

Ljubljana, 30. julij 2018

Strokovno mnenje glede varnosti živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo in za zdravje sprejemljivih vsebnosti tetrahidrokanabinola (THC) in kanabidiola (CBD) v živilskih izdelkih – posodobljeno mnenje

Povzetek

Uporaba industrijske konoplje v živilih odpira številne nejasnosti glede koristi in tveganj za zdravje, tako pri potrošnikih kot proizvajalcih. Živila, ki vsebujejo ali so v celoti izdelana iz različnih delov industrijske konoplje, lahko vsebujejo sledove tetrahidrokanabinola in še najmanj 60 drugih kanabinoidov, kar nekaj od teh je tudi biološko aktivnih.

Za pripravo **običajnih živil z industrijsko konopljo** veljajo zahteve Pravilnika o gojenju in uporabi vrst industrijske konoplje (Uradni list RS, št. 40/11 in št. 36/15), v katerih vsebnost tetrahidrokanabinola (THC) ne presega 0,2 % v suhi snovi rastline. Glede vsebnosti kanabinoidov v končnem živilskem izdelku predlagamo spremljanje surovin vsaj s smernimi vrednostmi, kot jih predlaga Evropsko združenje za industrijsko konopljo. Kadar se industrijsko konopljo oziroma dele rastline nespremenjene upraši in/ali stisne ter trži kot **prehransko dopolnilo**, je dolžnost proizvajalca, da na enak način kot pri običajnih živilih, spremlja surovine glede vsebnosti kanabinoidov ter varnost izdelka dodatno zagotavlja s postavitvijo primerne priporočenega dnevnega odmerka. Glede **tetrahidrokanabinola (THC)**, za katerega je Evropska agencija za varnost hrane postavila referenčni (varni) odmerek velja, da za zdravo odraslo populacijo dnevni vnos ne sme presegati 0,06 mg Δ^9 -THC. Možnost za pojav akutne (takojšnje) strupenosti za **kanabidiol (CBD)** preko dnevnega (enkratnega) vnosa s prehrano pri ljudeh je neznatna. Vendar pa študije na živalih nakazujejo učinke na hormonski sistem ob dolgotrajnem uživanju in dokler nimamo ustreznih podatkov o vplivu CBD na hormonski sistem ljudi, **velja previdnost**. Začasni dopustni dnevni vnos (tTDI) za **vseživljenjsko izpostavljenost** za CBD znaša 0,007 mg/kg telesne mase (ocenjeno 0,42 mg CBD/dan za zdravo odraslo populacijo). Uporabo takih izdelkov odsvetujemo v kritičnih obdobjih razvoja (otroci, mladostniki in nosečnice).

V primerih, ko se industrijska konoplja oziroma deli rastline ekstrahirajo in/ali koncentrirajo ali v primerih, ko se običajnim živilskim surovinam iz industrijske konoplje (npr. olju iz semen konoplje) dodajajo koncentracije ali koncentri lastni kanabinoidi, pa taki izdelki postanejo **vir kanabinoidov**. Ker se uporaba sintetičnih ali rastlinskih virov kanabinoidov kot potencialnih zdravil še raziskuje, je docela **neprimerna uporaba takih izdelkov kot sestavin živil ali prehranskih dopolnil**, posebno še, če gre za ekstrakte, kjer vsebnost CBD in ostalih kanabinoidov lahko zelo variira. Ekstrakti, ki so vir kanabinoidov, vsebujejo **tudi do 1000-krat višje koncentracije CBD**, kot ostali izdelki iz industrijske konoplje. Pri tem smo opazili, da se izdelki z visokimi vsebnostmi CBD močno razlikujejo po tem, koliko vsebujejo tudi ostalih kanabinoidov npr. THC. Menimo, da nosilci živilske dejavnosti pri tovrstnih izdelkih trenutno ne morejo zagotavljati varnosti potrošnikom, saj so naši izračuni pokazali preseganje referenčnih varnih odmerkov pri dolgotrajni uporabi.

Pred kratkim je tako stališče sprejela tudi Evropska komisija, saj je ekstrakte rastline *Canabis sativa L*, v katerih je vsebnost kanabidiola (CBD) višja od vsebnosti v rastlini *Canabis sativa L*, uvrstila v katalog novih živil z **oznako »NI DOVOLJENO«**. To pomeni, da se ne smejo uporabljati v živilih, vključno s prehranskimi dopolnili, do končane presoje varnosti, če bo zahteva zanjo vložena na Evropsko agencijo za varnost hrane, in posledične odobritve za trženje s strani Evropske komisije.

1 Predmet strokovnega mnenja

S spremembami in dopolnitvami Pravilnika o pogojih za pridobitev dovoljenja za gojenje konoplje in maka (Uradni list RS, št. 40/11 in št. 36/15) se konoplja poleg namena pridelave semena za nadaljnje razmnoževanje, za pridobivanje olja, za pridelavo vlaken, za krmo živali in za industrijske namene lahko goji tudi za namene prehrane, za namene kuhanja ter za pekovske in slašičarske namene. V Evropski uniji je dovoljeno gojiti vrste *Cannabis sativa*, ki so navedene v evropskem katalogu »Common Catalogue of Varieties of Agricultural Plant Species« in pri katerih vsebnost tetrahidrokanabinola (THC) ne presega 0,2 % v suhi snovi rastline.

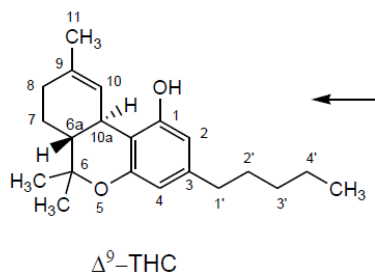
Živila, ki vsebujejo ali so v celoti izdelana iz različnih delov industrijske konoplje, lahko vsebujejo sledove THC in še najmanj 60 drugih kanabinoidov, kar nekaj od teh je tudi biološko aktivnih.

Strokovno mnenje, ki smo ga prvič objavili julija 2016, dopolnjujemo z zaključki raziskovalnega projekta »Uporaba industrijske konoplje v živilih in tveganje za zdravje« (»CRP Konoplja 2017«, ki sta ga sofinancirala Ministrstvo za zdravje in Agencija RS za raziskovalno dejavnost v obdobju 2016/2017. Raziskovalni projekt je vodil NIJZ s sodelujočimi projektnimi partnerji Nacionalnim laboratorijem za zdravje, okolje in hrano, Inštitutom za nutricionistiko, podjetjem Res-pons d.o.o. in Kmetijskim inštitutom Slovenije.

V okviru te raziskave smo na podlagi pregleda in izbora živil na slovenskem trgu preverjali vsebnosti 6 kanabinoidov – 9-delta-tetrahidrokanabinola (THC), tetrahidrokanabinolne kisline (THCA), kanabidiola (CBD), kanabinola (CBN), kanabigerola in kanabidivarina (CBDV).

Za dva kanabinoida – tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD) smo ocenjevali prehransko izpostavljenost in tveganje za zdravje.

2 Tetrahidrokanabinol (THC) v živilih



Tetrahidrokanabinol oz. delta-9-tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC) je najbolj preiskana sestavina konoplje. V rastoči in požeti rastlini ga najdemo v obliki delta – 9 – tetrahidrokanabinolne kisline Δ^9 -THC-A, ki je predhodna oblika oz. prekursor Δ^9 -THC. V svežem rastlinskem materialu *C. sativa* je do 90 % celotnega Δ^9 -THC prisotnega v obliki kisline, ki ni psihoaktivna oblika. Stopnja in obseg pretvorbe predhodne v aktivno obliko Δ^9 -THC je odvisna od fizikalnih dejavnikov, predvsem temperature (EFSA, 2015; Elsohly, 2005).

2.1 Poti razgradnje THC po zaužitju

Po zaužitju se Δ^9 -THC počasi in nepopolno absorbira iz prebavnega trakta. Biološka uporabnost je nižja v primerjavi z inhalacijo. Pri ljudeh je po zaužitju vsebnost neaktivnega metabolita 11-nor-9-karboksi- Δ^9 -THC višja in dalj časa merljiva v primerjavi z osnovno spojino in aktivnim presnovkom (metabolitom) 11-OH- Δ^9 -THC, zato je prva spojina boljši biološki označevalec (biomarker) in indikator peroralnega vnosa, ne glede na vir Δ^9 -THC (EFSA, 2015).

Plazemska koncentracija Δ^9 -THC se hitro zniža, saj se Δ^9 -THC močno veže na plazemske beljakovine, se široko razporedi po telesu ter hitro vstopi v ožiljena tkiva. Zaradi maščobotopnih lastnosti se Δ^9 -THC akumulira v maščevju, od koder se lahko sprošča in prehaja v druga tkiva, vključno z možgani. Študije na glodavcih in ljudeh potrjujejo, da se pretvorba kislinske oblike Δ^9 -THC-A v aktivno Δ^9 -THC obliko v opravljenih *in vivo* preskusih ne zgodi (EFSA, 2015).

Razgradnja Δ^9 -THC in presnovkov večinoma poteka v jetrih. Izven jeter je bila razgradnja dokumentirana v možganskih mikrosomih pri glodavcih, morskih prašičkih in zajcih. V primerjavi s kajenjem prihaja po zaužitju Δ^9 -THC do višje stopnje presnove Δ^9 -THC do psihoaktivnega presnovka 11-OH- Δ^9 -THC. Δ^9 -THC in njegovi presnovki se večinoma izločijo s fecesom, manj z urinom. Izločajo se tudi z materinim mlekom (EFSA, 2015).

2.2 Postavitev referenčnega (varnega) odmerka za THC

Glavni učinki Δ^9 -THC se izražajo preko kanabinoidnega receptorskega sistema. Δ^9 -THC je delni agonist kanabinoidnega receptorja CB₁ v osrednjem živčnem sistemu in kanabinoidnega receptorja CB₂, ki se nahaja predvsem v celicah imunskega sistema. V raziskavah na živalih je bilo ugotovljeno, da so smrtni odmerki LD₅₀ za glodavce 666 mg Δ^9 -THC/kg oziroma 482 mg Δ^9 -THC/kg. Pri sesalcih (opice, psi) akutni odmerki do 3000 in 9000 mg Δ^9 -THC/kg niso bili smrtni. Dolgotrajna strupenost pri glodavcih z najvišjimi odmerki 500 mg/kg telesne mase (tm)/dan se je izražala s strupenimi učinki na živčni sistem, ter učinki na razmnoževanje (pri samcih in samicah). Dolgotrajna izpostavljenost Δ^9 -THC pri miših je imela škodljivi učinek na imunski sistem. Študije izpostavljenosti Δ^9 -THC na glodavcih niso pokazale strupenih učinkov na potomstvo, prisotni pa so bili škodljivi učinki za samico in strupenost za razmnoževanje. Δ^9 -THC in drugi kanabinoidi lahko vplivajo na povezanost hipotalamusa, hipofize in spolnih žlez preko interakcije s kanabinoidnim receptorjem v hipotalamusu, kar se kaže v zaviranju izločanja spolnih hormonov, prolaktina in ravnega hormona. Največji strupeni učinki na živčnem sistemu se pri raziskavah na živalih kažejo v spremembah pri gibanju, zmanjšani socialni interakciji in slabši zmožnosti učenja. Te vedenjske spremembe so bile pri živalih opažene kot posledica tako akutne kot kronične izpostavljenosti in pri odraslih živalih, ki so bile izpostavljene Δ^9 -THC v času rasti. Razvijajoči možgani so očitno bolj občutljivi na izpostavljenost Δ^9 -THC in to pri odmerkih, pri katerih ni opaziti škodljivih učinkov pri odraslih (1 mg/kg tm). Kljub nekaj poškodbam DNK v testih *in vitro*, v opravljenih *in vivo* preskusih niso ugotovili genotoksičnosti. Dokazi o rakotvornosti Δ^9 -THC so še nejasni in dvoumni, temeljijo pa na opaženem povečanju folikularnih adenomov na žlezi ščitnici pri miših pri odmerkih 125 mg/kg tm.

Pri ljudeh se škodljivi učinki vnosa Δ^9 -THC kažejo v obliki učinkov na osrednji živčni sistem kot tudi v obliki pospešenega srčnega utripa. Ker se ti učinki pojavijo kmalu po zaužitju je Znanstveni odbor pri Evropski agenciji za varnost hrane (EFSA) odločil, da je najprimernejši pristop k postavitvi referenčnega (varnega) odmerka akutni referenčni odmerek (ARfD) za Δ^9 -THC. Glede na dostopne podatke pri ljudeh sta sprememba v vedenju in pomirjenost prva izražena izida, ki ju lahko uporabimo za postavitev ARfD pri ljudeh.

Za potrebe ocene tveganja glede izpostavljenosti ljudi Δ^9 -THC preko mleka in drugih živalskega izvora je EFSA zaključila, da odmerek 2,5 mg/dan, kar ustreza 0,036 mg/kg tm za 70 kg osebo, predstavlja najnižji odmerek, pri katerem so že bili ugotovljeni škodljivi učinki na zdravje ljudi (LOAEL – ang. lowest observed adverse effect level). Z uporabo varnostnega faktorja 30 (3 za ekstrapolacijo od LOAEL do NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level) in 10 za variacije med posamezniki), je bil postavljen akutni referenčni odmerek **ARfD 1 μ g Δ^9 -THC/kg tm**. Postavljeni mejni odmerek nudi zadostno varnost tudi v primeru kronične, dolgotrajne izpostavljenosti, zato postavitev dopustnega dnevnega vnosa (TDI) za dolgotrajno izpostavljenost ni potrebna (EFSA, 2015).

Pred zadnjo presojo varnosti, ki jo navajamo zgoraj, je bila varnost izdelkov iz konoplje že večkrat presojana. EFSA je predhodno presojala varnost konoplje za uporabo v krmi in v mnenju iz

leta 2011 na podlagi takrat dostopnih podatkov postavila zelo nizek začasni največji dopustni dnevni vnos (PMTDI) 0,4 μg $\Delta^9\text{-THC}$ /kg tm/dan.

Prav tako je v letu 2002 Food Standards Agency New Zealand (FSANZ) presojala varnost živil s THC in obravnavala študije s THC pri ljudeh tako, da je postavila vseživljenjski dopustni dnevni vnos (TDI) na 6 μg $\Delta^9\text{-THC}$ /kg tm/dan. Ta vrednost je bila potrjena tudi s ponovno presojo FSANZ leta 2012.

Hrvaško agencijo za varnost hrane (HAH) je hrvaško Ministrstvo za kmetijstvo v letu 2011 pozvalo, da pripravi znanstveno mnenje glede vplivov proizvodov iz konoplje, namenjenih uživanju, na zdravje. HAH se je osredotočila zgolj na izdelke iz semen konoplje (konopljino olje, semena konoplje) in ob tem postavila sprejemljivi dnevni vnos $\Delta^9\text{-THC}$ (ADI) 500 μg /dan. Sprejemljivi dnevni vnos temelji na odmerku, pri katerem ni bilo opaziti škodljivih psihotropnih učinkov pri odrasli osebi (tm 70 kg) in uporabo varnostnega faktorja 20 (HAH, 2012).

Obstaja določena negotovost glede kumulativnega učinkovanja $\Delta^9\text{-THC}$ z drugimi kanabinoidi, predvsem tistimi, za katere vemo, da so psihoaktivni. Trenutni akutni referenčni odmerek ARfD namreč temelji na podatkih študij pri ljudeh s čistim, sintetičnim $\Delta^9\text{-THC}$.

2.3 Izpostavljenost THC-ju preko hrane

Največjo težavo in največji vir negotovosti pri oceni izpostavljenosti predstavlja pomanjkanje dejanskih in reprezentativnih podatkov glede vsebnosti $\Delta^9\text{-THC}$ v hrani in krmi. Prav tako še ni znan prenos in prehajanje $\Delta^9\text{-THC}$ preko krme v živila živalskega izvora (npr. mleko, jajca). Ker z Uredbo (EC) 1122/2009 predlagana analizna metoda, t. j. kapilarna plinska kromatografija s plamensko ionizacijskim detektorjem (GC-FID), ne omogoča ločevanja med aktivno $\Delta^9\text{-THC}$ obliko in neaktivno obliko $\Delta^9\text{-THC-A}$, trenutni podatki ne omogočajo izračuna dejanske izpostavljenosti aktivni obliki $\Delta^9\text{-THC}$. EFSA zato predlaga ločeno določitev $\Delta^9\text{-THC}$, njegovih predhodnih oblik in drugih kanabinoidov z derivatizacijo pred plinsko kromatografijo ali s tehniko plinske kromatografije sklopljene z masnim detektorjem (LC-MS/MS). Prav slednjo tehniko določevanja kanabinoidov smo uporabili v nacionalni raziskavi »CRP konoplja 2017«.

Na evropski ravni je zelo malo podatkov o vsebnosti $\Delta^9\text{-THC}$ v živilih. Na EFSA so podatke posredovale države Estonija, Nizozemska, Madžarska, Hrvaška, Nemčija, Avstrija, Belgija in Švica, skupaj 281 relevantnih analiznih rezultatov. Skoraj polovica poročanih rezultatov je pod mejo določanja, največ od teh je v kategoriji brezalkoholnih pijač in čaja (poparkov). Večina analiznih rezultatov je bila iz skupine olja iz semen konoplje in semen konoplje. Večina olj iz semen konoplje ima vrednosti $\Delta^9\text{-THC}$ pod 1000 μg /kg, kar je pričakovano za to kategorijo. Višje vrednosti $\Delta^9\text{-THC}$ so lahko posledica onesnaženja z listi ali cvetnimi listi konoplje ali konoplje za medicinske namene (t.i. indijske konoplje) (EFSA, 2015).

V raziskavi »CRP Konoplja 2017« smo s tržišča od januarja do marca 2017 odvzeli skupaj 87 vzorcev, od katerih smo jih 80 vrednotili z vidika vsebnosti kanabinoidov, od tega 67 vzorcev običajnih živil in 13 izdelkov, ki smo jih uvrstili med prehranska dopolnila. Opazili smo veliko heterogenost glede vsebnosti $\Delta^9\text{-THC}$ in $\Delta^9\text{-THCA}$ v posameznih kategorijah živil (Preglednica 1).

Preglednica 1. Vsebnost $\Delta^9\text{-THC}$ in $\Delta^9\text{-THCA}$ v kategorijah običajnih živil, CRP Konoplja 2017

Kategorija živila	Število vzorcev	$\Delta^9\text{-THC}$		$\Delta^9\text{-THC} + \Delta^9\text{-THCA}$	
		Povprečje mg/kg	Interval mg/kg	Povprečje mg/kg	Interval mg/kg
Konopljino olje	17	1,3	LOQ – 8,8	12	LOQ-49
Konopljin čaj (posušeni deli rastline)	13	257	18-530	654	123-1674
Konopljin čaj (poparek)	4	0,05	0,01-0,15	/	/

Konopljna semena	11	< LOQ	/	1,8	LOQ – 3,8
Konopljne beljakovine in konopljna moka	9	0,94	LOQ – 2,8	/	/
Prehranska dopolnila (vključno z ekstrakti)	14	n.a.	LOQ - 1700	/	/

LOQ...meja določanja analize metode

n.a. – zaradi heterogenosti v kategoriji povprečna vrednost nima vrednosti

V naši raziskavi ocenjeni akutna in kronična izpostavljenost Δ^9 -THC preko obravnavanih kategorij običajnih živil kažeta, da so tveganja za zdravje odraslih posameznikov zaradi uporabe konopljinca olja, poparkov konopljinca čaja, konopljinca moka, konopljinca beljakovin, konopljinca semen, živil z manjšim deležem konoplje (piškoti, testenine, ploščice), manj verjetna. Preseganja akutnega referenčnega odmerka za THC so sicer možna pri večjih zaužitih količinah konopljinca olja ali čajnih poparkov, vendar preseganja niso visoka.

2.5 Varne oziroma smerne meje THC v živilih

Na podlagi presoj varnosti industrijske konoplje v živilih je Nemški inštitut za varovanje zdravja potrošnikov in veterinarsko medicino (BgVV) že v letu 1997 predlagal omejitev dnevnega vnosa THC z živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo, na 1 – 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tm/dan. V letu 2000 je BgVV predlagal tudi nekaj smernih vrednosti za živila (nem. »Richtwerte«). Vrednosti se nanašajo na vsoto Δ^9 -THC in Δ^9 -THC-A, veljajo pa za živila, ki so pripravljena za uživanje (Preglednica 2).

Preglednica 2. Smerne vrednosti za vsebnost THC (vsota Δ^9 -THC in Δ^9 -THC-A) v nekaterih kategorijah živil, BgVV 2000

Živilo	Smerna vrednost v mg/kg
Brezalkoholne in alkoholne pijače	0,005
Jedilno olje	5
Druga živila	0,150

Nemški zvezni inštitut za oceno tveganja (BfR) je v letu 2012 objavil mnenje o THC v krmi, ki vsebuje konopljo in konopljne izdelke, glede zdravja živali in prenosa THC v živila živalskega izvora. Kljub temu, da v mnenju niso postavili varnih mejnih vrednosti, so v njem izrazili skrb, da obstaja verjetnost vplivov na zdravje živali, ki so krmljene s konopljo, ki v celi rastlini vsebuje manj kot 0,2% THC. Ker se THC lahko nalaga v maščobnem tkivu, bi odvisno od deleža maščobe, določene kategorije živil živalskega izvora, kljub dovoljenju za uporabo, lahko vsebovale merljive vrednosti THC.

V Belgiji vrednosti Δ^9 -THC v živilih ne smejo presegati mejnih vrednosti: olje iz semen konoplje 10 mg/kg, semena in moka iz semen 5 mg/kg, druga živila 0,2 mg/kg.

Še bolj podrobno je mejne vrednosti postavila Švica. Vrednosti razen pijač veljajo izražene na suho snov. Mejne vrednosti za zeliščne in sadne čaje pa so izražene na poparke, pripravljene po vnaprej določeni recepturi (Preglednica 3).

Preglednica 3. Mejne vrednosti za vsebnost THC v nekaterih kategorijah živil, Švica

Živilo	Mejna vrednost Δ^9 -THC v mg/kg
Olje iz semen konoplje	20
Seme konoplje	5
Žgane pijače	5
Pecivo in pecivo s podaljšanim rokom trajanja, vključno s testeninami	2
Živila rastlinskega izvora - drugo	1
Alkoholne pijače (razen žganih pijač), brezalkoholne pijače, zeliščni in sadni čaji	0,2

Podatke o vsebnosti THC v kategorijah živil ima tudi Evropsko združenje za industrijsko konopljo (European Industrial Hemp Association - EIHA), ki je skupaj z »nova-Institute« (Nemčija), julija 2015 pripravilo predlog smernic za vsebnost THC v štirih glavnih surovinah za izdelke s konopljo: polnovredna semena konoplje, oluščena semena konoplje, olje iz semen konoplje in konopljina moka/konopljine beljakovine (Preglednica 4).

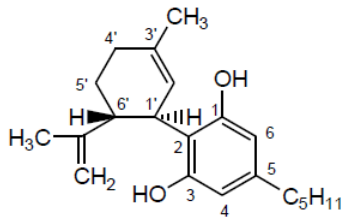
Preglednica 4. Smerne vrednosti za vsebnost THC (Δ^9 -THC) v nekaterih surovinah živil, nova-Institute, 2015

Surovina	Smerne/referenčne vrednosti Δ^9 -THC v mg/kg
Polnovredna semena konoplje	5,0
Oluščena semena konoplje	2,5
Olje iz semen konoplje	10
Konopljina moka/konopljine beljakovine	3,5

Izračuni so pokazali, da v prehranskih dopolnilih, v katerih je konoplja prisotna kot sestavina (uprašena cela rastlina ali deli rastline, konopljine beljakovine, konopljina semena) ocenjena izpostavljenost THC v dnevnem odmerku ne presega 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m./dan (velja za odrasle, tm = 70 kg). To pomeni, da so tveganja za zdravje odraslih manj verjetna. Prehranska dopolnila s konopljo pa zaradi velike variabilnosti niso primerna za otroke, nosečnice in doječe matere.

Poleg semen, olja in t.i. konopljine moke in živil, ki vsebujejo te kategorije, pa na trgu najdemo tudi druge sveže ali posušene dele rastline (listi, stebila) ali ekstrakte delov rastlin industrijske konoplje in njihove koncentrate. Ker je priprava in s tem sestava takih izdelkov lahko zelo različna, mora skladno z veljavno živilsko zakonodajo nosilec živilske dejavnosti zagotavljati varnost takih izdelkov tako, da ob predvidenih količinah zaužitega živila ni verjetnosti preseganja akutnega referenčnega odmerka za THC, hkrati pa mora zagotavljati, da tudi vrednost ostalih kanabinoidov (npr. kanabidiola, kanabinola) ni povišana.

3 Kanabidiol (CBD) v živilih



CBD

Kanabidiol (CBD) je poleg THC in kanabinola (CBN) naslednji pomembni kanabinoid v konoplji (Elsohly, 2005; Štrukelj, 2016). Vsebnost CBD v rastlini konoplje je lahko zelo različna. Nekateri avtorji navajajo, da bi na podlagi razmerja (THC + CBN)/CBD lahko odločali o tem, ali je rastlina konoplje primerna za industrijske ali medicinske namene. Če je to razmerje > 1, je konoplja primerna za medicinske, v nasprotnem primeru pa za industrijske namene. To seveda pomeni, da industrijska konoplja lahko vsebuje CBD celo v večjih količinah kot THC, vsebnost pa narašča s starostjo rastline (Bruci s sod., 2012; Grotenhermen s sod., 2001; Lachenmeier s sod., 2004).

CBD je bil prvič izoliran leta 1940, njegova struktura je bila prepoznana 23 let kasneje. Do danes je bilo kar nekaj objavljenih člankov o njegovih kemijskih lastnostih, biokemijskih lastnostih, farmakologiji in kliničnih učinkih. CBD je skoraj netopen v vodi, se pa dobro topi v organskih topilih kot sta npr. metanol in etanol. Zato lahko v listih konoplje določamo do 80 mg CBD/kg, medtem ko ga je v poparkih manj kot 1 mg/kg (Bergamaschi s sod., 2011). Vsebnost CBD v ekstraktih je prav zaradi te lastnosti lahko zelo različna, saj je odvisna od tega, kje raste rastlina, kateri deli rastline so bili ekstrahirani, s kakšnim topilom je potekal postopek ekstrakcije in kakšni so bili parametri postopka ekstrakcije (čas, temperatura, tlak).

3.1 Poti razgradnje CBD po zaužitju

CBD je lipofilna molekula, zato prehaja predvsem v tkiva z višjo vsebnostjo maščob (možgansko in adipozno tkivo) in tudi v materino mleko. Dobro se veže na beljakovine in približno 10 % CBD kroži po krvi vezano na eritrocite. CBD se v organizmu hitro razgradi do večjega števila metabolitov, razpolovni čas po peroralnem vnosu je od 2 do 5 dni. Biološka uporabnost je nižja v primerjavi z inhalacijo. CBD nima psihoaktivnih učinkov. V primerjavi s THC ima precej manjšo afiniteto do kanabinoidnih receptorjev CB₁ in CB₂, z njimi pa kljub temu lahko reagira pri odmerkih enakih ali nižjih od 1 μM in s tem lahko zmanjšuje učinek THC. CBD lahko tudi poveča učinek THC v primeru, ko je CBD zaužit pred THC ali ko sta zaužita hkrati in je razmerje CBD/THC v prid CBD (Bergamaschi s sod., 2011; Zhornitsky in Potvin, 2012; KIS, 2017).

3.2 Študije neželenih učinkov CBD pri ljudeh

V študijah pri zdravih posameznikih, vnos CBD v širokem intervalu odmerkov ni povzročil vidnih neželenih učinkov, tako pri akutnih kot kroničnih vnosih. Kljub nekaterim študijam, ki so že nekoliko starejšega datuma, pa akutno zaužitje CBD celo do odmerkov 600 mg, pri preiskovancih ni povzročilo prizadetosti psihomotoričnih ali psiholoških funkcij, zaužitje CBD tudi ni vplivalo na srčni utrip, krvni tlak ali na dosežke pri psiholoških testih (Bergamaschi s sod., 2011).

Zaužitje 10 mg CBD 21 dni ni povzročilo sprememb v nevroloških (EEG), kliničnih (EKG), psihiatričnih in biokemijskih (kri, urin) preiskavah v študiji iz leta 1973. Odmerki 3mg/kg telesne

mase (tm) v 30 dneh pri zdravih preiskovancih in 200-300 mg v 135 dneh pri bolnikih z epilepsijo, niso bili povezani s strupenimi ali neželenimi učinki, navaja študija iz leta 1980. Pri 15 bolnikih s Huntingtonovo boleznijo je bila opravljena kontrolna študija z odmerki 10 mg/kg tm 6 tednov. CBD ni pokazal nobenih značilnih ali kliničnih sprememb v primerjavi s placebom. Tedensko merjena koncentracija CBD v krvni plazmi se ni spreminjala, kar pomeni, da se CBD ne akumulira ali kopiči v organizmu (Bergamaschi s sod., 2011).

V novejših primerih uporabe visokih odmerkov CBD pri bolnikih s psihiatričnimi boleznimi (shizofrenijo, bipolarno motnjo) niso poročali o neželenih učinkih pri odmerkih do 1500 mg/dan 4 tedne. Nekateri rezultati študij kažejo, da bi CBD lahko vplival na delovanje imunskega sistema pri ljudeh, in sicer bi ga v zelo nizkih koncentracijah (nanomolarna koncentracija) stimuliral, v višjih koncentracijah (mikromolarna koncentracija) pa zaviral. Kljub temu, da imajo te lastnosti lahko koristi pri nekaterih boleznih, pa lahko hkrati poslabšajo napredovanje bolezni, kot je npr. AIDS, rast in metastaziranje tumorjev, alergijsko vnetje v pljučih, napredovanje depresije ipd. (Bergamaschi s sod., 2011).

Pri uporabi CBD kot zdravila oziroma v študijah medsebojnega delovanja CBD z drugimi zdravili v zadnjem času proučujejo potencialno zaviranje presnove zdravil v jetrih, učinek na transport zdravil in vpliv na sintezo spolnih hormonov in razmnoževanje. Od leta 2000 CBD primarno raziskujejo zaradi potencialnih učinkov na zdravljenje epilepsije ter njegove pomirjevalne, anksiolitične in antipsihotične učinke, ugotovljene v študijah na živalih. V zadnjem desetletju je povečan obseg znanstvene literature, ki CBD povezuje s protivnetnimi in zaščitnimi učinki za živčne celice. Te študije so pokazale na možnost uporabe CBD v namene obvladovanja in zdravljenja demence, možganske kapi, sladkorne bolezni, vnetnih bolezni, epilepsije, bolečine, rakavih bolezni, slabosti in psihiatričnih motenj, vendar so za njihovo potrditev potrebne verodostojne klinične študije v zadostnem obsegu (Fitzchcharles s sod., 2016; Rafael de Mello Schier s sod., 2012; Zhornitsky in Potvin, 2012; Welty s sod., 2014). Veliko ugotovljenih pozitivnih izsledkov iz predkliničnih študij se namreč ne potrdi v poznejših preskušanjih na ljudeh.

3.3 Kritični in referenčni odmerki

Povzemamo zaključke iz raziskave »CRP Konoplja 2017«, kjer ugotavljamo, da ob upoštevanju izsledkov študij in ugodnega varnostnega profila pri posameznikih, postavitev akutnega referenčnega odmerka (ARfD) za CBD ni potrebna, saj je možnost za pojav akutne strupenosti preko dnevnega vnosa s prehrano pri ljudeh neznatna. V dosedanjih študijah farmakoloških učinkov, torej zdravljenja, je bilo pokazano, da posamezniki CBD dobro prenašajo tudi v visokih odmerkih, nad 1000 mg/dan.

Vendar pa študije na živalih nakazujejo učinke na hormonski sistem. Endokanabinoidni sistem igra namreč pomembno vlogo v hormonski regulaciji preko hipotalamično-hipofizno-gonadne osi in ker naj učinki na hormonski sistem ne bi bili povezani s psihoaktivnimi lastnostmi kanabinoida menimo, da dokler nimamo ustreznih podatkov o vplivu CBD na hormonski sistem ljudi, velja previdnost.

Začasni dopustni dnevni vnos (tTDI) za CBD za vseživljenjsko izpostavljenost znaša 0,007 mg/kg t.m. ob upoštevanju modeliranja odnosa med odmerkom in kritičnim učinkom (izguba telesne teže in podaljšan estrus) pri študijah na testnih živalih ter faktorja ocenjevanja 100 (10 zaradi razlik v toksikokinetiki in toksikodinamiki med poskusnimi živalmi in ljudmi ter 10 zaradi razlik v toksikokinetiki in toksikodinamiki med ljudmi). Uporabo konoplje in konopljinih izdelkov, zaradi previdnostnega načela, odsvetujemo v kritičnih obdobjih razvoja (otroci, mladostniki in nosečnice).

3.4 Varne meje CBD v živilih

Klinične študije o uporabi zdravila, ki vsebuje mešanico THC in CBD v razmerju 1:1 in je na voljo v obliki pršila, so bile opravljene pri bolnikih z multiplo sklerozo v odmerkih od 2,5 do 120 mg posameznega kanabinoida in niso pokazale škodljivih učinkov na umske sposobnosti in razpoloženje ali drugih učinkov, ki so jih opazili pri psihoaktivnih zdravilih (Bergamaschi s sod., 2011; Zettl s sod., 2016).

Na podlagi uporabe tega zdravila, ki ima v več državah EU dovoljenje za promet, smo ob odsotnosti kritičnih in referenčnih odmerkov, v letu 2016 postavili začasno, t.i. administrativno mejo za odmerek 2 mg/dan, s katero smo ob upoštevanju živilske zakonodaje, lahko zagotavljali varnost izdelkov z industrijsko konopljo glede vsebnosti CBD.

Na podlagi ocene tveganja, ki smo jo opravili v okviru raziskave »Uporaba industrijske konoplje v živilih in tveganja za zdravje« lahko zaključimo, da tak odmerek sicer zagotavlja varnost ob kratkotrajnem uživanju pri zdravih odraslih posameznikih, ne pa tudi dolgotrajne varnosti. Ugotovili smo, da v prehranskih dopolnilih, v katerih je industrijska konoplja prisotna kot sestavina (uprašena cela rastlina ali deli rastline, konopljine beljakovine, konopljina semena) ocenjena izpostavljenost CBD v dnevnom odmerku ne presega 0,007 mg/kg tm/dan. To pomeni, da so tveganja za zdravje odraslih manj verjetna.

Seveda pa to ne velja za izdelke, ki so v takih tehnoloških oblikah, da bi jih sicer lahko uvrstili v kategorijo prehranskih dopolnil, vendar se po sestavi in informacijah, ki jih spremljajo, bistveno razlikujejo od živil oziroma prehranskih dopolnil. Ti izdelki so vir kanabinoidov in jih skladno z zaključki ocene nevarnosti za CBD odsvetujemo pri otrocih, nosečnicah in doječih materah. Izdelki, ki so vir kanabinoidov, lahko predstavljajo tveganje tudi za zdravje odraslih zdravih posameznikov ob dolgotrajni uporabi. Izračunana dolgotrajna izpostavljenost preko priporočenih odmerkov namreč močno presega začasni dopustni dnevni vnos.

V raziskavi »CRP Konoplja 2017« smo s tržišča od januarja do marca 2017 odvzeli skupaj 87 vzorcev, od katerih smo jih 80 vrednotili z vidika vsebnosti kanabinoidov, od tega 67 vzorcev običajnih živil in 13 izdelkov, ki smo jih uvrstili med prehranska dopolnila. Opazili smo tudi veliko heterogenost glede vsebnosti CBD v posameznih kategorijah živil (Preglednica 5).

Preglednica 5. Zbirni pregled rezultatov vsebnosti CBD po kategorijah živil

Kategorija živila	Število vzorcev	CBD	
		Povprečje mg/kg	Interval mg/kg
Konopljino olje	17	10	LOQ – 41
Konopljin čaj (posušeni deli rastline)	3173	257	76 - 5800
Konopljin čaj (poparek)	4	0,84	0,31 - 1,3
Konopljina semena	11	1,85	LOQ - 13
Konopljine beljakovine in konopljina moka	9	4,6	LOQ – 23
Prehranska dopolnila (vključno z ekstrakti)	14	n.a.	LOQ - 62000

LOQ...meja določanja analize metode

n.a. – zaradi heterogenosti v kategoriji povprečna vrednost nima vrednosti

V naši raziskavi ocenjeni akutna in kronična izpostavljenost CBD preko obravnavanih kategorij običajnih živil kaže, da so tveganja za zdravje odraslih posameznikov zaradi uporabe konopljinega olja, poparkov konopljinega čaja, konopljine moke, konopljinih beljakovin, konopljinih semen, živil z manjšim deležem konoplje (piškoti, testenine, ploščice), manj verjetna. Preseganja akutnega referenčnega odmerka za CBD so sicer možna pri večjih zaužitih količinah konopljinega olja ali čajnih poparkov, vendar preseganja niso visoka.

Ekstrakti, ki so vir kanabinoidov, pa vsebujejo tudi do 1000-krat višje koncentracije CBD kot ostali izdelki iz konoplje. Pri tem smo opazili, da se izdelki z visokimi vsebnostmi CBD močno razlikujejo po tem, koliko ostalih kanabinoidov vsebujejo npr. Δ^9 -THC. Vzorec z najvišjo vsebnostjo CBD – 62000 mg/kg CBD, vsebuje tudi 1700 mg/kg Δ^9 -THC in 220 mg/kg Δ^9 -THCA.

Izračune odmerkov CBD in THC, ki so jim izpostavljeni uporabniki takih izdelkov, otežuje dejstvo, da proizvajalci oziroma ponudniki praviloma ne navajajo priporočenih dnevnih odmerkov, ampak uporabnikom svetujejo naj si jih odmerjajo po kapljicah in po potrebi. Precej jih oglašuje tudi osebno svetovanje. Taka praksa ni v skladu z živilsko zakonodajo in področno zakonodajo glede prehranskih dopolnil.

4 Predlogi obvladovanja morebitnih tveganj v povezavi z vsebnostjo tetrahidrokanabinola (THC) in kanabidiola (CBD) v živilskih izdelkih

Industrijska konoplja je prisotna v živilih in drugih izdelkih na slovenskem trgu. Zaradi oglaševanja in javnih polemik glede koristi in tveganj za zdravje, obstajajo glede uporabe industrijske konoplje v živilih številne nejasnosti, tako pri potrošnikih kot proizvajalcih.

Za pripravo **običajnih živil z industrijsko konopljo** je zaradi varovanja zdravja ljudi, poleg zahtev Pravilnika o gojenju in uporabi vrst industrijske konoplje, v katerih vsebnost THC ne presega 0,2% v suhi snovi rastline, trenutno glede vsebnosti kanabinoidov v končnem izdelku potrebno spremljanje surovin vsaj s smernimi vrednostmi, kot jih predlaga Evropsko združenje za industrijsko konopljo. Na tak način se bo vzpostavila tudi dobra kmetijska in proizvodna praksa in pridobilo več podatkov za obvladovanje tveganj, ki jih lahko prinašajo taka živila.

Tudi kadar se industrijsko konopljo oziroma dele rastline nespremenjene upraši in/ali stisne ter trži kot **prehransko dopolnilo**, je dolžnost proizvajalca, da na enak način kot pri običajnih živilih, spremlja surovine glede vsebnosti kanabinoidov in drugih snovi (onesnaževal). Poleg tega mora nosilec živilske dejavnosti, ki trži prehranska dopolnila s sestavinami iz industrijske konoplje, zagotavljati varnost izdelka s postavitvijo primerne priporočene dnevnega odmerka. Potrošnik bi moral biti seznanjen s količino THC in CBD, ki ga vnese s priporočenim dnevnim odmerkom.

V primerih, ko se industrijska konoplja oziroma dele rastline ekstrahirajo in/ali koncentrirajo ali v primerih, ko se živilskim surovinam iz industrijske konoplje (npr. olju iz semen konoplje) dodajajo koncentracije ali konoplji lastni kanabinoidi iz vseh virov (npr. sintezni CBD), potem se lahko vsebnosti kanabinoidov v primerjavi z vhodno surovino precej povečajo, lastnosti takih proizvodov pa se bistveno spremenijo. **Izdelek postane vir kanabinoidov.** Skladno z evropsko zakonodajo glede novih živil se ekstrakti rastline *Canabis sativa L*, v katerih je vsebnost kanabidiola (CBD) višja od vsebnosti v rastlini *Canabis sativa L*, smatrajo **kot novo živilo** in njihova uporaba v živilih, vključno s prehranskimi dopolnili, do končane presoje varnosti in morebitne odobritve, **ni dovoljena**.

5 Reference

Bergamaschi MM, Costa Querioz RH, Crippa JAS, Zuardi AW. Safety and side effects of Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Current Drug Safety*, 2011, 6, 1-13.

Bruci Z, Papoutsis I, Athanaselis S, Nikolau P, Pazari E, Spiliopoulou C, Vyshka G. First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic Science International*. 2012; 222:40-46.

EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2015. Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. *EFSA Journal* 2015; 13(6):4141, 125pp. Doi:10.2903/j.efsa.2015.4141.

EISohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78 (2005) 539-548

Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Hauser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis)

Grotenhermen F, Leson G, Pless P. Assessment of exposure to and human health risk from THC and other cannabinoids in hemp food. Leson Environmental Consulting, Berkeley, 2001.

Hrvatska agencija za hranu (HAH). Znanstveno mišljenje o utjecaju na zdravlje različitih vrsta hrane od sjemenki i koja sadrži sjemenke industrijske konoplje. Hrvatska agencija za hranu (HAH), 2012.

Lachenmeier DW, Kroener L, Musshoff F, Madea B. Determination of cannabinoids in hemp food products by use of headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. Anal Bioanal Chem (2004) 378:183-189.

National Academies of Sciences, Engineering and Medicines. The Health effects of cannabis and Cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. The National Academic Press (2017).

NIJZ. Zaključno poročilo o realizaciji predloženega programa dela na CRP raziskovalnem projektu (V3-1637) »Uporaba industrijske konoplje v živilih in tveganje za zdravje«. Interno gradivo, 2017.

Požlep G, Vintar N. Uporaba kanabinoidov pri bolečini. Farm Vestn 2016; 67:74-79.

Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of Cannabis therapy for epilepsy. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2016; 357:45-55.

Rafael de Mello Schier A, Pinho de Oliviera Riberio N, Cardoso de Oliviera e Silva A, Hallak JEC, Crippa JAS, Nardi AE, Zuardi AW. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as a anxiolytic drug. Rev Bras Psiquiatr. 2012; 34:104-117.

Scientifically Sound Guidelines for THC in Food in Europe. nova-Institute, 2015.

Štrukelj B. Potencialni učinki kanabinoidov. Farm Vestn 2016; 67:69-73.

Zettl U, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of the THC_CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016; 9(1):9-30.

Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans – The quest for therapeutic targets. Pharmaceuticals 2012, 5, 529-552.

United States Food and Drug Administration. 2016 Warning Letters and Test Results. Dostopno na: <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm484109.htm> .

Welty TE, Luebke A, Gidal B. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. Epilepsy Currents. 2014; 14:5:250-252.