

21. I danni derivanti dal consumo di cannabis su organi ed apparati

Bosco Oliviero ¹, Gomma Maurizio ¹, Rimondo Claudia ²

¹ Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona

² Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

In aggiunta agli effetti correlati del consumo di cannabis di cui si è parlato nei precedenti capitoli, restano da evidenziare quali possono essere le conseguenze a livello fisico su organi e apparati dell'essere umano.

I sistemi maggiormente colpiti e influenzati dal consumo di cannabis sono il sistema cardiovascolare, il sistema respiratorio ed il sistema immunitario. Di seguito vengono riportate le principali evidenze scientifiche disponibili in letteratura circa i danni del consumo di cannabis su tali sistemi.

Effetti sull'apparato respiratorio

Il fumo dei preparati contenenti cannabis in forma di erba contiene pressoché le stesse sostanze del fumo di sigaretta, eccetto la nicotina. L'inalazione del fumo di marijuana, però, è estremamente dannoso, molto più del fumo di tabacco. Il fumo di cannabis, infatti, risulta contenere il 50-70% in più di idrocarburi cancerogeni rispetto al fumo di tabacco (McGuinness T.M., 2009; Moir D., 2008). E' stato calcolato, quindi, che il fumo di 3-4 sigarette contenenti cannabis equivalga a quello di oltre 20 sigarette di tabacco. Il fumo di marijuana produce, inoltre, alti livelli di un enzima che converte determinati idrocarburi nella loro forma cancerogena, livelli che possono accelerare quei cambiamenti che incentivano la trasformazione in senso neoplastico delle cellule.

Inoltre, rispetto al fumo di tabacco, il fumo delle sigarette di cannabis determina inalazioni di maggior quantità di catrame (che contiene alte concentrazioni di benzantraceni e benzopirene, entrambi cancerogeni). Chi fa uso di marijuana, infatti, inala più a fondo e trattiene il respiro più a lungo rispetto a chi fuma tabacco. Ciò incrementa l'esposizione dei polmoni al fumo cancerogeno.

Fumo di cannabis
vs fumo di tabacco



Compromissione delle vie respiratorie

Il fumo cronico di cannabis si associa molto spesso a bronchite acuta che si manifesta con difficoltà respiratoria, frequente produzione di catarro e tosse cronica. Tali sintomi sono molto più frequenti tra i fumatori di cannabis rispetto ai fumatori di tabacco (Tetrault J.M., 2007).

Uno studio longitudinale condotto in Nuova Zelanda su 1.037 giovani osservati fino all'età di 26 anni ha evidenziato che la compromissione delle funzioni respiratorie veniva registrata soprattutto in quei soggetti che erano consumatori di cannabis (Taylor D.R., 2002). Oltre a ciò, una ricerca di Aldington e colleghi (2001) ha reclutato 339 soggetti dividendoli in 4 gruppi: fumatori di sola cannabis, fumatori di solo tabacco, fumatori di cannabis e tabacco, non fumatori. Lo studio ha evidenziato che difficoltà respiratorie venivano riportate per la maggior parte da coloro che fumavano cannabis, da sola o in associazione con tabacco. In particolare, lo studio riporta che uno spinello aveva nell'immediato un effetto simile a 2,5 – 5 sigarette di tabacco in termini di difficoltà respiratorie.

Esistono evidenze scientifiche che mettono in luce la tossicità nel Sistema Nervoso Centrale, respiratoria, cardiovascolare e ossea associata all'uso cronico di cannabis. Inoltre, tra le maggiori conseguenze individuate a livello respiratorio in coloro che consumano cannabis sono incluse una riduzione della densità polmonare, cisti polmonari oltre che la già citata bronchite cronica (Reece A.S., 2009).

Il consumo cronico di cannabis sembra non aumentare il rischio di enfisema (Figueiredo S., 2010). Alcuni studi di follow up in consumatori di cannabis negli Stati Uniti (Tashkin D.P., 2005) e in Nuova Zelanda (Aldington S., 2007) supportano, di fatto, tale evidenza, riportando che nei soggetti consumatori di cannabis esaminati non era emerso l'aumentato rischio di enfisema.

Effetti carcinogenici

Il fumo di cannabis contiene numerosi agenti cancerogeni (Novotny M. et al., 1976; Hashibe M. et al., 2005), in quantità maggiore rispetto al tabacco (Moir D., 2008). In alcuni studi condotti su modello animale è stato evidenziato l'elevato rischio cancerogeno e mutageno della cannabis (Sidney S., 1997). Zhan e colleghi, inoltre, hanno evidenziato in individui consumatori di cannabis delle modificazioni delle cellule polmonari uguali a quelle che precedono lo sviluppo di tumori nei fumatori di tabacco. Inoltre, in 173 casi, la stessa équipe ha evidenziato un aumentato rischio di sviluppo di carcinoma polmonare a cellule squamose (Zhang Z.F., 1999). I tumori si verificano in particolar modo nei polmoni e nel tratto respiratorio.

Gli effetti oncogeneciti, teratogenici e mutageni della cannabis dipendono dalla quantità di sostanza fumata e dalla durata di assunzione (Reece A.S., 2009).

Inoltre, sono state descritte rare forme di cancro dell'orofaringe in giovani che fumavano cannabis cronicamente (Aston C.H., 2001).

Cavità orale

I consumatori di cannabis hanno generalmente una scarsa salute orale rispetto ai non fumatori. Ciò comporta un aumentato rischio di manifestazione di carie e di malattie periodontali. Il fumo di cannabis, infatti, come sopra evidenziato, contiene agenti carcinogeni e può quindi comportare cambiamenti displastici e lesioni premaligne all'interno della mucosa (Cho C.M., 2009). Inoltre, i consumatori di cannabis hanno anche un elevato rischio di manifestare infezioni orali. Ciò è verosimilmente dovuto agli effetti immunosoppressivi della cannabis (Cho C.M., 2009).

Effetti sull'apparato cardiovascolare

Gli effetti acuti fisiologici del fumo di cannabis sul sistema cardiovascolare sono piuttosto ben conosciuti, e includono principalmente tachicardia e lieve aumento della pressione arteriosa, riducendo, quindi, la capacità di trasportare ossigeno nel sangue (Sidney S., 2002; Jones R.T., 2002).

Oltre a tali effetti, uno studio cross-over di Mittleman e colleghi (2001) su 3.882 pazienti che avevano avuto un infarto del miocardio ha mostrato che il consumo di cannabis, ad un'ora dalla sua assunzione, aumenta il rischio di infarto di 4-8 volte rispetto ai non consumatori. Analoghe evidenze sono state registrate da Sidney (2002) secondo cui l'utilizzo di cannabis può scatenare l'inizio di un infarto del miocardio.

Tali risultati sono supportati anche da studi di laboratorio che indicano che fumare cannabis aumenta la probabilità di angina in pazienti che hanno già patologie cardiache (Gottschalk L., 1977). Inoltre, si è visto che gli effetti acuti legati all'uso di cannabis includono una diminuzione del lasso temporale prima dell'inizio del dolore toracico in pazienti con angina pectoris.

Pertanto, i pazienti a rischio di patologie coronariche devono essere messi a conoscenza dei rischi potenziali sull'apparato cardiovascolare legati all'uso di cannabis.

Per contro vi sono pochi studi che hanno analizzato specificamente gli effetti dell'uso cronico della cannabis sul sistema cardiovascolare, anche se si ritiene esistano svariati meccanismi con i quali la cannabis possa contribuire allo sviluppo di condizioni patologiche croniche cardiovascolari o allo scatenamento di eventi cardiovascolari acuti. Un ampio studio di coorte non ha evidenziato associazione tra uso di cannabis e ospedalizzazione per malattie cardiovascolari e/o mortalità cardiovascolare (NIDA, 2008).

Future linee di ricerca in tal campo dovrebbero includere un maggior approfondimento delle relazioni tra effetti metabolici e psicologici dei cannabinoidi e fattori di rischio cardiovascolari, ed il ruolo dei recettori per i cannabinoidi nella regolazione cardiovascolare.

Effetti sul sistema riproduttivo e fertilità

Da alcuni studi condotti su modello animale è emerso che la somministrazione di elevate dosi di THC nei ratti è in grado di abbassare transitoriamente i livelli di testosterone e la produzione di spermatozoi, nonché la loro mobilità. Il THC, inoltre, è risultato interferire transitoriamente anche con il ciclo dell'ovulazione e della produzione di ormoni gonadotropici (Wayne H. et al., 1994).

Secondo uno studio condotto da un team della Queen's University di Belfast, i composti attivi della cannabis, impediscono la motilità e diminuiscono il potere di penetrazione degli spermatozoi umani nella cellula uovo. Studi precedenti avevano dimostrato sui ricci di mare un simile effetto (Whan L.B., 2006).

Vista l'importanza del sistema cannabinoidi/endocannabinoidi sulle funzioni riproduttive, non è sorprendente notare come l'uso cronico di cannabis possa esercitare effetti negativi sulla riproduzione. Al momento le evidenze disponibili nell'uomo sugli effetti dannosi dell'uso di cannabis sul sistema riproduttivo sono numerose, anche se non sempre adeguatamente studiate. La

Negli animali

Nell'uomo

Tabella 1 riassume i principali eventi avversi sul sistema riproduttivo umano legati all'uso di cannabis.

Ad oggi, il principale studio che ha dimostrato come la cannabis metta a rischio la fertilità nell'uomo è stato confermato da Grimaldi P. (2009), aprendo nuove prospettive per la comprensione dei fenomeni di oligospermia o azospermia (drastica diminuzione o totale assenza del numero di spermatozoi, spesso con riduzione della motilità), in particolare in quei pazienti che presentano normale assetto cromosomico e assenza di difetti genetici noti o patologie occlusive.

Murphy (2001) ha dimostrato che il fumo di cannabis nell'essere umano riduce la concentrazione nel sangue di tre ormoni: LH, FSH e testosterone. Attraverso le sue indagini, inoltre, ha osservato una maggior incidenza di spermatozoi competente, cioè in grado di fecondare, nei fumatori di cannabis rispetto ai non fumatori.

Un concetto emergente nel campo della riproduzione dei mammiferi riguarda il ruolo degli endocannabinoidi, un gruppo di mediatori lipidici endogeni che si legano e attivano specifici recettori (Grant I., 2005). La scoperta di tali meccanismi sarà verosimilmente in grado di fornire importanti conoscenze sugli effetti dei cannabinoidi sulla fertilità maschile e femminile, ed in particolare sul significato del "signaling" cannabinoidi/endocannabinoidi nella spermatogenesi, nella fertilizzazione, nello sviluppo dell'embrione prima dell'impianto, nell'impianto dell'embrione e nella crescita embrionale post-impianto (Battista N. et al., 2008; Park B. et al., 2004).

Si pensa, inoltre, che da queste linee di ricerca nell'ambito del sistema di "signaling" dei cannabinoidi, si potranno originare potenzialità terapeutiche in grado di correggere problemi di infertilità e di migliorare la sfera della riproduttività nell'uomo.

Tabella 1 - Principali eventi avversi sul sistema riproduttivo umano legati all'uso di cannabis.

Effetti avversi	
Fertilità maschile	<ul style="list-style-type: none">▪ Diminuzione livelli serici di LH e di testosterone▪ Induzione di ginecomastia▪ Diminuzione della spermatogenesi e della mobilità (oligospermia)▪ Induzione di anomalie spermatiche e blocco della reazione acrosomiale
Fertilità femminile	<ul style="list-style-type: none">▪ Alterazioni dei livelli di LH▪ Inibizione della secrezione di prolattina▪ Aumento dei livelli di testosterone▪ Alterazioni del ciclo mestruale▪ Scarso recupero di ovociti in donne sottoposte a fertilizzazione in-vitro▪ Deficit fetali di crescita▪ Aumento dell'incidenza di parti pretermine, prematurità e basso peso fetale alla nascita▪ Difficoltà al momento del travaglio

Effetti sul sistema immunitario

Ci possono essere effetti avversi per la salute provocati da marijuana dovuti al fatto che il THC danneggia la capacità del sistema immunitario di combattere le malattie infettive e il cancro. Esperimenti di laboratorio che hanno esposto cellule di animali e cellule umane a THC e ad altre sostanze contenute nella marijuana, hanno dimostrato che in molti tipi di cellule immunitarie le normali reazioni di prevenzione di una malattia si inibiscono.

Altri studi sui topi esposti a THC, o sostanze simili, hanno rivelato che questi animali avevano una maggiore probabilità di sviluppare infezioni batteriche e tumori rispetto a topi non esposti.

Il maggior componente psicoattivo della cannabis, il THC, esercita anche effetti immunomodulatori in grado di alterare le normali funzioni dei linfociti B e T, delle cellule Natural Killer (NK) e dei macrofagi (Friedman H. et al., 2003). I meccanismi molecolari e cellulari di questi effetti non sono ancora completamente noti, anche se si ritiene che siano coinvolti meccanismi recettoriali e non. In effetti, i recettori CB2 sono presenti anche nelle cellule immunitarie. Vi sono, inoltre, diverse osservazioni che evidenziano un ruolo immunomodulatore dei cannabinoidi.

Tabella 2 - Effetti dei cannabinoidi sulla resistenza all'infezione. Fonte: Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. Clin Microbiol Rev. 2003.

Agente infettivo	Ospite	Effetto
Virus Herpes simplex	Topo	Aumento mortalità
Listeria	Topo	Aumento mortalità
Virus Herpes simplex	Uomo	Aumento ricadute
Virus Herpes simplex	Porcellino d'India	Aumento infezioni
Virus Herpes simplex + FLV (Friend leukemia virus)	Topo	Aumento mortalità
Staphylococcus	Ratto	Aumento infezioni polmone
Treponema pallidum	Coniglio	Aumento della progressione
Legionella	Topo	Aumento mortalità
Staphylococcus	Ratto	Diminuzione attività dei macrofagi

Un rischio importante legato all'uso di cannabis riguarda la soppressione della resistenza alle infezioni nell'ospite (McGuinness, T.M., 2009). Questi aspetti sono stati studiati sia in modelli animali sia nell'uomo, portando alla conclusione che i cannabinoidi hanno un moderato effetto su outcome di infezione (ad esempio mortalità, ricadute, progressione, ecc. - Tabella 2). Ad esempio, si è vista una correlazione tra fumo di marijuana ed infezione da herpes virus, con aumento della mortalità in soggetti HIV-positivi. Inoltre, si è visto che macrofagi alveolari provenienti da fumatori cronici di marijuana erano carenti in alcune delle loro funzioni, quali la fagocitosi e l'attività battericida. Molti degli effetti osservati interessano i recettori dei cannabinoidi

Soppressione
della resistenza
alle infezioni

(CBR) e si è visto che cellule immuni esprimono CBR.

Effetti sul metabolismo osseo

Infine, la cannabis è nota anche per la sua influenza sul metabolismo osseo. Il recettore CB1 su cui agisce la cannabis, infatti, è presente soprattutto nelle terminazioni nervose simpatiche dello scheletro e regola il controllo tonico adrenergico della formazione delle ossa. Il CB2, altro recettore cannabinoide, è presente negli osteoblasti e negli osteoclasti ed è in grado di stimolare la formazione delle ossa e di inibire il riassorbimento osseo (Reece A.S., 2009).

Bibliografia

- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Mar;138(3):374-80.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study, *Eur Respir J.* 2008 Feb;31(2):280-6.
- Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007; 62: 1058–63.
- Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, Robinson G, Beasley R., Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms, *Thorax.* 2007 Dec;62(12):1058-63. Epub 2007 Jul 31.
- Bab I, Zimmer A, Melamed E., Cannabinoids and the skeleton: from marijuana to reversal of bone loss, *Ann Med.* 2009;41(8):560-7.
- Cho CM, Hirsch R, Johnstone S., General and oral health implications of cannabis use, *Aust Dent J.* 2005 Jun;50(2):70-4.
- Figueiredo S, Fernandes G, Morais A. , Bullous emphysema associated with drug abuse, *Rev Port Pneumol.* 2010 Jan-Feb;16(1):157-61.
- Gottschalk L, Aronow W, Prakash R. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on psychological state and on psychophysiological and cardiovascular functioning in angina patients. *Biol Psychiatry* 1977; 12: 255–66.
- Hall W, Solowij N, Lemon J. The Health and Psychological Consequences of Cannabis Use. National Drug Strategy Monograph Series No.25. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1994.
- Hall W., Degenhardt L., Adverse health effects of non-medical cannabis use, *Lancet* 2009; 374: 1383-91.
- Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol.* 2005 Apr;35(3):265-75.
- McGuinness TM. Update on marijuana. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2009 Oct;47(10):19-22. doi: 10.3928/02793695-20090902-03.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805–09.

- Moir D, Rickert WS, Levasseur G, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 494–502.
- Murpy L. Endokrinum. In: Grotenhermen (editore): Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. Huber, Bern 2001.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA), Info Facts. Marijuana, 2008.
- Novotny M, Lee ML, Bartle KD. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke, 1976 Mar 15;32(3):280-2.
- Paola Grimaldi, Pierangelo Orlando, Sara Di Siena, Francesca Lolicato, Stefania Petrosino, Tiziana Bisogno, Raffaele Geremia, Luciano De Petrocellis, Vincenzo Di Marzo, The endocannabinoid system and pivotal role of the CB2 receptor in mouse spermatogenesis, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jul 7;106(27):11131-6. Epub 2009 Jun 18.
- Reece AS., Chronic toxicology of cannabis., *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Jul;47(6):517-24.
- Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P., Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression, *Immunobiology*. 2009 May 20.
- Sidney S, Quesenberry CP, Jr, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 722-28.
- Tashkin DP. Effects of cannabis on the respiratory system. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, Smart R, eds. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health, 1999: 311-45.
- Tashkin DP. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63: 93–100.
- Taylor DR, Fergusson DM, Milne BJ, et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002; 97: 1055–61.
- Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 221–28.
- Whan L.B., West MC, McClure N, Lewis SE., Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro, *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):653-60.
- Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-78.

