

# Uso di cannabinoidi e disturbi psichiatrici negli adolescenti: nasce prima l'uovo o la gallina?

Hotham J, Cannings-John R, Moore L, et al.

**Association of cannabis, cannabidiol and synthetic cannabinoid use with mental health in UK adolescents**

Br J Psychiatry. 2023 Oct;223(4):478-484. doi: 10.1192/bjp.2023.91. PMID: 37485911

Questo studio osservazionale si è posto l'obiettivo di valutare l'associazione tra l'utilizzo di cannabis, cannabinoidi sintetici o cannabidiolo e disturbi mentali in età adolescenziale su una popolazione britannica di età compresa tra il 13 ed i 14 anni tramite la compilazione di questionari auto-compilati in un periodo tra Settembre 2019 e Marzo 2020. Lo studio evidenzia come l'uso non solo di cannabis, ma anche di cannabinoidi sintetici e cannabidiolo sia associato ad una maggior probabilità di manifestare sintomi compatibili con disturbo depressivo, disturbo d'ansia, disturbo della condotta e allucinazioni uditive. L'associazione più forte sembra essere quella tra tali disturbi e l'uso di cannabinoidi sintetici. Tali associazioni richiedono la necessità di essere replicate in altre ampie popolazioni adolescenziali con studi a disegno prospettico, per meglio stabilire la causalità dei vari elementi presi in esame.

## **Cannabinoid use and psychiatric disorders in adolescents: which came first, the chicken or the egg?**

This observational study set out to assess the association between the use of cannabis, synthetic cannabinoids, or cannabidiol and mental disorders in adolescence among a British population aged 13 to 14 years through the completion of self-completed questionnaires during a period between September 2019 and March 2020. The study shows that use of not only cannabis but also synthetic cannabinoids and cannabidiol is associated with an increased likelihood of experiencing symptoms consistent with depressive disorder, anxiety disorder, conduct disorder, and auditory hallucinations. The strongest association appears to be between these disorders and synthetic cannabinoid use. Such associations require replication in other large adolescent populations with prospectively designed studies to better establish causality of the various elements examined.

## **Metodo**

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Studio osservazionale volto a valutare l'associazione tra l'utilizzo di cannabis, cannabinoidi sintetici o cannabidiolo e disturbi mentali in età adolescenziale.

### **Popolazione**

Studio condotto nell'Ovest dell'Inghilterra e nel Sud del Galles tra adolescenti della classe 9 (età compresa tra 13 e 14 anni) che

frequentavano scuole campionate casualmente tramite la compilazione di questionari auto-compilati.

Sono state escluse le scuole a pagamento, le scuole per soli bambini con disturbi dell'apprendimento e le classi speciali.

Dei 7.077 studenti potenzialmente reclutabili, 6.672 hanno completato i questionari somministrati (pari al 94.3% del totale).

### **Esposizione**

Ai partecipanti è stato chiesto se avessero consumato negli ultimi 12 mesi una delle seguenti sostanze: "cannabis (anche chiamata: marijuana, spinello, hash, skunk, erba, draw, dab, shatters)", "prodotti CBD (chiamati anche: cannabidiolo, olio CBD)" o "cannabinoidi sintetici" che mimano l'effetto di cannabis (anche detti: spice, black mamba).

### **Outcome/Esiti**

Gli esiti dello studio possono essere così schematizzati:

- valutare la diffusione di utilizzo di cannabis, cannabinoidi sintetici e cannabidiolo in una popolazione di adolescenti del Regno Unito;
- esaminare l'eventuale associazione tra l'uso di cannabis, cannabinoidi sintetici e cannabidiolo e disturbi mentali quali: disturbo depressivo, disturbo d'ansia, disturbo della condotta, allucinazioni uditive; tali patologie psichiatriche sono state valutate tramite somministrazione di test psicologici validati (Short Mood and Feeling Questionnaire, Generalised Anxiety Disorder-7, The Oregon Adolescent Depression Project Conduct Disorder Screener);
- valutare in quale misura il cannabidiolo può modificare l'associazione tra cannabis e/o cannabinoidi sintetici e i disturbi psichiatrici suddetti.

Inoltre, sono state prese in considerazione altre covariate che potessero influire sulla manifestazione di tali sintomi tra cui: sesso, etnia, stato socioeconomico della famiglia, tabagismo (numero di sigarette a settimana) e consumo di alcol.

### **Tempo**

Studio condotto tra Settembre 2019 e Marzo 2020.

## **Risultati principali**

Dei 6.672 adolescenti che hanno partecipato allo studio, il 5.2%

ha riferito di utilizzare cannabis, l'1.9% cannabidiolo e lo 0.6% cannabinoidi sintetici. Dopo un'analisi di regressione logistica, gli adolescenti che avevano utilizzato queste sostanze avevano una probabilità significativamente maggiore di riportare manifestazioni depressive (OR al 95% di IC pari al 2.9 per la cannabis, 3.5 per il cannabidiolo, 6.4 per i cannabinoidi sintetici) ansiose (OR al 95% di IC pari al 2.9 per la cannabis, 3.0 per il cannabidiolo, 6.2 per i cannabinoidi sintetici) o disturbi della condotta (OR al 95% di IC pari a 3.1 per la cannabis, 8.2 per il cannabidiolo, 29.5 per i cannabinoidi sintetici), così come allucinazioni uditive (OR al 95% di IC pari a 3.1 per la cannabis, 4.6 per il cannabidiolo, 12.2 per i cannabinoidi sintetici), rispetto a coloro che non avevano mai utilizzato tale tipo di sostanze. La valutazione aggiustata per livello socioeconomico non ha modificato in maniera significativa i risultati descritti, anche se il consumo di tali sostanze sembrerebbe più diffuso nei ragazzi con livello socioeconomico più basso, mentre l'uso settimanale di tabacco comporterebbe un'attenuazione significativa della correlazione tra patologia psichiatrica ed uso di cannabinoidi. L'uso di cannabidiolo e cannabinoidi sintetici era significativamente più associato alla manifestazione di sintomi allucinatori giornalieri, rispetto all'uso di cannabis (OR con IC al 95% 2.1 e 2.8 contro 1.3). Anche questo dato veniva modificato aggiustando per consumo settimanale di tabacco.

## Conclusioni

Questo risulta essere il primo studio che dà un profilo di utilizzo di cannabinoidi sintetici e cannabidiolo nella popolazione adolescenziale inglese. Tali associazioni richiedono la necessità di essere replicate in altre ampie popolazioni adolescenziali con studi a disegno prospettico, per meglio stabilire la causalità dei vari elementi presi in esame.

## Altri studi sull'argomento

Molti studi hanno evidenziato alterazioni neurali funzionali e strutturali nei consumatori adolescenti di cannabis, prevalentemente a carico delle aree frontoparietali, frontolimbiche, frontostriatali e del cervelletto, come documentato dalla revisione di Lichenstein [1] che ha incluso 90 studi con 9.441 partecipanti, che ha evidenziato la necessità di studi più ampi e rigorosi per risolvere le divergenze dei risultati. Le piccole dimensioni di molti studi, i frequenti limiti metodologici, l'inconsistenza del confronto del livello di utilizzo tra i gruppi cannabis e non-cannabis, non permettono un confronto accurato tra gli studi. Restano da chiarire i rapporti tra fattori di rischio e le conseguenze dell'esposizione, il ruolo di alcuni fattori che potrebbero moderare gli effetti della cannabis sul cervello dell'adolescente, tra cui sesso, variazione genetica, differenze individuali nelle modalità di consumo (età di inizio, quantità/frequenza, durata dell'astinenza), la reversibilità degli effetti con l'astinenza, l'impatto della potenza della cannabis, drammaticamente aumentata nelle ultime decadi, sugli effetti. Anche la letteratura relativa a consumo di cannabis e salute mentale presenta molti limiti: uno studio caso-controllo multicentrico di Copeland et al. [2] ha analizzato il ruolo della cannabis nella variazione d'incidenza di disturbi psicotici nella popolazione adulta in Europa e in Brasile; sono stati

inclusi 901 pazienti di età compresa tra i 18 e i 64 anni presentatisi ai servizi psichiatrici per un primo episodio psicotico, comparati a un gruppo di controllo costituito da 1.237 adulti rappresentativi della popolazione locale. È emerso come gli utilizzatori di cannabis fossero esposti a un maggior rischio di disturbi psichiatrici rispetto a chi non ne aveva mai fatto uso, specialmente per quanto riguarda gli utilizzatori quotidiani; il rischio diventava invece quattro volte maggiore per chi faceva uso quotidiano di tipi di cannabis ad alta potenza. Di particolare interesse pediatrico è il dato che dimostra un aumento generale del rischio di disturbi psicotici per chi ha iniziato ad utilizzare cannabis entro l'età di 15 anni. Nel 2019 Gobbi et al. [3] hanno eseguito una revisione sistematica della letteratura includendo 11 studi prospettici-longitudinali per un totale di 23.317 individui. Lo studio si è concentrato sull'associazione tra l'uso di cannabis durante l'adolescenza (età inferiore ai 18 anni) e tra i giovani adulti (18-32 anni) e il rischio di sviluppare depressione maggiore, ansia e comportamenti suicidari in età adulta. In sintesi emerge che: a) per quanto riguarda la depressione, il consumo di cannabis durante l'adolescenza è stato associato a un aumento del rischio di sviluppare tale sintomo in età adulta (OD 1.37, IC95%); b) nessuna associazione significativa tra l'uso di cannabis durante l'adolescenza e lo sviluppo di ansia in età adulta (OR 1.18, IC95%); c) l'uso di cannabis durante l'adolescenza è stato associato ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria in età adulta (OR 1.50, IC 95%); d) il rischio suicidario era significativamente più alto tra gli utilizzatori di cannabis durante l'adolescenza (OR 3.46, IC95%) . Una review sistematica del 2022 [4], ha esplorato l'associazione tra la potenza in termini di percentuale di THC contenuta nella cannabis utilizzata e la salute mentale, includendo 20 studi. In generale, le evidenze suggeriscono che l'uso di cannabis ad alta potenza, sia associato a maggior rischio di psicosi (ancora maggiore per gli utilizzatori quotidiani), esordio della stessa più precoce, maggior gravità clinica e aumentato rischio di ricaduta. L'uso di cannabis ad alta potenza sembra inoltre associato a un maggior rischio e severità di dipendenza da cannabis. Qualche evidenza dimostra un'associazione tra cannabis ad alta potenza e ansia, mentre evidenze più scarse sostengono la correlazione con la depressione. Tuttavia, anche in questa review gli Autori sottolineano come rimanga incerto il contributo di fattori confondenti nella relazione tra la potenza della cannabis e la salute mentale. Ryan S. Sultan et al. [5], hanno pubblicato nel 2023 uno studio trasversale condotto su adolescenti negli Stati Uniti, utilizzando dati raccolti dal National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) dal 2015 al 2019. I partecipanti sono adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, suddivisi in 3 gruppi distinti: non utilizzatori (senza recente uso di cannabis), CUD (disturbo da uso di cannabis come descritto da DSM V) e NDCU (recente uso di cannabis ma che non soddisfa i criteri diagnostici di disturbo da uso di cannabis, come da DSM V). Lo studio mira ad esaminare le associazioni tra uso di cannabis, sia a livelli subclinici (NDCU) che a livelli clinici (CUD), e gli eventi psicologici e sociali (episodio depressivo maggiore, ideazione suicidaria, rallentamento del pensiero, difficoltà di concentrazione, assenteismo scolastico, basso rendimento accademico, risse e aggressioni fisiche) tra gli adolescenti. I risultati mostrano che l'uso subclinico di cannabis (NDCU) è significativamente associato agli eventi psico-sociali sopra descritti. Gli adolescenti con NDCU presentano circa 2-4 volte maggiore probabilità di sperimentare questi eventi rispetto

ai non consumatori. Ancor maggiore la prevalenza di tali eventi se viene considerata la CUD. Un recente studio ha indagato la relazione tra disagio psicologico, classificato come normale, lieve, moderato e grave secondo il Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety-4 e svapo di cannabis in un campione rappresentativo a livello nazionale di adolescenti statunitensi, utilizzando i dati del National Youth Tobacco Survey 2022, su 22.202 adolescenti di età compresa tra 11 e 18 anni. Lo svapo di cannabis è diventato sempre più popolare negli adolescenti statunitensi. Per stimare l'associazione tra disagio psicologico e svapo di cannabis, è stata eseguita una regressione logistica aggiustata per età, sesso biologico, razza/etnia, orientamento sessuale, voti scolastici, fumo/svapo in famiglia, svapo di nicotina, uso di altro tabacco e uso di blunt. Le analisi sono state condotte nel 2023. Quasi l'8% degli adolescenti ha vaporizzato cannabis negli ultimi 30 giorni e il 25.6% ha riportato un disagio psicologico moderato o grave. Il disagio psicologico lieve, moderato e grave è stato associato allo svapo di cannabis nel modello non aggiustato. Nel modello aggiustato, le probabilità di svapare cannabis erano più alte tra gli adolescenti che avevano un grave disagio psicologico (OR: 1.46, IC 95%: 1.09-1.96), rispetto agli adolescenti senza disagio psicologico. Anche l'età avanzata, i voti bassi, il fumo/svapo in famiglia, lo svapo di nicotina, l'uso di altri tipi di tabacco e l'uso di blunt sono stati associati allo svapo di cannabis [6].

### Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio è certamente il primo applicato su larga scala (ampia popolazione di adolescenti in fascia di età ristretta) con l'ausilio di un questionario auto-somministrato. Il più grosso limite di questo lavoro, esplicitato dagli stessi Autori, è il non poter stabilire quale rapporto di causalità ci sia tra l'uso di cannabinoidi e la manifestazione di sintomi psichiatrici, in particolare l'uso di tali sostanze stupefacenti potrebbe essere conseguenza di sintomi psichiatrici già preesistenti.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** Lo studio è realizzato su un'ampia popolazione di adolescenti, rappresentativa della realtà britannica nella scuola pubblica. L'esposizione è ben definita, valutata attraverso un questionario validato completato in classe, in condizione di esame, ciò non garantisce tuttavia l'autenticità delle risposte. I questionari erano corredati da materiale iconografico atto a minimizzarne l'errore di comprensione. Per esaminare i potenziali effetti confondenti dell'associazione tra consumo delle sostanze indagate e ognuno degli outcomes sono state eseguite 2 analisi multivariate: a) aggiustamento per identità di genere e svantaggio socioeconomico e b) aggiustamento per lo status di fumatore settimanale. Sono state condotte analisi di sensibilità escludendo i partecipanti con qualsiasi dato mancante e utilizzando la frequenza di uso di cannabis come variabile di esposizione. La qualità metodologica dello studio è da ritenersi buona, tuttavia, come per tutti gli studi osservazionali trasversali, la contemporanea rilevazione di esposizione ed esito, non consente di stabilire un nesso causale e può generare confusione tra cause ed effetti.

**Esiti:** gli esiti sono ben definiti e sicuramente rilevanti, valutati attraverso strumenti validati, tuttavia sempre con il limite del questionario auto-somministrato e non con una misurazione oggettiva.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è omogenea e probabilmente comparabile alla nostra.

**Tipo di intervento:** i risultati dello studio possono essere applicati anche nella nostra realtà (stessa regolamentazione/legislazione), probabilmente nel nostro contesto potrebbe essere diverso il consumo di alcol nella popolazione presa in esame.

1. Lichenstein SD, Manco N, Cope LM et al. Systematic review of structural and functional neuroimaging studies of cannabis use in adolescence and emerging adulthood: evidence from 90 studies and 9441 participants. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Apr;47(5):1000-1028.
2. Copeland J, Rooke S, Swift W. Changes in cannabis use among young people: impact on mental health. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Jul;26(4):325-9
3. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019 Apr 1;76(4):426-434.
4. Petrilli K, Ofori S, Hines L. et al. Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2022 Sep;9(9):736-750
5. Sultan RS, Zhang AW, Olfson M et al. Nondisordered Cannabis Use Among US Adolescents. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2311294.
6. Mattingly DT, Agbonlahor O, Hart JL, McLeish AC, Walker KL. Psychological Distress and Cannabis Vaping Among U.S. Adolescents. *Am J Prev Med*. 2024 Mar;66(3):534-539

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Monza e Brianza:

Elena Arosio, Claudia Brusadelli, Riccardo Cazzaniga, Lucia Di Maio, Elena Gropali, Ines L'Erario, Laura Martelli, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.