

Kvikksølv, fisk, fiskeolje og risiko for hjerte- og karsykdom

En rekke kliniske studier har dokumentert at inntak av fisk kan redusere dødeligheten av hjerte-karsykdom. Imidlertid er det noen studier der man ikke har kunnet påvise gunstige effekter av fisk, og i en finsk undersøkelse var det til og med en positiv sammenheng mellom inntak av ferskvannsfisk og koronare hendelser. Én forklaring på dette paradokset kan være et høyt innhold av kvikksølv (metylkvikksølv) i fisk. Inn- tak av fisk er hovedårsaken til et høyt innhold av kvikksølv i organismen, noe som sannsynligvis kan oppheve den gunstige effekten av omega-3-fettsyrer på utvikling av hjerte- og karsykdom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Knud Landmark
k.h.landmark@labmed.uio.no
Ivar Aursnes
Institutt for farmakoterapi
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Noen enkel oppskrift for sunn ernæring finnes kanskje ikke, og kostholdet må individualiseres i henhold til hvert enkelt individs genetiske konstitusjon. Til nå har man funnet minst tre dietetiske strategier som forebygger hjerte- og karsykdom: Bytte ut mettet fett og transfettsyrer med umettet, spesielt polyumettet fett, holde seg til et kosthold med lavt innhold av raffinerte kornprodukter og høyt innhold av frukt, grønnsaker, nøtter og helkorn og, til slutt, øke inntaket av matvarer som inneholder omega-3-fettsyrer (1).

Fisk, fiskeolje og hjerte- og karsykdom

Epidemiologiske og kontrollerte studier

En rekke undersøkelser, både observasjonelle og prospektivt randomiserte, har dokumentert at fiskeolje, som inneholder omega-3-fettsyrer, har gunstig effekt på forekomsten av hjerte- og karsykdom hos pasienter med preeksisterende sykdom og hos friske individer. I Gissi-Prevenzione-undersøkelsen ble det hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt funnet betydelige og signifikante reduksjoner i flere kardiovaskulære endepunkter ved ekstra tilførsel av 1 g omega-3-fettsyrer daglig i 3,5 år hos individer som ellers ble optimalt behandlet (2). Hyppigheten av hjertedød, koronar død og plutselig død ble redusert med henholdsvis 35 %, 35 % og 45 %. En fersk metaanalyse av 11 studier gav tilsvarende resultater, idet dietetisk og ikke-dietetisk inntak av omega-3-fettsyrer signifikant reduserte den samlede risikoen for fatalt hjerteinfarkt og død med 30 % (3).

Flere andre rapporter har indikert at inntak av fet fisk kan ha en gunstig effekt på hjerte- og karsykdom (4, 5). I den randomiserte og kontrollerte DART-undersøkelsen, som omfattet vel 2 000 menn med gjennomgått hjerteinfarkt, var totaldødeligheten etter to års observasjonstid signifikant redusert med 29 % hos dem som hadde fått råd om å spise fet fisk (5). Inntaket av eikosapentaensyre (en omega-3-fettsyre) var på slutten av undersøkelsen 2,5 g/uke, som tilsvarer ca. 300 g fet fisk. Risikoen for dødelig og ikke-dødelig hjerteinfarkt var redusert med 16 %, men denne reduksjonen var ikke statistisk signifikant.

I forhold til personer som spiste lite fisk eller inntok lite omega-3-fettsyrer, har to observasjonelle undersøkelser vist at hyppigheten av plutselig død og «primær hjertestans» hos dem som inntok rikelig mengder fisk/omega-3-fettsyrer (henholdsvis 5,9 g og 5,5 g omega-3-fettsyrer/måned) ble redusert med omtrent 50 % (6, 7).

I motsetning til fet fisk inneholder mager fisk lite omega-3-fettsyrer, men enkelte undersøkelser har dokumentert at inntaket ikke behøver å være stort for å ha en gunstig effekt. I Zutphen-studien var andelen av mager og fet fisk henholdsvis to tredeler og en tredel hos dem som inntok > 45 g fisk/dag, og det beregnede inntak av eikosapenta-

ensyre var ca. 0,4 g/dag (4). Dette kan synes å være lite, men i de to nevnte observasjonelle studiene var også inntaket av omega-3-fettsyrer relativt lavt (6, 7). I DART-studien, hvor dødeligheten ble redusert med 29 %, var inntaket av eikosapentaensyre også lavt (2,5 g/uke) (5). Dette indikerer at også små mengder omega-3-fettsyrer har en gunstig effekt ved hjerte- og karsykdom. Det er derfor kanskje ikke så avgjørende om man spiser fet eller mager fisk.

Biokjemiske egenskaper ved fiskeolje

Fiskeoljer har en rekke egenskaper som kan forklare den gunstige effekten ved hjerte- og karsykdom: Den triglyseridsenkende virkningen er veldokumentert, og flere undersøkelser har vist at hypertriglyseridemi kan være en uavhengig risikofaktor for koronar hjertesykdom (8). I tillegg reduseres danningen av det vasokonstriktive og proaggregatoriske tromboksen A₂ samtidig som nivået av det vasodilaterende og antiaggregatoriske prostasyklin økes (9). Omega-3-fettsyrer har videre en gunstig effekt på endotel funksjonen og på utvikling av aterosklerose, noe som er dokumentert både i dyreforsøk og hos mennesker (10–12). Omega-3-fettsyrer påvirker hjertets elektrofysiologiske egenskaper, og det kan forklare den antiarytmiske effekten samt den beskrevne reduksjonen i plutselig død og «primær hjertestans» som er påvist hos forsøksdyr og i enkelte humane studier (2, 6, 7, 13).

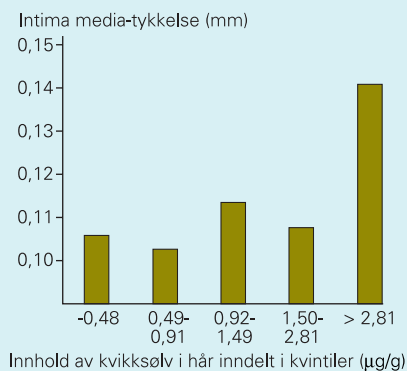
Divergerende resultater

Imidlertid har det i enkelte studier ikke vært mulig å påvise sikker sammenheng mellom fiskeinntak og risikoen for koronar hjertesykdom (14, 15), og i en finsk undersøkelse ble det til og med funnet en positiv sammenheng mellom inntak av ferskvannsfisk og

! Hovedbudskap

- Omega-3-fettsyrer fra fisk kan redusere dødeligheten av hjerte- og karsykdom
- I noen undersøkelser er det ikke funnet sammenheng mellom fiskeinntak og slike hendelser
- Årsaken til denne diskrepansen kan skyldes høyt innhold av metylikvikksølv i fisk fanget i forurenset vann

Figur 1



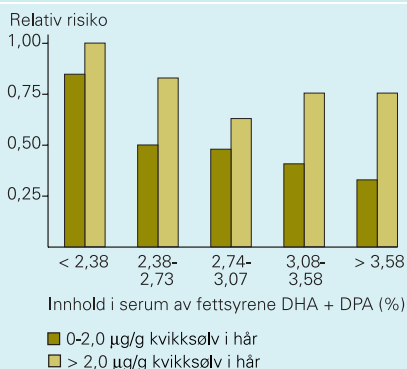
Fire års økning av intima media-tykkelse i a. carotis i relasjon til innholdet av kvikksølv i hår. Omarbeidet etter Salonen og medarbeidere (17)

hjerter- og karsykdom (16). Årsaken til disse forskjellene er ikke klarlagt, men de kan kanskje tilskrives forskjellig design og studiepopulasjon samt type fisk konsumert. Én forklaring kan også være forurensning av tungmetaller i fiskekjøttet, bl.a. av kvikksølv. Vi skal se nærmere på denne siste muligheten.

Kvikksølv og hjerter- og karsykdom

Flere publikasjoner har vist at det sannsynligvis er en sammenheng mellom inntak av kvikksølv og risiko for hjerter- og karsykdom. I en finsk observasjonell undersøkelse ble 1 833 friske menn i alderen 42–60 år fulgt i to til sju år (16). I løpet av observasjonstiden døde 18 av koronar hjertesykdom og totalt 24 av kardiovaskulær sykdom. Den relative risikoen (RR) for et fatalt eller ikke-fatalt hjerteinfarkt hos dem med et kvikksølvinnhold i hår på > 2,0 µg/g (høyeste tertil) i forhold til dem i de to laveste tertilene var 1,96 (95 % konfidens-

Figur 2



Relativ risiko for akutte koronare hendelser i kvintiler av dokosaheksaensyre (DHA) og dokosapentaensyre (DPA) i serum (prosenter) i relasjon til innholdet av kvikksølv i hår. Omarbeidet etter Rissanen og medarbeidere (21)

intervall (KI) 1,23–3,13), dvs. en signifikant økning på 96 %. For koronar, kardiovaskulær og total dødelighet var relativ risiko respektivt 2,25 ($p = 0,091$), 2,85 ($p = 0,014$) og 2,26 ($p = 0,001$). Det ble konkludert med at inntak av kvikksølv (metylkvikksølv, CH_3Hg^+) fra ferskvannsfisk kunne være årsaken til dette.

I en annen undersøkelse var graden av aterosklerose i a. carotis (intima media-tykkelse) hos menn relatert til innholdet av kvikksølv i håret (17). Den justerte økningen i løpet av fire år var 32 % større hos dem som hadde høyere kvikksølvinnhold i hår (> 2,81 µg/g) (femte kvintil) i forhold til dem i laveste kvintil (< 0,49 µg/g), $p < 0,05$) (fig 1). Intima media-tykkelsen i a. carotis er et adekvat mål på generalisert arteriosklerose (18), og flere studier har vist en klar sammenheng mellom økningen av denne og risikoen for senere kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt og hjerneslag) (19, 20).

I en finsk undersøkelse var seruminnholdet av fiskeolje (dokosaheksaensyre og dokosapentaensyre) fra ferskvannsfisk inverst relatert til forekomsten av koronare hendelser (21). I alt 1 871 menn uten kliniske symptomer på koronar hjertesykdom ble inkludert og fulgt i ti år. I løpet av observasjonstiden hadde 194 menn hatt en fatal eller ikke-fatalt akutt koronar hendelse. Etter justering for en rekke variabler var det en signifikant 44 % redusert risiko for akutte koronare hendelser hos dem som hadde høyest innhold av fiskeolje (femte kvintil) i forhold til dem i laveste kvintil. Det var imidlertid en interaksjon mellom effekten av fiskeolje og kvikksølv, idet menn i femte kvintil med lavt kvikksølvinnhold i håret ($\leq 2,0$ µg/g) hadde en redusert relativ risiko for koronare hendelser på hele 67 % i forhold til dem i laveste kvintil av fiskeolje og samtidig med kvikksølv i håret > 2,0 µg/g (fig 2). Forfatterne konkluderte med at et høyt innhold av kvikksølv i fisk kunne redusere den gunstige effekten av fiskeolje på koronare hendelser.

Liknende funn er gjort i en i en pasientkontrollundersøkelse som omfattet 684 menn med førstegangs hjerteinfarkt og 724 kontrollpersoner (22). Etter justering for flere variabler var oddsratio for et hjerteinfarkt hos dem med et høyt innhold av kvikksølv i en tånegl (høyeste kvintil) i forhold til laveste kvintil) 2,16 (95 % KI 1,09–4,29). Etter justering for kvikksølvnivået var dokosaheksaensyrekonsentrasjonen i fettvev inverst forbundet med risikoen for hjerteinfarkt (oddsratio for høyeste i forhold til laveste kvintil var 0,59). Også disse forfatterne konkluderte med at et høyt kvikksølvinnhold kunne redusere den kardioprotektive effekten av fiskeinntak. Denne studien hadde deltakere fra åtte europeiske land pluss Israel. De høyeste kvikk-

sølvverdiene ble funnet hos individer fra Sør-Spania.

I en amerikansk «nested» pasientkontrollstudie var det imidlertid ingen sikker sammenheng mellom kvikksølvinnholdet i en tånegl og risikoen for koronar hjertesykdom (23). En positiv, men ikke-statistisk signifikant sammenheng ble imidlertid funnet mellom kvikksølvnivå og risiko for koronar hjertesykdom i en subgruppeanalyse hvor tannleger ble ekskludert. Mens kvikksølv hovedsakelig forekommer som metylkvikksølv i fisk, er tannleger eksponert for elementært kvikksølv, som har andre egenskaper. Kvikksølvinnholdet i en tånegl var for øvrig sterkt assosiert med mengden av konsumert fisk.

Hvor finnes kvikksølv?

Konsentrasjonen av metylkvikksølv er særlig høy i sverdfisk, kongemakrell og hai, den er lav i tunfisk, steinbit, laks og reker (24). Forekomsten er høy i fisk fanget i Middelhavet (22) og i fisk fra finske innsjøer (16). Nivåene i ferskvannsfisk fra Sør- og Øst-Norge er generelt for høyt, og for visse arter overskrider EUs grenseverdier for salg til konsum (generelt 0,5 mg kvikksølv/kg, 1,0 kvikksølv/kg for gjedde) (25). Kvikksølvnivået i mjøsørret > 2,5 kg ligger over det som er tillatt for salg til forbruker. Mye tyder på at hovedkilden til dette kvikksølvet er industrien. Kystnære innsjøer i Sør-Norge er utsatt på grunn av langtransporterte atmosfæriske avsetninger.

Biokjemiske egenskaper ved kvikksølv

Kvikksølv har en rekke egenskaper som kan bidra til utvikling av hjerter- og karsykdom, hvorved den gunstige effekten av omega-3-fettsyrer blir redusert. I eksperimentelle modeller øker kvikksølv danning av frie oksygenradikaler (26), det kan fremkalle lipidperoksidering og øke oksideringen av LDL-kolesterol, noe som kan fremskynde ateroskloseutviklingen og øke risikoen for et akutt hjerteinfarkt (27, 28). I tillegg kan kvikksølvforbindelser øke plateaggregasjonen, hemme endotelcelledanningen og øke blodets koaguleringsvevne (29–31).

Konklusjon

Årsaken til at man i enkelte studier ikke har kunnet dokumentere gunstig effekt av fiskeinntak på hjerter- og karsykdom kan være relatert til et høyt innhold av metylkvikksølv i fisken. Flere undersøkelser har vist positiv sammenheng mellom hjerter- og karsykdom og kvikksølvinnhold i hår og tånegler. Risikoen for hjerter- og karsykdom kan derfor til en viss grad avhenge av balansen mellom omega-3-fettsyrer og kvikksølvinnholdet i den fisken som blir konsumert.

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har oppdrag for Pfizer AS og har tidligere hatt oppdrag i Pharmacia AS.

Litteratur

1. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2469–78.
2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
3. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298–304.
4. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205–9.
5. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarctions: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–61.
6. Albert CM, Hennekens CH, Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23–8.
7. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363–7.
8. Gotto AM. Triglyceride. The forgotten risk factor. *Circulation* 1998; 97: 1027–8.
9. Schacky CV, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine n-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985; 76: 1626–31.
10. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients. A double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802–7.
11. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31–6.
12. Davis HR, Bridenstine RT, Vesselinovich D, Wissler RW. Fish oil inhibits development of atherosclerosis in Rhesus monkeys. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 441–9.
13. Landmark K. Fisk, fiskeoljer, arytmier og plutselig død. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2328–31.
14. Simonsen T, Vårtun Å, Lyngmo V, Nordøy A. Coronary heart disease, serum lipids, platelets and dietary fish in two communities in Northern Norway. *Acta Med Scand* 1987; 222: 237–45.
15. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977–82.
16. Salonen JT, Seppänen K, Nyyssönen K, Korpela H, Kahvanen J, Kantola M et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 6645–55.
17. Salonen JT, Seppänen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 2000; 148: 265–73.
18. Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999; 22: 149–57.
19. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–9.
20. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
21. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Lakka TA, Saalonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2000; 102: 2677–9.
22. Guallar E, Sanz-Gallardo I, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1747–54.
23. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelmann D et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347: 1755–60.
24. Bolger PM, Schwetz BA. Mercury and health. *N Engl J Med* 2002; 347: 1735–6.
25. Halogenerte organiske miljøgifter og kvikksølv i norsk ferskvannsfisk, 1995–1999. NIVA-rapport 2001; nr. 827.
26. Jansson G, Harms-Ringdahl M. Stimulating effects of mercuric- and silver ions on the superoxide anion production in human polymorphonuclear leukocytes. *Free Rad Res Comm* 1993; 18: 87–98.
27. Rungby J, Ernst E. Experimentally induced lipid peroxidation after exposure to chromium, mercury or silver: interactions with carbon tetrachloride. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 205–7.
28. Fredrikson GN, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J Intern Med* 2003; 253: 425–9.
29. Kostka B. Kinetic evaluation of ADP-induced platelet aggregation potentiation by methylmercuric chloride. *J Trace Elem Exp Med* 1991; 4: 1–9.
30. Wierzbicki R, Prazanowski M, Michalska M, Krajewska U, Mielicki WP. Disorders in blood coagulation in humans occupationally exposed to mercuric vapors. *J Trace Elem Exp Med* 2002; 15: 21–9.
31. Kishimoto T, Oguri T, Abe M, Kajitani H, Tada M. Inhibitory effect of methylmercury on migration and tube formation by cultured human vascular endothelial cells. *Arch Toxicol* 1995; 69: 357–61.