

Ljubljana, 20. maj 2024

## Strokovno mnenje glede varnosti živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo

### Povzetek

Živila, ki vsebujejo ali so v celoti izdelana iz različnih delov industrijske konoplje, lahko vsebujejo sledove tetrahidrokanabinola (THC) in še najmanj 60 drugih kanabinoidov, kar nekaj od teh je tudi biološko aktivnih. **Živila z industrijsko konopljo** morajo biti proizvedena le iz odobrenih sort konoplje *Cannabis sativa L.*, pri katerih vsebnost tetrahidrokanabinola (THC) v vzorcu ne sme presegati 0,3 %. Za konopljna semena, olje iz konopljinih semen, zmleta konopljna semena, (delno) razmaščena konopljna semena in druga živila, pridobljena iz konopljinih semen, je bila dokazana zgodovina varnega uživanja v EU. Dokazana je bila tudi za vodni poparek listov konoplje, če ga ne spremljajo cvetoči in plodni vrhovi. Za navedene kategorije živil iz industrijske konoplje veljajo le omejitve glede najvišje vsebnosti ekvivalentov THC in drugih morebitnih onesnaževal.

V okviru 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, 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 preiskovanih kanabinoidov v posameznih kategorijah živil. V letu 2015 je Evropska agencija za varnost hrane postavila akutni referenčni odmerek **ARfD 1 µg Δ<sup>9</sup>-THC/kg tm**. Postavljeni mejni odmerek nudi zadostno varnost tudi v primeru kronične, dolgotrajne izpostavljenosti THC preko hrane. V okviru naše raziskave smo ocenili, da so na podlagi pridobljenih podatkov presejanja akutnega referenčnega odmerka za THC pri odraslih prebivalcih Slovenije možna pri večjih zaužitih količinah olja iz konopljinih semen ali čajnih poparkov, vendar presejanja niso visoka. Podobna presejanja akutnega referenčnega odmerka so bila ugotovljena na ravni EU, zato je v letu 2022 Evropska Komisija sprejela mejne vrednosti za ekvivalente Δ<sup>9</sup>-THC v določenih kategorijah živil iz industrijske konoplje.

V raziskavi »CRP Konoplja 2017«, smo poudarili, da ob upoštevanju izsledkov študij in ugodnega varnostnega profila pri posameznikih, postavitev akutnega referenčnega odmerka (ARfD) za CBD ni potrebna. Vendar pa smo bili pozorni na dejstvo, da študije na živalih **nakazujejo učinke na hormonski sistem**, zato velja previdnost. Uporabo konoplje in konopljinih izdelkov, smo zaradi previdnostnega načela, **odsvetovali v kritičnih obdobjih razvoja (otroci, mladostniki in nosečnice)**. V letu 2022 je EFSA na zaprosilo Evropske komisije opravljala presoje varnosti CBD v okviru vlog za presojo CBD kot novega živila in zaključila, da so študije na živalih pokazale na znatno reproduktivno toksičnost in bo treba še oceniti obseg, v katerem se to pojavlja pri ljudeh na splošno in posebej pri ženskah v rodni dobi. Glede na znatne negotovosti in vrzeli v podatkih je znanstveni odbor EFSA ugotovil, **da varnosti CBD kot novega živila trenutno ni mogoče ugotoviti**.

Skladno z evropsko zakonodajo glede novih živil se izvlečki *Cannabis sativa L.* in pridobljeni proizvodi, ki vsebujejo kanabinoide, smatrajo **kot neodobreno novo živilo**, saj zgodovina uživanja ni bila dokazana. To velja tako za same izvlečke kot za vse izdelke, ki so jim dodani kot sestavina (kot je olje konopljinih semen). Velja tudi za izvlečke drugih rastlin, ki vsebujejo kanabinoide. Sintetično pridobljeni kanabinoidi prav tako veljajo **za neodobreno novo živilo**.

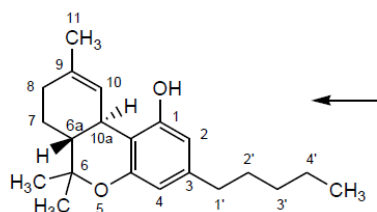
## 1 Predmet strokovnega mnenja

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. Najpogostejši so naslednji: delta-9-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC), njegov predhodnik v konoplji, delta-9-tetrahidrokanabinolna kislina A ( $\Delta^9$ -THCA), delta-9-tetrahidrokanabinolna kislina B ( $\Delta^9$ -THCA-B), delta-8-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^8$ -THC), kanabidiol (CBD), njegov prekurzor v konoplji kanabidiolna kislina (CBDA), kanabigerol (CBG), kanabinol (CBN), kanabikromen (CBC) in delta-9-tetrahidrokanabivarin ( $\Delta^9$ -THCV). V Evropski uniji je dovoljeno gojiti sorte konoplje *Cannabis sativa L.*, ki so navedene v evropskem katalogu »Common Catalogue of Varieties of Agricultural Plant Species«.

Pravilnik o pogojih za pridobitev dovoljenja za gojenje konoplje in maka (Uradni list RS, št. 40/11, 36/15, 33/18 in 61/23) določa, da vsebnost tetrahidrokanabinola (THC) v vzorcu (v analitičnem vzorcu, odvzetem na predpisan način in posušenem na konstantno maso) pri uporabljenih sortah konoplje ne sme presegati 0,3 %.

Strokovno mnenje glede varnosti živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo, smo prvič objavili julija 2016, v letu 2018 pa smo ga dopolnili 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. Tretja (tokratna) posodobitev strokovnega mnenja vključuje mejne vrednosti za THC v določenih kategorijah živil, kot jih predpisuje Uredba Komisije (EU) št. 2023/915 o mejnih vrednostih nekaterih onesnaževal v živilih, povzetke zaključka znanstvenega mnenja Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) glede ocenjene akutne prehranske izpostavljenosti THC in povzetke izjave EFSA o podatkovnih vrzelih in negotovostih pri presojanju varnosti CBD kot novega živila.

## 2 Tetrahidrokanabinol (THC) v živilih



$\Delta^9$ -THC

Tetrahidrokanabinol oz. delta-9-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC) je najbolj preiskana sestavina konoplje. V rastoči in požeti rastlini ga najdemo v obliki delta – 9 –

tetrahidrokanabinolne kisline  $\Delta^9$ -THC-A, ki je predhodna oblika oz. prekursor  $\Delta^9$ -THC. V svežem rastlinskem materialu *C. sativa* je do 90 % celotnega  $\Delta^9$ -THC prisotnega v obliki kisline, ki ni psihoaktivna oblika. Stopnja in obseg pretvorbe predhodne v aktivno obliko  $\Delta^9$ -THC je odvisna od fizikalnih dejavnikov, predvsem temperature (EFSA, 2015; Elsohly, 2005).

## 2.1 Poti razgradnje THC po zaužitju

Po zaužitju se  $\Delta^9$ -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- $\Delta^9$ -THC višja in dalj časa merljiva v primerjavi z osnovno spojino in aktivnim presnovkom (metabolitom) 11-OH- $\Delta^9$ -THC, zato je prva spojina boljši biološki označevalec (biomarker) in indikator peroralnega vnosa, ne glede na vir  $\Delta^9$ -THC (EFSA, 2015).

Plazemska koncentracija  $\Delta^9$ -THC se hitro zniža, saj se  $\Delta^9$ -THC močno veže na plazemske beljakovine, se široko razporedi po telesu ter hitro vstopi v ožiljena tkiva. Zaradi maščobotopnih lastnosti se  $\Delta^9$ -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 kisline oblike  $\Delta^9$ -THC-A v aktivno  $\Delta^9$ -THC obliko v opravljenih *in vivo* preskusih ne zgodi (EFSA, 2015).

Razgradnja  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC do višje stopnje presnove  $\Delta^9$ -THC do psihoaktivnega presnovka 11-OH- $\Delta^9$ -THC.  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC se izražajo preko kanabinoidnega receptorskega sistema.  $\Delta^9$ -THC je delni agonist kanabinoidnega receptorja CB<sub>1</sub> v osrednjem živčnem sistemu in kanabinoidnega receptorja CB<sub>2</sub>, ki se nahaja predvsem v celicah imunskega sistema. V raziskavah na živalih je bilo ugotovljeno, da so smrtni odmerki LD<sub>50</sub> za glodavce 666 mg  $\Delta^9$ -THC/kg oziroma 482 mg  $\Delta^9$ -THC/kg. Pri sesalcih (opice, psi) akutni odmerki do 3000 in 9000 mg  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC pri miših je imela škodljivi učinek na imunski sistem. Študije izpostavljenosti  $\Delta^9$ -THC na glodavcih niso pokazale strupenih učinkov na potomstvo, prisotni pa so bili škodljivi učinki za samico in strupenost za razmnoževanje.  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC v času rasti. Razvijajoči možgani so očitno bolj občutljivi na izpostavljenost  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC. Glede na dostopne

podatke pri ljudeh sta sprememba v vedenju in pomirjenost prva izražena izida, ki ju lahko uporabimo za postavitve ARfD pri ljudeh.

Za potrebe ocene tveganja glede izpostavljenosti ljudi  $\Delta^9$ -THC preko mleka in drugih živil živalskega izvora je EFSA zaključila, da odmerek  $\Delta^9$ -THC 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  $\mu$ g  $\Delta^9$ -THC/kg tm**. Postavljeni mejni odmerek nudi zadostno varnost tudi v primeru kronične, dolgotrajne izpostavljenosti, zato postavitve 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  $\mu$ g  $\Delta^9$ -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  $\mu$ g  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC (ADI) 500  $\mu$ g/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  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC v hrani in krmi. Prav tako še ni znan prenos in prehajanje  $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC obliko in neaktivno obliko  $\Delta^9$ -THC-A, trenutni podatki ne omogočajo izračuna dejanske izpostavljenosti aktivni obliki  $\Delta^9$ -THC. EFSA zato predlaga ločeno določitev  $\Delta^9$ -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«.

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  $\Delta^9$ -THC in  $\Delta^9$ -THCA v posameznih kategorijah živil (Preglednica 1).

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

Kategorija živila	Število vzorcev	$\Delta^9$ -THC		$\Delta^9$ -THC + $\Delta^9$ -THCA	
		Povprečje	Interval	Povprečje	Interval

		mg/kg	mg/kg	mg/kg	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
Konopljine beljakovine in konopljina moka	9	0,94	LOQ – 2,8	/	/
Prehranska dopolnila (vključno z ekstrakti)	14	n.a.	LOQ - 1700	/	/

LOQ...meja določanja analizne metode

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

V naši raziskavi ocenjeni akutna in kronična izpostavljenost  $\Delta^9$ -THC preko obravnavanih kategorij običajnih živil kažeta, 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 THC so sicer možna pri večjih zaužitih količinah konopljinega olja ali čajnih poparkov, vendar preseganja niso visoka.

Po Priporočilu Evropske komisije o spremljanju prisotnosti  $\Delta^9$ -THC v živilih in s tem pridobitvi več podatkov o vsebnosti  $\Delta^9$ -THC v živilih, je EFSA v letu 2020 ponovno ocenila akutno izpostavljenost  $\Delta^9$ -THC za ljudi (EFSA, 2020). Kot približki za porabo konoplje in izdelkov iz konoplje so bile uporabljene „standardne“ kategorije živil. Upoštevanih je bilo dvanajst neodvisnih scenarijev, ki temeljijo na posamezni kategoriji živil, akutna izpostavljenost pa je bila ocenjena samo za dneve uživanja za vse starostne skupine razen dojenčkov. Akutni referenčni odmerek (EFSA ARfD, 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  telesne mase) je bil presežen pri odraslih velikih porabnikih večine živil s konopljo. Akutna izpostavljenost pri odraslih velikih porabnikih je bila ocenjena za semena konoplje (do 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), konopljino olje (do 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), čaj (poparek) (do 208  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), žita za zajtrk (do 1,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), testenine (surove) (do 6,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), kruh in žemljice (do 1,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), kruh in žemljice iz konopljine moke (do 4,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), žitne ploščice (do 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), fine pekavske izdelke (do 5,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), čokoladne (kakavove) izdelke (do 1,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), energijske pijače (do 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), prehranska dopolnila (do 9,9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm), pivo in pivu podobne pijače (do 41  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tm). Najpomembnejše vire negotovosti pri kvantifikaciji izpostavljenosti  $\Delta^9$ -THC predstavljajo: uporaba približkov za porabo konoplje in izdelkov, ki vsebujejo konopljo, omejeno število podatkov o pojavu in analitične omejitve. Na splošno se pričakuje, da predstavljene ocene izpostavljenosti presegajo še varno akutno izpostavljenost  $\Delta^9$ -THC v EU.

## 2.4 Mejne vrednosti THC v nekaterih kategorijah živil

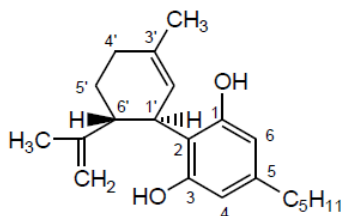
Na podlagi pridobljenih podatkov glede vsebnosti  $\Delta^9$ -THC v živilih in ocenah prehranske izpostavljenosti s strani EFSA, je EU z Uredbo Komisije (EU) št. 2023/915 o mejnih vrednostih nekaterih onesnaževal v živilih, določila spremljanje ekvivalentov  $\Delta^9$ -THC. Ekvivalenti  $\Delta^9$ -THC se nanašajo na vsoto koncentracij  $\Delta^9$ -THC in  $\Delta^9$ -THCA, izraženo kot  $\Delta^9$ -THC. Za vrednost  $\Delta^9$ -THCA se uporabi faktor 0,877, mejna vrednost pa se nanaša na vsoto  $\Delta^9$ -THC + 0,877  $\times$   $\Delta^9$ -THCA.

Preglednica 2. Mejne vrednosti ekvivalentov  $\Delta^9$ -THC v nekaterih kategorijah živil s konopljo

Kategorija živila	Mejna vrednost ekvivalentov $\Delta^9$ -THC (mg/kg)
Konopljna semena	3,0

Zmleta konopljna semena, (delno) razmaščeno konopljino seme in drugi proizvodi, predelani iz konopljinih semen, razen olja iz konopljinega semena	3,0
Olje iz konopljinega semena	7,5

### 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 CB<sub>1</sub> in CB<sub>2</sub>, 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.

V raziskavi »CRP Konoplja 2017«, smo zaključili, 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 smo bili pozorni na dejstvo, da 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, smo bili mnenja, da dokler nimamo ustreznih podatkov o vplivu CBD na hormonski sistem ljudi, velja previdnost. Na podlagi takrat dostopnih podatkov smo postavili začasni dopustni dnevni vnos (tTDI) za CBD za vseživljenjsko izpostavljenost 0,007 mg/kg tm 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, smo zato **odsvetovali v kritičnih obdobjih razvoja (otroci, mladostniki in nosečnice)**.

V letu 2022 je EFSA na zaprosilo Evropske komisije opravljala presoje varnosti CBD v okviru vlog za presojo CBD kot novega živila (EFSA, 2022). Izvedena so bila sistematična iskanja literature za študije na živalih in ljudeh v povezavi s CBD. Številne študije na ljudeh so bile izvedene z zdravilom Epidyolex®, ki je odobreno za zdravljenje neodzivnih epilepsij. V kontekstu zdravstvenih stanj so

neželeni učinki dopustni, če koristi odtehtajo škodljive učinke. Vendar to ni sprejemljivo, če CBD obravnavamo kot novo živilo. Poleg tega je bila večina študij zasnovanih na način, da se je preverjala učinkovitost zdravila Epidyolex (ali CBD) v terapevtskih odmerkih. Na podlagi teh študij ni bilo mogoče postaviti odmerka, ki ne bi povzročal škodljivih učinkov (NOAEL) in bi bil podlaga za referenčni (varni) odmerek CBD v živilih. EFSA je bila mnenja, da je glede na zapletenost in pomembnost receptorjev in poti prenosa CBD v organizmu, pri obravnavi CBD kot novega živila treba upoštevati številne medsebojne vplive. Dodatno je treba pojasniti učinke na presnovo zdravil, preučiti je treba toksikokinetiko, razpolovni čas in morebitno kopičenje. Dodatna pojasnila so potrebna glede učinkov CBD na delovanje jeter, gastrointestinalnega trakta, endokrinega sistema, živčnega sistema in delovanja na psihološko funkcijo. Študije na živalih so pokazale na znatno reproduktivno toksičnost in treba bo oceniti obseg, v katerem se to pojavlja pri ljudeh na splošno in posebej pri ženskah v rodni dobi. Glede na znatne negotovosti in vrzeli v podatkih je znanstveni odbor EFSA ugotovil, **da varnosti CBD kot novega živila trenutno ni mogoče ugotoviti.**

### 3.3 Vsebnosti CBD v živilih

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 3. Zbirni pregled rezultatov vsebnosti CBD po kategorijah živil

Kategorija živila	Število vzorcev	CBD	
		Povprečje mg/kg	Interval mg/kg
Konopljinno olje	17	10	LOQ – 41
Konopljin čaj (posušeni deli rastline)	3173	257	76 - 5800
Konopljin čaj (poparek)	4	0,84	0,31 - 1,3
Konopljinna 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 analizne metode

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

Ekstrakti industrijske konoplje, 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.  $\Delta^9$ -THC. Vzorec z najvišjo vsebnostjo CBD – 62000 mg/kg CBD, vsebuje tudi 1700 mg/kg  $\Delta^9$ -THC in 220 mg/kg  $\Delta^9$ -THCA.

Izračune odmerkov CBD in THC, ki so jim izpostavljeni uporabniki takih izdelkov, otežuje dejstvo, da proizvajalci oziroma ponudniki praviloma ne navajajo priporočenih dnevni 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 Obvladovanje 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.

**Živila z industrijsko konopljo** morajo glede surovine izpolnjevati zahteve Pravilnika o pogojih za pridobitev dovoljenja za gojenje konoplje in maka (Uradni list RS, št. 40/11, 36/15, 33/18 in 61/23), pri končnih živilih pa je treba spremljati tudi mejne vrednosti ekvivalentov  $\Delta^9$ -THC v konopljinih semenih, izdelkih iz konopljinih semen in olju iz konopljinih semen, kot jih predpisuje Uredba Komisije (EU) št. 2023/915 o mejnih vrednostih nekaterih onesnaževal v živilih. Konopljina semena, konopljino olje, zmleta konopljina semena, (delno) razmaščena konopljina semena in druga živila, pridobljena iz konopljinih semen, za katera je bila dokazana zgodovina uživanja, niso nova živila. Zgodovina uživanja v EU je bila dokazana tudi za vodni poparek **listov konoplje** (če ga ne spremljajo cvetoči in plodni vrhovi), zaužit kot tak ali kot del zeliščnih poparkov.

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 primernega priporočenega dnevnega odmerka.

V primerih, ko se industrijska konoplja oziroma deli 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 izvlečki *Cannabis sativa L.* in pridobljeni proizvodi, ki vsebujejo kanabinoide, smatrajo **kot neodobreno novo živilo**, saj zgodovina uživanja ni bila dokazana. To velja tako za same izvlečke kot za vse izdelke, ki so jim dodani kot sestavina (kot je olje konopljinih semen). To velja tudi za izvlečke drugih rastlin, ki vsebujejo kanabinoide. Sintetično pridobljeni kanabinoidi prav tako veljajo **za neodobreno novo živilo**.

## 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.

Bruçi 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.

EFSA (European Food Safety Authority), Arcella D, Cascio C and Mackay K, 2020. Acute human exposure assessment to tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). *EFSA Journal* 2020;18(1):5953, 41 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5953>

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Vinceti M, Cubadda F, Frenzel T, Heinonen M, Marchelli R, Neuhäuser-Berthold M, Poulsen M, Prieto Maradona M, Schlatter JR, Trezza V, van Loveren H, Albert O, Dumas C, Germini A, Gelbmann W, Kass G, Kouloura E, Noriega Fernandez E, Rossi A and Knutsen HK, 2022. Statement on safety

of cannabidiol as a novel food: data gaps and uncertainties. *EFSA Journal* 2022;20(6):7322, 25 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7322>

ElSohly 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.