, Scapagnini G, Bulati M, Candore G, Castiglia L, Colonna-Romano G, et al. Biomarkes of aging. Front Biosci Sch Ed. 1 janv 2010;2:392-402.

49. Behar-Cohen F, Kowalczuk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. Wwwem-Premiumcomdatatraitesop21-30048 [Internet]. 23 févr 2009 [cité 11 sept 2020]; Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/201355

50. Caputo G, Hartnett ME, Denion E. Décollements de rétine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.

51. macula - Dictionnaire des Sciences Animales [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: http://dico-sciences-animales.cirad.fr/mobile/liste-mots.php?fiche=16524&def=macula

52. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. Physiol Rev. juill 2005;85(3):845-81.

53. Bobu C, Hicks D. Regulation of retinal photoreceptor phagocytosis in a diurnal mammal by circadian clocks and ambient lighting. Invest Ophthalmol Vis Sci. juill 2009;50(7):3495-502.

54. Salesse C. [Physiology of the visual retinal signal: From phototransduction to the visual cycle]. J Fr Ophtalmol. mars 2017;40(3):239-50.

55. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. J Comp Neurol. 22 févr 1990;292(4):497-523.

56. Alm A, Bill A. The oxygen supply to the retina. II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with radioactively labelled

microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. Acta Physiol Scand. mars 1972;84(3):306-19.

57. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. juin 1996;37(7):1236-49.

58. Song H, Chui TYP, Zhong Z, Elsner AE, Burns SA. Variation of Cone Photoreceptor Packing Density with Retinal Eccentricity and Age. Invest Ophthalmol Vis Sci. sept 2011;52(10):7376-84.

59. Barron MJ, Johnson MA, Andrews RM, Clarke MP, Griffiths PG, Bristow E, et al. Mitochondrial abnormalities in ageing macular photoreceptors. Invest Ophthalmol Vis Sci. nov 2001;42(12):3016-22.

60. Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. nov 1993;34(12):3278-96.

61. Kolar P. Classification and Clinical Features of AMD. Age-Relat Macular Degener - Etiol Diagn Manag - Glance Future [Internet]. 12 juin 2013 [cité 8 sept 2020]; Disponible sur: https://www.intechopen.com/books/age-related-macular-degeneration-etiology-diagnosis-and-management-a-glance-at-the-future/classification-and-clinical-features-of-amd

62. Bonilha VL. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. Clin Ophthalmol Auckl NZ. juin 2008;2(2):413-24.

63. Sparrow JR, Gregory-Roberts E, Yamamoto K, Blonska A, Ghosh SK, Ueda K, et al. The Bisretinoids of Retinal Pigment Epithelium. Prog Retin Eye Res. mars 2012;31(2):121-35.

64. Murdaugh LS, Mandal S, Dill AE, Dillon J, Simon JD, Gaillard ER. Compositional studies of human RPE lipofuscin: mechanisms of molecular modifications. J Mass Spectrom JMS. janv 2011;46(1):90-5.

65. Wielgus AR, Collier RJ, Martin E, Lih FB, Tomer KB, Chignell CF, et al. Blue light induced A2E oxidation in rat eyes – experimental animal model of dry AMD. Photochem Photobiol Sci. 28 oct 2010;9(11):1505-12.

66. Chang Y-C, Chang W-C, Hung K-H, Yang D-M, Cheng Y-H, Liao Y-W, et al. The generation of induced pluripotent stem cells for macular degeneration as a drug screening platform: identification of curcumin as a protective agent for retinal pigment epithelial cells against oxidative stress. Front Aging Neurosci. 1 août 2014;6.

67. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. févr 1984;25(2):195-200.

68. Ishibashi T, Murata T, Hangai M, Nagai R, Horiuchi S, Lopez PF, et al. Advanced glycation end products in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. déc 1998;116(12):1629-32.

69. Handa JT, Verzijl N, Matsunaga H, Aotaki-Keen A, Lutty GA, Koppele JM te, et al. Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 mars 1999;40(3):775-9.

70. Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. Trans Am Ophthalmol Soc. 1977;75:180-254.

71. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. mai 1994;35(6):2857-64.

72. Spaide RF, Ho-Spaide WC, Browne RW, Armstrong D. Characterization of peroxidized lipids in Bruch's membrane. Retina Phila Pa. 1999;19(2):141-7.

73. Krishnamurti U, Rondeau E, Sraer J-D, Michael AF, Tsilibary EC. Alterations in Human Glomerular Epithelial Cells Interacting with Nonenzymatically Glycosylated Matrix. J Biol Chem. 31 oct 1997;272(44):27966-70.

74. Tian S-F, Toda S, Higashino H, Matsumura S. Glycation Decreases the Stability of the Triple-Helical Strands of Fibrous Collagen against Proteolytic Degradation by Pepsin in a Specific Temperature Range. J Biochem (Tokyo). 1 déc 1996;120(6):1153-62.

75. Friedman E, Ivry M, Ebert E, Glynn R, Gragoudas E, Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. Ophthalmology. janv 1989;96(1):104-8.

76. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. nov 1997;124(5):677-82.

77. Gelfand BD, Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration. Trends Mol Med. août 2016;22(8):656-70.

78. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. févr 2014;2(2):e106-16.

79. Bruyère E, Srour M, Miere A, Semoun O, Coscas F, Atmani K, et al. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Wwwem-Premiumcomdatatraitesop21-71342 [Internet]. 16 avr 2019 [cité 26 août 2020]; Disponible sur: http://www.em.premium.com/article/1287808

80. 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 Chic Ill 1960. juill 2006;124(7):995-1001.

81. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk Factors Associated with Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. déc 2000;107(12):2224-32.

82. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-Year Incidence of Age-Related Maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 1 oct 2002;120(10):1357-63.

83. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. oct 1996;114(10):1193-6.

84. Kunchithapautham K, Atkinson C, Rohrer B. Smoke exposure causes endoplasmic reticulum stress and lipid accumulation in retinal pigment epithelium through oxidative stress and complement activation. J Biol Chem. 23 mai 2014;289(21):14534-46.

85. Traber MG, van der Vliet A, Reznick AZ, Cross CE. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation? Clin Chest Med. mars 2000;21(1):173-87, x.

86. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist hip ratio. Arch Ophthalmol. 2003;121:785-792.

87. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. déc 2003;121(12):1728-37.

88. Klein R, Myers CE, Meuer SM, Gangnon RE, Sivakumaran TA, Iyengar SK, et al. Risk Alleles in CFH and ARMS2 and the Long Term Natural History of Age-Related Macular Degeneration. The Beaver Dam Eye Study. JAMA Ophthalmol. 1 mars 2013;131(3):383-92.

89. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL, Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. Ophthalmology. avr 2005;112(4):533-9.

90. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 30 2017;7:CD000253.

91. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA. 15 mai 2013;309(19):2005-15.

92. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 15 avr 2005;308(5720):421-4.

93. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. Hum Mol Genet. 1 nov 2005;14(21):3227-36.

94. Calippe B, Guillonneau X, Sennlaub F. Complement factor H and related proteins in age-related macular degeneration. C R Biol. 1 mars 2014;337(3):178-84.

95. Nita M, Grzybowski A, Ascaso FJ, Huerva V. Age-related macular degeneration in the aspect of chronic low-grade inflammation (pathophysiological parainflammation). Mediators Inflamm. 2014;2014:930671.

96. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. janv 2007;125(1):55-62.

97. Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Imamura Y, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factors for exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 1 août 2001;132(2):191-5.

98. Kimura K, Kakiuchi-Matsumoto T, Ohba N, Isashiki Z. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 1 déc 2000;130(6):769-73.

99. Nivison-Smith L, Milston R, Madigan M, Kalloniatis M. Age-related macular degeneration: linking clinical presentation to pathology. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. août 2014;91(8):832-48.

100. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology. juill 1991;98(7):1128-34.

101. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol. avr 1995;39(5):367-74.

102. The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. nov 2005;123(11):1484-98.

103. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee L-Y, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. nov 2005;123(11):1570-4.

104. Augood CA, Vingerling JR, Jong PTVM de, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol. 1 avr 2006;124(4):529-35.

105. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Eye Lond Engl. 1988;2 (Pt 5):552-77.

106. Stefánsson E, Geirsdóttir A, Sigurdsson H. Metabolic physiology in age related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. janv 2011;30(1):72-80.

107. de Jong PTVM. Age-related macular degeneration. N Engl J Med. 5 oct 2006;355(14):1474-85.

108. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, Lee KE, Buitendijk GHS, Klein BEK, et al. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. Br J Ophthalmol. 2017;101(9):1185-92.

109. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. nov 1984;102(11):1640-2.

110. Casten R, Rovner B. Depression in Age-Related Macular Degeneration. J Vis Impair Blind. 2008;102(10):591-9.

111. Ghasemi Falavarjani K, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. Eye. juill 2013;27(7):787-94.

112. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. janv 2009;116(1):57-65.e5.

113. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 5 oct 2006;355(14):1419-31.

114. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. déc 2012;119(12):2537-48.

115. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, et al. Two-year outcomes of « treat and extend » intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. juin 2015;122(6):1212-9.

116. Enslow R, Bhuvanagiri S, Vegunta S, Cutler B, Neff M, Stagg B. Association of Anti-VEGF Injections with Progression of Geographic Atrophy. Ophthalmol Eye Dis. 7 août 2016;8:31-2.

117. Noble J, Chaudhary V. Age-related macular degeneration. CMAJ [Internet]. 9 août 2010 [cité 9 sept 2020]; Disponible sur: https://www.cmaj.ca/content/early/2010/08/09/cmaj.090378

118. Tan JSL, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. juin 2007;114(6):1143-50.

119. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. oct 2001;119(10):1417-36.

120. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2 mai 1996;334(18):1150-5.

121. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 14 1994;330(15):1029-35.

122. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 31 2017;7:CD000254.

123. Apellis Pharmaceuticals, Inc. An 18-Month Phase Ib/II Multi-Center, Open Label Study to Evaluate the Safety of Intravitreal APL-2 Therapy in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juill [cité 9 sept 2020]. Report No.: NCT03465709. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465709

124. Stealth BioTherapeutics Inc. A Phase 2 Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Elamipretide in Subjects With Age-Related Macular Degeneration With Non-central Geographic Atrophy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juill [cité 9 sept 2020]. Report No.: NCT03891875. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891875

125. Moutray T, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: Current Treatment and Future Options. Ther Adv Chronic Dis. sept 2011;2(5):325-31.

126. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JCM, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω-3 fatty acids: the Rotterdam study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. juin 2011;129(6):758-66.

127. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. Antioxid Redox Signal. 10 nov 2015;23(14):1144-70.

128. Favier A. Stress oxydant et pathologies humaines. Ann Pharm Fr. 20 févr 2008;64(6):390-6.

129. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem. avr 2006;52(4):601-23.

130. Breusing N, Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. Exp Gerontol. oct 2010;45(10):733-7.

131. Pinchuk I, Weber D, Kochlik B, Stuetz W, Toussaint O, Debacq-Chainiaux F, et al. Gender- and age-dependencies of oxidative stress, as detected based on the steady state concentrations of different biomarkers in the MARK-AGE study. Redox Biol. 1 juin 2019;24:101204.

132. Khoubnasabjafari M, Ansarin K, Jouyban A. Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders. BioImpacts BI. 2015;5(3):123-7.

133. Spickett CM, Wiswedel I, Siems W, Zarkovic K, Zarkovic N. Advances in methods for the determination of biologically relevant lipid peroxidation products. Free Radic Res. oct 2010;44(10):1172-202.

134. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Hudson MB. Experimental Guidelines for Studies Designed to Investigate the Impact of Antioxidant Supplementation on Exercise Performance. Int J Sport Nutr Exerc Metab. févr 2010;20(1):2-14.

135. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. juill 2002;56(5):215-22.

136. Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci. déc 2001;947:199-205; discussion 205-206.

137. Itabe H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis. J Clin Biochem Nutr. juill 2012;51(1):1-8.

138. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. Amino Acids. déc 2003;25(3-4):207-18.

139. Haida Z, Hakiman M. A comprehensive review on the determination of enzymatic assay and nonenzymatic antioxidant activities. Food Sci Nutr. 2 avr 2019;7(5):1555-63.

140. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans [Internet]. Vol. 2017, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi; 2017 [cité 11 sept 2020]. p. e6501046. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/6501046/

141. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. Arch Toxicol. 1 mars 2020;94(3):651-715.

142. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. déc 2005;38(12):1103-11.

143. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Locke S. Quantitative measurement of the total, peroxyl radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins. FEBS Lett. 22 juill 1985;187(1):33-7.

144. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. Methods Enzymol. 1999;299:15-27.

145. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. Free Radic Biol Med. déc 1999;27(11-12):1173-81.

146. Malliaraki N, Mpliamplias D, Kampa M, Perakis K, Margioris AN, Castanas E. Total and corrected antioxidant capacity in hemodialyzed patients. BMC Nephrol. 1 juill 2003;4:4.

147. Holmgren A, Johansson C, Berndt C, Lönn ME, Hudemann C, Lillig CH. Thiol redox control via thioredoxin and glutaredoxin systems. Biochem Soc Trans. déc 2005;33(Pt 6):1375-7.

148. Steghens J-P, Flourié F, Arab K, Collombel C. Fast liquid chromatography-mass spectrometry glutathione measurement in whole blood: micromolar GSSG is a sample preparation artifact. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 25 déc 2003;798(2):343-9.

149. Jones DP, Liang Y. Measuring the Poise of Thiol/Disulfide Couples in vivo. Free Radic Biol Med. 15 nov 2009;47(10):1329-38.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

BOUVET, Magalie Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BOUVET, Magalie Signature

BOUVET Magalie

Oxidative and anti-oxidative stress markers in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis

Thèse pour le doctorat en Médecine, Clermont-Ferrand, Septembre 2020

Abstract

***Topic*:** We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the blood levels of oxidative and antioxidant markers in age-related macular degeneration (AMD) compared with a control group.

Clinical relevance: AMD is a multifactorial disease among which oxidative stress may play a major pathophysiological role.

***Methods*:** The PubMed, Cochrane Library and Embase databases were searched on July 23th 2020 for studies reporting oxidative stress and antioxidant markers in AMD and in healthy controls using a combination of AMD, oxidative stress, and antioxidant keywords. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to assess the risk of bias. We stratified our meta-analysis on the type of biomarkers, the type of AMD, and the origin of the sample (plasma, serum, red blood cells). When possible (sufficient sample size), meta-regressions were proposed for comparison between subgroups and to study the effects of putative influencing factors.

***Results*:** We included 67 case-control studies with a total of 37079 patients: 8521 with AMD and 28558 healthy controls. We included 33 studies in the meta-analysis on oxidative stress markers and 49 on antioxidant markers. We demonstrated a large increase in oxidative stress markers in AMD (Standard mean deviation = 1.48; 95% CI 1.03–1.93, P < 0.001) and a moderate decrease in antioxidant stress marker in AMD (-0.63; -0.80 to -0.46, P < 0.001). Glutathione peroxidase had the lowest blood levels among antioxidant markers (effect size = -1.57; 95% CI -2.42 to -0.73, P < 0.001). No significant differences were found between types of AMD. The differences in the blood levels of antioxidant markers between AMD patients and controls were significantly higher in plasma vs other samples (-1.11; -1.60 to -0.63, P < 0.001).

***Conclusion*:** In conclusion, despite heterogeneity between studies, AMD patients had a higher oxidative stress status and lower antioxidant markers compared with healthy controls. Glutathione peroxidase seemed the best antioxidant biomarkers in blood.

Mots-Clés :
oxidative stress; antioxidants; macular degeneration; biomarker; prevention; blood; human;

Jury :

Président : Monsieur Chiambaretta Frédéric, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand

Membres : Monsieur Dutheil Frédéric, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand
Monsieur Sapin Vincent, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand
Madame Sillaire-Houtmann Isabelle, Docteur, CHU Gabriel-Montpied

Date de la soutenance :
17 septembre 2020