

Serie Tabacco & Cannabis

Cannabis e tabacco: una co-dipendenza epocale

Cannabis and tobacco: an epocal co-dependence

Giovanni Pistone, Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Liborio M. Cammarata

Riassunto

Il consumo duale di cannabis e tabacco è in crescita in tutto il mondo per diversi motivi. La comune via di somministrazione, la somiglianza nella composizione chimica del prodotto di combustione, la verosimile predisposizione genetica a una co-dipendenza, i mutamenti antropologici dei Paesi industrializzati con la loro migliore disponibilità economica, sono solo alcuni degli elementi che possono aver contribuito all'esplosione di questo fenomeno. Le conseguenze dell'uso duale investono numerosi organi e apparati, soprattutto il Sistema Nervoso Centrale, e queste potrebbero diventare ancora più numerose e gravi se l'uso della cannabis fosse sdoganato da una sua legalizzazione a scopo ricreativo, al di là di quello terapeutico. Tale scenario induce un'attenta riflessione, poiché è ipotizzabile che l'incremento della co-dipendenza cannabis-tabacco potrebbe avere effetti molto importanti sulla salute pubblica mondiale. In questa review vengono esaminate le proprietà psicoattive della nicotina e del tetraidrocannabinolo (THC), le loro interazioni biologiche e il possibile l'effetto gateway.

Parole chiave: Tabacco, cannabis, marijuana, co-dipendenza, nicotina, THC.

Abstract

The co-use of cannabis and tobacco is increasing worldwide due to several reasons. Among these, one may highlight the common route of administration, the similar chemical composition of the combustion smoke, the probable genetical predisposition towards a co-dependence, the anthropological changes in the high-income Countries and their generally increased disposable income; these are only a few of the elements that may contribute to the outbreak of this phenomenon. The concurrent use consequences involve several aspects of public health. Importantly, the effects of the two substances on several districts of the body as well as on the Central Nervous System are well known since many years. These effects may be even more dangerous if the co-use should be allowed by a legalization of cannabis not only for therapeutic aims but even for recreational use. This scenario makes mandatory a very careful reflection, because the increase of co-users may lead to important adverse consequences for public health worldwide. This review examines the psychoactive properties of nicotine and tetrahydrocannabinol (THC), their biological interactions and the possible gateway effect.

Keywords: Tobacco, cannabis, marijuana, co-user, nicotine, THC.

Introduzione

I consumatori di tabacco nel mondo, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono circa 1 miliardo con una prevalenza del 22%; un numero ancora enorme, nonostante in diversi Paesi si adottino da anni strategie politico-sanitarie a diverso impatto che si sono rivelate efficaci solo per una bassa percentuale di tale popolazione. Gli effetti dannosi del tabacco sono abbondantemente noti e comprovati: le patologie fumo-correlate

rappresentano la seconda causa di malattia nel mondo dopo l'ipertensione e continuano ad alimentare un tasso annuale di mortalità di circa 7 milioni di persone [1].

Ma se l'utilizzo di tabacco e alcool, sostanze legali e in diversa misura socialmente accettate da più di un secolo, mina la salute pubblica con i loro effetti dannosi e il loro potenziale additogeno, oggi più che mai occorre tenere in considerazione la crescita del consumo di cannabinoidi.

La cannabis e il tabacco sono due delle droghe più diffuse nel mondo e spesso anche utilizzate insieme con varie modalità.

Il consumo di cannabis a scopo ricreativo, illegale in gran parte del mondo e associato in varie forme al tabacco, è infatti in crescita per vari motivi tra cui: la comune via di somministrazione, la somiglianza nella composizione chimica del fumo prodotto dalla combustione, la predisposizione genetica a una co-dipendenza [2,3], i mutamenti

antropologici dei Paesi industrializzati, grazie alla loro migliorata disponibilità economica. In aggiunta, viviamo un periodo in cui gli scenari stanno rapidamente mutando verso la legalizzazione della cannabis e la tendenza al negazionismo degli effetti avversi.

L'industria del tabacco ha fin dagli anni '70 individuato il potenziale reperimento [4] di una fonte di ulteriore guadagno legata al gigantesco numero di consumatori che già usano la cannabis (o che vorrebbero sperimentarla) e che sarebbero definitivamente sdoganati sul piano legale con ripercussioni nel medio-lungo termine su quello sanitario. La lezione che da decenni ci proviene dall'uso legale di tabacco e alcool sembra non sia stata sufficiente: in nome dell'"adeguamento" e con norme di controllo che appaiono migliorabili, ci apprestiamo ad affrontare l'ingresso nell'alveo della legalità di una sostanza dannosa e pericolosa che, perso il suo valore simbolico e storico, genererà ulteriori milioni di persone con disturbi da uso di cannabis e con malattie ad esso correlate perché, quando utilizzata in modo indiscriminato, essa è tutt'altro che innocua [5].

La pianta della cannabis

Le piante di cannabis sono considerate come parte di un solo genere, *Cannabis*, famiglia Cannabaceae, ordine Urticales [6].

In base alle variazioni genetiche, da gran parte dei ricercatori è stato proposto un genere con almeno due specie putative, *Cannabis Sativa* e *Cannabis Indica* [7,8].

Ad oggi sono stati identificati nella cannabis più di 104 diversi cannabinoidi [9].

Altri composti identificati sono terpenoidi, flavonoidi, composti azotati e altre molecole comuni ad altre piante [10]. Tra i cannabinoidi la sostanza psicoattiva per eccellenza è il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), responsabile dello stato di dipendenza dei consumatori ricreazionali di cannabis, grazie alla

Tabella 1 Fenotipi della cannabis.

Fenotipo	$\Delta 9$ - THC	CBD	CBD: $\Delta 9$ - THC ratio
THC	0,5 - 15%	0,01 - 0,16%	< 0,02
Ibrido	0,5 - 5%	0,9 - 7,3%	0,6 - 4
CBD	0,05 - 0,7%	1,0 - 13,6%	>5

Da: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press, 2017 [14].

sua capacità di agire come parziale agonista per i recettori cannabinoidi tipo 1 (CB1) [11-13].

Il THC è sintetizzato nell'ambito dei tricomi, pori ghiandolari contenuti nei fiori, foglie e brattée della pianta femmina [14].

Le piante di cannabis tipicamente esibiscono uno dei tre diversi fenotipi basati sulle concentrazioni assolute e relative di THC e cannabidiolo (CBD), che danno la possibilità di distinguere tra il tipo delta-9-THC, o *tipo additogeno*, il *tipo intermedio* e il *tipo CBD*, ovvero piante di cannabis cresciute per la fibra (canapa industriale) o per estrazione di olio di semi in cui predomina la quota di CBD, mentre la quota di THC non eccede lo 0,7% del peso secco [14,15] (**Tabella 1**).

Forme e modalità di assunzione della cannabis nei co-users

La terminologia associata al mondo della cannabis può far sorgere non pochi dubbi al momento di interpretare la sua composizione. I termini "marijuana" e "hashish" sono spesso usati in modo intercambiabile, particolarmente negli USA; tuttavia sono due entità separate. Per "*Marijuana*" si intende un prodotto compattato di varie parti non selezionate della cannabis sativa [16] che contiene livelli sostanziali di THC, ovvero il principale responsabile delle qualità tossico-additogene della pianta [17].

L'"hashish" invece è la resina della pianta di cannabis, di colore marrone chiaro o scuro, che può esse-

re fumata col tabacco o inalata da sola [16].

Le tre forme principali di assunzione conosciute sono: i *joint*, gli *spliff* (o mulling) e i *blunt*. La principale via di somministrazione simultanea di tabacco e di cannabis è attraverso il fumo. La cannabis è molto spesso rollata in sigarette conosciute come "joint" (spinello in Italia). La cannabis è rollata in una cartina, che può essere di canapa, lino, riso o pasta di legno, preferibilmente non sbiancata, lunga o corta, a seconda di quanta se ne desidera inserire. Questi tipi di spinello tendono a bruciare velocemente. L'uso simultaneo di tabacco e cannabis è inteso come uso di queste sostanze nello stesso tempo [18].

Il tabacco è comunemente aggiunto ai *joint* mediante un processo denominato *mulling* o *spliff*, in genere perché lo spinello di pura cannabis è troppo forte e/o più costoso [19]. Questo tipo di canna consente comunque di dosare meglio le quantità di principio psicoattivo per regolarne gli effetti. Le cartine che si usano per rollare gli *spliff* sono identiche a quelle dei *joint*: lunghe, corte, in canapa, lino, riso o pasta di legno, normalmente non sbiancate. Lo *spliff* è probabilmente il formato di canna più consumato in Italia. Va osservato che il significato del termine *spliff* può cambiare a seconda del Paese in cui ci si trova.

I *blunt* sono ricavati da sigari svuotati in cui la maggior parte del tabacco è sostituito da cannabis con un rapporto tra cannabis e tabacco variabile. Un *blunt* è quantitativamente l'equivalente di circa 5 *joint*

per il principio attivo THC, ed è tipicamente consumato in compagnia [20]. Recentemente i *blunt* hanno guadagnato popolarità, specie tra i giovani delle aree urbane degli USA [21].

In alcuni Paesi è conosciuto un rituale detto "*chasing*" (inseguire) cioè fumare il tabacco (cigarillos, sigarette o sigari) immediatamente dopo la cannabis [22]. La ricerca dimostra che i consumatori simultanei, rispetto ai praticanti dell'uso sequenziale, consumano maggiori quantità di cannabis [23] e sperimentano conseguenze psicosociali più gravi rispetto ai consumatori delle singole sostanze [24].

Un interessante dato sul co-utilizzo viene dal recente Global Drug Survey [25] su un campione di più di 30.000 utenti di cannabis in 18 Paesi (che avevano tutti usato la cannabis almeno una volta l'anno precedente): la cannabis è stata quasi sempre mescolata al tabacco nei Paesi europei (dal 77-91%), meno in Australia (52%), Nuova Zelanda (20%), Canada (16%) e Stati Uniti (4%).

Dati epidemiologici

I dati epidemiologici degli Stati Uniti suggeriscono che solo una minoranza di persone che provano la cannabis diventerà dipendente durante la sua vita (9%), ma la maggioranza delle persone che provano il tabacco lo diventerà (68%) [26].

L'uso congiunto di cannabis e tabacco, soprattutto tra i giovani adulti e gli adolescenti, è un fenomeno crescente a partire dalla seconda metà del '900.

Un'indagine condotta negli USA tra studenti adolescenti nell'arco di 38 anni ha evidenziato come l'uso singolo di tabacco sia progressivamente ridotto (dal 28% circa del 1975) fino a "toccare" quello della cannabis che, contestualmente, è salito dal 5% del 1975 all'attuale 12% circa [27].

Questo dato, abbastanza rappresentativo dei consumi in quella fascia di età in molti Paesi industrializzati, è figlio non solo del crescente modello di accettazione sociale

della cannabis ma anche della ridotta percezione del rischio psicofisico legato al suo consumo cronico. La percezione del rischio da parte degli adolescenti, che nel 1975 era di oltre il 50% per il tabacco e del 18% per la cannabis, ha avuto un'inversione di tendenza solo tra il 1989 ed il 1993 [28]. Per il resto, la cannabis è sempre stata intesa come una sostanza più "sicura" del tabacco e quindi sperimentabile, per quanto illegale, da sola o in associazione con esso.

In questo senso, i dati provenienti da una recente *review* americana, evidenziano come dai 12 anni in su, la "lifetime prevalence" (ovvero la prevalenza di coloro che hanno usato tabacco almeno una volta nella vita) riguarda il 65% della popolazione, mentre quello di cannabis è di circa il 42%. Inoltre, mentre il 58% dei tabagisti ha anche usato cannabis, ben il 90% dei consumatori regolari dipendenti da cannabis ha fumato anche tabacco, evidenziando come l'uso concomitante sia effettivamente una pratica diffusa [29]. Spostando in avanti l'età esaminata, sembra che i consumatori di cannabis da giovani adulti abbiano una probabilità molto maggiore di sviluppare dipendenza da tabacco rispetto ai non consumatori, nella misura in cui appare vero anche il contrario.

Le credenze e le considerazioni di questa fascia di popolazione dei Paesi ad alto reddito (ma recentemente anche di quelli a medio e basso reddito) fanno sì che l'uso concorrente sia molto diffuso e, in ogni caso, sembra che i giovani adulti siano più recettivi nel tentare la disassuefazione dal tabacco che non dalla cannabis, giudicando quest'ultima meno dannosa [30]. È stato dimostrato che l'uso a lungo termine della cannabis può condurre a dipendenza patologica, quali che siano le credenze diffuse sull'argomento. Circa il 9% di tutti coloro che usano cannabis ne diventa dipendente secondo criteri oggettivi. Tale percentuale sale al 18% per coloro che iniziano nell'adolescenza e fino al 50% per colo-

ro che la usano quotidianamente da almeno 2 anni [31,32]. A tal proposito, Hall ha evidenziato in un suo studio che in Australia il rischio di sviluppare una dipendenza per tutti i consumatori di cannabis è di 1 su 10 (1 su 6 per coloro che iniziano in età adolescenziale) [5].

Uso in Nord America

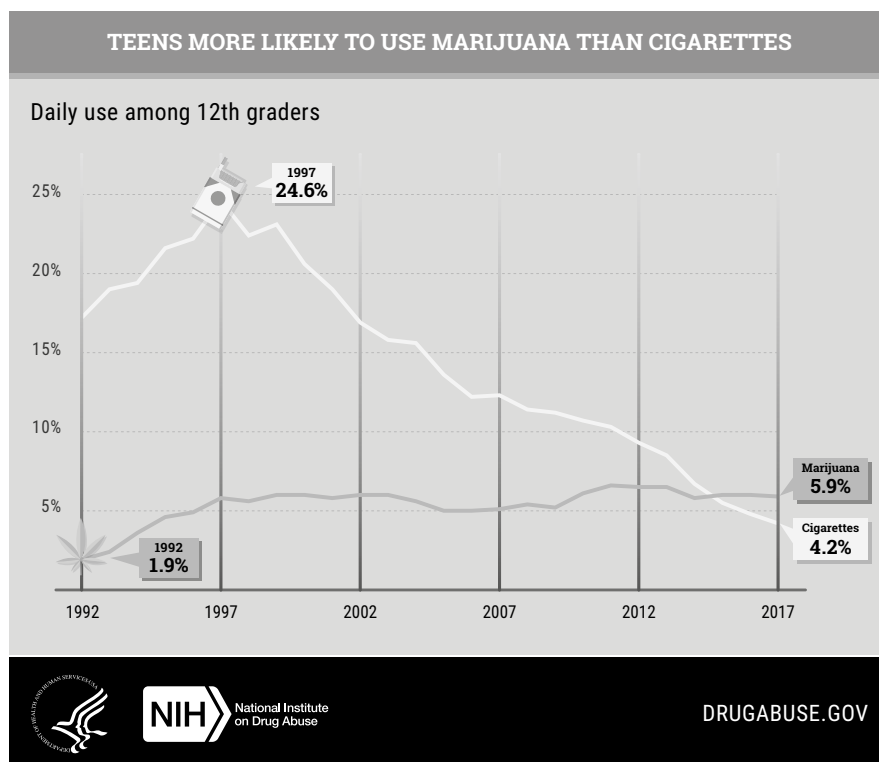
L'uso di cannabis continua ad aumentare in Nord America. Le stime UNODOC per le Americhe mostrano un incremento da 37,6 milioni di persone (6,5% della popolazione da 15-64 anni) che usavano cannabis nel 2005 [33] a 49,2 milioni (o 7,5% della popolazione dai 15-64 anni) nel 2015. L'alta prevalenza dell'uso di cannabis tra gli adulti in USA è stata associata: alla percezione che non ci siano rischi per danni da fumo di questa sostanza, al basso livello di istruzione, a un impiego part-time, alla inabilità al lavoro, alla disoccupazione e all'insufficienza legislativa che regola l'utilizzo della cannabis [34].

Uso in Europa

La media della prevalenza di consumo di cannabis nella popolazione generale (età 15-64 anni) negli Stati Membri della Unione Europea è rimasta stabile negli ultimi 10 anni, intorno al 6,6%. Tuttavia, con una prevalenza annua di 13,3%, l'uso di cannabis rimane molto più elevato tra i giovani di età compresa tra i 15 ed i 34 anni.

Circa 3 milioni di adulti (1%) negli Stati della Comunità Europea sono stimati essere consumatori quotidiani, o quasi, di cannabis, il 70% dei quali sono tra i 15-34 anni di età, prevalentemente maschi [35]. Per quanto riguarda il trattamento dei disturbi da uso di cannabis in Unione Europea, dal 2006 al 2014, c'è stato un aumento del 50%, del numero di primi accessi causati da tali disturbi.

La maggioranza (86%) di persone che entravano in trattamento per la prima volta per cannabis aveva un'età di 34 anni o meno, con età



Gli adolescenti hanno maggiori probabilità di usare cannabis che sigarette di tabacco da: *Monitoring the Future 2017* (https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/nida_mtfinfoGraphic2017.pdf).

media di 25 anni [36]. Questo incremento di trattamento per disturbi da uso di cannabis può essere attribuito alla disponibilità di prodotti della cannabis più dannosi e potenti, come pure a un incremento di disponibilità di Centri per il trattamento di tale dipendenza [37]. I cambiamenti di indirizzo politico che vanno verso l'uso ricreazionale della cannabis potrebbero potenzialmente incrementare i disturbi da uso di cannabis tra adulti, sul lungo termine [38,39].

Per quanto riguarda il consumo contemporaneo di tabacco e di cannabis, in Francia nel 2005 c'era una prevalenza del 5,3% nei giovani da 20-24 anni e del 4,4% tra i ragazzi di 15-19 anni [40]. Circa l'80% dei consumatori regolari di cannabis è risultato essere anche consumatore di tabacco. Il consumo congiunto di tabacco e cannabis si è dimostrato più frequente, nel 17,6% degli uomini e nel 9,3% delle donne di età dai 19 ai 21 anni [41,42].

Modelli economici dell'uso congiunto

In alcuni studi i consumatori di *joint* hanno riportato effetti più piacevoli rispetto a quelli evocati dai *blunt*, quindi sembra che il tipo di sistema per l'uso congiunto sia legato essenzialmente a fattori individuali e macro-ambientali.

I modelli economici sviluppati per spiegare le dipendenze evidenziano come i prezzi sul mercato nero di sostanze illegali si adeguino alle mutazioni del loro trend di utilizzo e come il costo possa orientare la scelta. Considerando che molti soggetti con dipendenza consumano almeno due sostanze, si applica un principio di complementarità in base al quale se il prezzo di una sostanza aumenta e il suo consumo diminuisce, anche l'altra sostanza usata abitualmente "in coppia" con la prima sarà consumata di meno [29].

L'opposto si verifica quando il prezzo di una delle due sostanze cresce. Questo è ciò che è succes-

so quando il prezzo delle sigarette è aumentato: oltre a quello delle sigarette di tabacco anche l'uso della cannabis è decresciuto. In questo senso, le politiche governative sul consumo di tabacco possono influenzare l'espressione o la soppressione di fattori genetici nei confronti della dipendenza: questi ultimi infatti giocano un ruolo fondamentale nel rispetto delle leggi che impongono divieti o restrizioni [43].

Composizione del fumo di tabacco e cannabis

Il fumo prodotto dalla combustione delle due sostanze è molto simile. Vari studi infatti mostrano che il fumo di cannabis contiene qualitativamente molti degli stessi prodotti chimici cancerogeni del tabacco [44,45].

A parte l'ovvia differenza in termini di principio attivo additogeno (nicotina nel tabacco e Δ -9THC nella cannabis) le altre componenti sono sostanzialmente le stesse, anche se rappresentate in quantità diverse. In uno studio di Moir [46] è stata sorprendentemente reperita nicotina nel fumo attivo e passivo di cannabis, probabilmente per un fenomeno di cross-contaminazione del tabacco contenuto nei *blunt*.

Mentre in una sigaretta di tabacco sono contenute oltre 7.000 sostanze identificate con le moderne tecniche di cromatografia [47], in un *joint* normale ne sono state riscontrate circa 500, 350 delle quali (non cannabinoidi) sono reperibili anche nel tabacco, e oltre 60 fitocannabinoidi. Tra queste, nella fase gassosa sono compresenti in misura simile l'acroleina, l'ammoniaca, la formaldeide, l'acetaldeide e il CO (quest'ultimo più presente nel fumo di tabacco) [48]. Il particolato totale inalato è simile come quota e come componenti, in particolare per ciò che concerne il cresolo, il naftalene e il cancerogeno benzantracene. Secondo studi recenti, nel fumo di cannabis sono presenti altre sostanze nocive in quantità superiori rispetto al tabacco, come

lo ione ammonio (fino a 20 volte più elevato), l'acido cianidrico, l'ossido nitroso e alcune amine aromatiche (fino a 5 volte in più) [49]. Le fibre ottenute dalla "*cannabis sativa*" sono state anche studiate per la loro capacità di assorbimento degli ioni di metalli pesanti (mercurio, cadmio, piombo, cromo, nichel, arsenico, selenio) e quindi per il loro impiego in chimica per produrre dei biocarbone attivi nello smaltimento di metalli pesanti [50]. Poiché il processo di assorbimento di tali metalli pesanti, soprattutto del Pb210, precursore del Polonio 210 già ampiamente reperito nel fumo di tabacco [51], risulta essere un processo parzialmente spontaneo ed endotermico, anche se non ci sono ancora studi in merito, non è da escludere la presenza di tale pericoloso metallo radioattivo alfa anche nella cannabis, costituendo, se ivi riscontrato, così un'altra pericolosa affinità tossicologica tra i due tipi di fumo.

Interazioni biologiche tra nicotina e THC

Peiffer e coll. hanno affrontato la questione delle interazioni biologiche tra nicotina e THC. I recettori nicotinici e il CB1-R, principale recettore del sistema endocannabinoide di cui il THC è agonista, hanno una medesima localizzazione a livello dell'ippocampo e dell'amigdala; nel ratto, gli agonisti cannabinoidi alterano la liberazione e il *re-uptake* dell'acetilcolina a livello della corteccia prefrontale (PFC), dello striato e dell'ippocampo. La somministrazione successiva di cannabis e poi di nicotina, permette di osservare che la nicotina accentua l'ipertemia, l'analgesia e la ridotta locomozione provocate dalla cannabis; la tolleranza al THC è attenuata e i segni fisici della sua mancanza risultano aumentati. Nell'animale, a livello del *core* del nucleo *accumbens* e dell'area tegmentale ventrale, il THC stimola ugualmente la trasmissione dopaminergica. Un elemento chiave di tutte le droghe additogene è la capacità di aumentare i livelli di do-

pamina a livello dello striato, un meccanismo implicato negli effetti di ricompensa e di motivazione. Nell'uomo, questo stesso fenomeno della liberazione della dopamina dopo la somministrazione di THC inalato è stato osservato, grazie alla tomografia a emissione di positroni (PET); regolarmente stimolato, il sistema cannabinoide endogeno è implicato nella regolazione della liberazione di dopamina a livello dello striato; al contrario il consumo ricreativo e irregolare unicamente di cannabis non basta per provocare questa liberazione, che si modifica con l'utilizzo congiunto di tabacco-cannabis [40].

"Gateway" e "reverse gateway" effects della cannabis e della nicotina

Come dimostrato da vari studi clinico-epidemiologici, la maggior parte dei consumatori di cannabis ha molto spesso anche una storia, pregressa o attuale, di tabagismo [52,53].

Ciò ha portato, per la nicotina, alla *gateway hypothesis*, che fu sviluppata da Denise Kandel agli inizi degli anni '70. Ella osservò che i giovani vengono coinvolti nel consumo di droga secondo una sequenza progressiva e gerarchica di stadi [54] (Figura 1).

Ella inoltre rilevò che, nella popolazione generale degli Stati Uniti e di altre società occidentali, si verifi-

ca una ben definita sequenza evolutiva del consumo di droga che inizia con una droga legale e procede con droghe illegali. In particolare, l'uso di tabacco o alcool precede l'uso di marijuana, che a sua volta precede l'uso di cocaina e altre droghe illecite, come metamfetamine ed eroina [55].

Questa ipotesi per molto tempo è stata supportata dalle sole osservazioni clinico-epidemiologiche e si è fondata solo sugli effetti dell'emulazione e dell'inserimento in un "circuito" di utilizzo di sostanze innescato da una di esse, pienamente legale ed accettata socialmente. Ma gli studi dei coniugi Kandel hanno suffragato tale ipotesi anche con prove scientifiche di tipo biologico e molecolare. La nicotina promuoverebbe importanti cambiamenti a carico delle sinapsi neuronali (plasticità sinaptica, trascrizione di FosB e acetilazione dell'istone) nel potenziamento a lungo termine degli effetti indotti dal THC, cocaina e altre droghe, e tali modificazioni biologiche non si verificherebbero se la nicotina venisse assunta dopo [56-58].

La dipendenza da nicotina è una dipendenza spesso associata all'uso di parecchie altre sostanze illecite (esempio metamfetamine e cocaina), ma quella con la cannabis è una correlazione con radici più complesse che non si spiega con un semplice comportamento legato al fumare. La nicotina, infatti, sembra es-

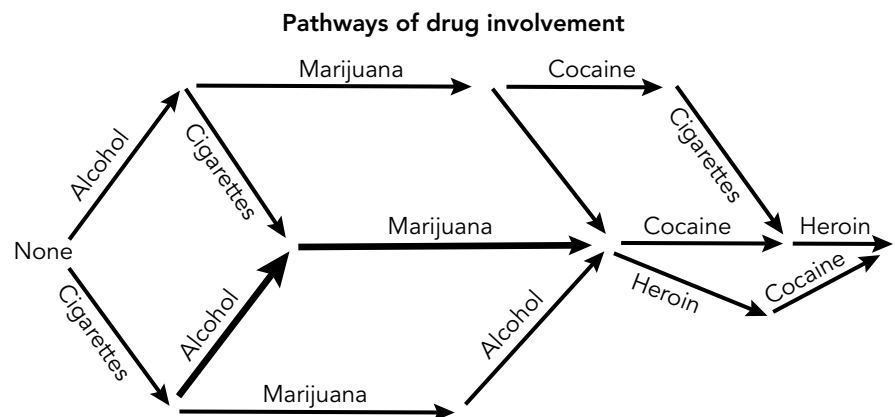


Figura 1 Le persone che fumano tabacco consumano droghe illegali (soprattutto cannabis e cocaina) più frequentemente che i non fumatori secondo una sequenza gerarchica ben definita (mod. da Kandel e coll. 2014⁵⁶).

sere un *gateway drug* per la cannabis, indipendente da altri fattori che svolgono questo ruolo [58].

Il tabacco rappresenterebbe una via di passaggio quasi obbligata nella maggioranza dei consumatori regolari di cannabis: i fumatori regolari hanno un rischio 4,9 volte superiore di avere un consumo di cannabis rispetto ai non fumatori [40]. Per essi, tuttavia, la relazione non sarebbe unidirezionale ma reciproca: la progressione del disturbo potrebbe effettuarsi anche nel senso della cannabis verso il tabacco.

Infatti, quando avviene la sperimentazione del THC, quest'ultimo sembra favorire l'incremento del numero di sigarette di tabacco fumate ogni giorno (fino a poco più del triplo), suggerendo quindi un "reverse effect" (o "reverse gateway") dei cannabinoidi sulla dipendenza da nicotina [59,60]. Lo stesso avviene negli adolescenti mai fumatori di tabacco che fumano cannabis, nei quali aumenta il rischio di "iniziazione tardiva di consumo di tabacco e di progressione verso una dipendenza per la nicotina" [60].

A rafforzare tali tesi, altri Autori [61] hanno evidenziato che gli adolescenti che fumano almeno un *joint* alla settimana, hanno un rischio fino a 8 volte superiore di sviluppare il tabagismo. Timberlake e coll. [62], dopo aver esaminato ed escluso altri fattori di rischio, affermano che il consumo di cannabis è predittivo del consumo e della dipendenza da tabacco, soprattutto quando avviene precocemente.

I consumatori di marijuana, secondo questi autori, hanno un rischio di diventare fumatori regolari aumentato di 5,9 volte rispetto ai non consumatori.

Ruolo della predisposizione genetica al co-utilizzo

Anche una predisposizione genetica potrebbe essere alla base del consumo congiunto delle due sostanze, e lo studio di modelli comportamentali ha evidenziato come la predisposizione all'impulsività, alla disinibizione, alla ricerca di sensazioni e a disturbi comporta-

mentali in genere possano favorirlo. La distribuzione dei geni coinvolti nel contemporaneo uso di alcool, cannabis e tabacco gioca un ruolo importante soprattutto nell'intensità dei sintomi di astinenza da queste tre sostanze [63]. La contemporanea presenza di questi geni che aumentano la probabilità di co-utilizzo di cannabis e nicotina è stata studiata, soprattutto su gemelli. Le condizioni ambientali e alcuni fattori genetici condivisi sembrano favorire la fase di sperimentazione nella prima adolescenza, mentre il consolidamento nella tarda adolescenza e nella prima età adulta sembra "orientato" da un altro pattern, costituito da geni specifici [2]. Le varianti genetiche più largamente studiate per la correlazione col tabagismo sono parte di un *cluster* che codifica per le subunità $\alpha 5$, $\alpha 3$ e $\beta 4$ dei recettori nicotinici colinergici e di una variante genetica del CYP 2A6, la cui iperespressione è correlata rispettivamente con un congruo numero di sigarette/die e con una più rapida ossidazione della nicotina a cotinina (con conseguente smaltimento dell'alcaloide in tempi più brevi e quindi con una maggiore richiesta esogena da parte del fumatore).

Tuttavia, Dvoskin e coll. hanno dimostrato in vitro che la (S)-(2)-cotinina, il maggiore metabolita della nicotina, lungi dall'essere un metabolita inerte, stimola i recettori nicotinici per evocare il rilascio di dopamina in modo calcio-dipendente in vitro. Quindi, (S)-(2)-cotinina probabilmente contribuisce anch'esso agli effetti neurofarmacologici della nicotina e dell'uso di tabacco [64].

Per quanto attiene la cannabis, uno studio fondamentale riguardo alla predisposizione genetica è quello condotto nel 2008 da Agrawal [2] e coll. ove 6.257 individui gemelli australiani omo o dizigoti sono stati studiati in base all'uso precoce di cannabis nell'adolescenza (prima dei 17 anni d'età) come "marker" genetico predisponente al tabagismo e, eventualmente, alla dipendenza da sostanze/comportamenti

a rischio. L'obiettivo era quello di dimostrare la presenza di una piattaforma genetica identificabile che rende il soggetto più a rischio di sviluppare dipendenza. Il lavoro dimostrò una correlazione significativa tra uso congiunto di tabacco e cannabis e polimorfismo del gene che codifica per i recettori GABA - subunità 2, CB1 ed il CNR1 [2,3]. Anche se le ipotesi vanno meglio verificate, il polimorfismo genico più plausibilmente collegato all'uso è collocato in un gene che codifica per il recettore cannabinoide di tipo 1 a cui si legano gli endocannabinoidi (CB1R), e in un altro gene che codifica per un'idrolasi specifica (FAAH), il cui ruolo è fondamentale nel metabolismo degli endocannabinoidi e dei lipidi.

La compresenza di queste varianti geniche può favorire la co-dipendenza, in modo tale per cui la sperimentazione della cannabis può modificare l'attività del recettore nicotinico e, viceversa, l'uso iniziale di nicotina può modificare l'attività del recettore per gli endocannabinoidi [2].

Vi sono anche fattori ambientali che possono favorire l'insorgenza di questa condizione. In particolare alcuni studi su gemelli evidenziano fattori familiari (come il monitoraggio genitoriale) o diverse attività ricreative, che possono essere percepite dai gemelli in modo simile. Altri fattori ambientali sono più "individuo-specifici" (eventi sperimentati da un gemello e non dall'altro). Tali esperienze esclusive possono condurre uno dei due gemelli, a differenza dell'altro, a sviluppare tabagismo e disturbo da uso di cannabis [65].

Altro fattore importante è l'influenza dei pari, che spesso è chiamato in causa per la dipendenza da sostanze. Il frequentare un pari dipendente, consolida nel corso del tempo la tendenza a usare sostanze che invece, all'inizio, è governata dallo stesso pattern genetico che ne influenza la sperimentazione [2,66-68]. Le azioni dei pari sono fattori indipendenti nell'innescare di psicopatologie e uso di sostanze.

Meccanismi della co-dipendenza

Un altro fattore correlato è la diffusa disponibilità di tabacco e cannabis: molte azioni di contrasto al tabagismo fondate sul divieto di vendita ai minori e sulla maggiore tassazione dei prodotti ha determinato ritardi significativi nella sperimentazione del tabacco. La maggiore disponibilità di tabacco sembra produrre una più precoce ricerca di cannabis e viceversa.

Entrambe le sostanze sono prevalentemente assunte attraverso il fumo, pur esistendo le eccezioni (narghilè e "snus" per il tabacco, "dabs" per la cannabis). L'adattamento delle vie respiratorie indotto dal fumo di una sostanza può facilmente portare all'assunzione dell'altra. Dopo la fase di sperimentazione infatti la sensazione inalatoria è meno spiacevole a fronte degli effetti piacevoli (almeno in fase iniziale) sperimentati dal fumatore, che quindi è indotto a perpetuare il proprio consumo.

Molti soggetti che assumono il tabacco fumandolo, a differenza di altri assuntori, hanno più probabilità di fumare anche cannabis e diventare dipendenti poiché la stessa via di somministrazione può essere un meccanismo adattivo aggiuntivo in tal senso. Il tabacco, se fumato contemporaneamente alla cannabis, incrementa significativamente la quota di THC inalato per grammo di cannabis perché ne incrementa la vaporizzazione fino al 45% in più rispetto alla inalazione di THC in sigarette fatte di sola cannabis [69].

Inoltre, processi cognitivi impliciti (ad esempio l'aspettarsi che il fumo di cannabis sia meno spiacevole sulla base di quanto accaduto col fumo di tabacco) possono essere importanti nel determinare un uso duale. La preferenza per assumere sostanze attraverso il fumo rispetto ad altre vie sembra essere anch'essa parzialmente governata da fattori genetici.

Coloro che invece usano entrambe le sostanze in stretta sequenza, possono sperimentare un maggiore adattamento delle vie respiratorie dovuto all'uso di additivi nella sigaretta preconfezionata, come i salicilati, che con la loro azione antinfiammatoria e anestetica facilitano l'assunzione successiva di cannabis. Il *blunt*, per le sue caratteristiche, innesca con più facilità la dipendenza duale e sviluppa una quota di CO superiore ai *joint* e ai *mulling*. Inoltre, l'uso dei *blunt* determina un incremento più ritardato dei livelli ematici di THC, inducendo un consumo più prolungato e un'inalazione di più alti livelli di CO, che può quindi esercitare maggiormente i propri effetti patogeni [67-69]. Il tabacco è classificato come più additogeno e nocivo della cannabis secondo criteri multipli [70], e ciò suggerisce che l'assunzione della cannabis col tabacco potrebbe far aumentare il rischio di dipendenza [71]. Infatti, una revisione sistematica di Peters e coll. ha concluso che gli utenti di cannabis che fumano anche il tabacco tendono ad essere più dipendenti, hanno maggiori problemi psicosociali e hanno risultati più scarsi di cessazione [72].

L'esposizione cronica alla nicotina provoca: una desensibilizzazione di alcuni tipi di recettori colinergici nicotinici, in particolare gli $\alpha 4\beta 2$, una diminuzione dell'attività inibitoria GABA-mediata e una persistenza dell'attività eccitatoria glutammato-mediata [73]. Vi è inoltre un diminuito rilascio di serotonina ippocampale, fenomeno che giustificherebbe i sintomi depressivi e l'irritabilità nella sindrome astinenziale e, infine, vi è anche una influenza nicotinic sul rilascio di oppioidi endogeni che sono coinvolti nella regolazione dell'umore, nella decrementata risposta allo stress e nel rilassamento. I sistemi colinergico e endocannabinergico interagiscono bi-direzionalmente. Il recettore CB1 e i recettori colinergici nicotinici sono entrambi espressi in aree cerebrali molto importanti nel-

l'induzione della dipendenza e della regolazione delle emozioni, prima fra tutte l'area ventro-tegmentale (VTA) e il sistema meso-corticolimbico, ma anche l'amigdala, l'ippocampo, lo striato e la corteccia prefrontale [73].

Sebbene alcuni meccanismi debbano ancora essere meglio chiariti appare chiara l'influenza reciproca dei due sistemi: quella del sistema endocannabinoidale, nel modulare gli effetti della nicotina esogena, e del sistema colinergico, nel modulare quelli dei cannabinoidi esogeni. L'uso duale di nicotina e cannabinoidi è dovuto principalmente al fatto che vi è un aumentato effetto di ricompensa, ma esiste anche un meccanismo di compensazione, ovvero l'uso di una sostanza attenua la sindrome da astinenza dovuta alla mancata assunzione dell'altra. L'esposizione cronica alla nicotina incrementa i livelli di un agonista endogeno per i CB1R, soprattutto nel lobo limbico che è un'area cerebrale fondamentale nella percezione dei processi di ricompensa [74]. Anche i recettori CB2, quando attivati dal proprio agonista, sembrano rinforzare gli effetti di ricompensa (ma non quelli additogeni) della nicotina [75,76].

Alcuni studi hanno dimostrato che il THC esogeno rinforza gli effetti additivi della nicotina, laddove l'incremento dei livelli di endocannabinoidi non esercita questa azione [74]. Un'altra prova sembra essere data dall'inibizione, esercitata dalla nicotina, sull'espressione di una idrolasi specifica per l'anandamide e altri endocannabinoidi.

Questa inibizione incrementa i livelli di agonisti del CB1R così come il numero e la recettività di questi ultimi, fenomeno che è legato ad un aumento degli effetti di ricompensa della nicotina. Il sistema endocannabinoidale può inoltre influenzare gli effetti della nicotina sull'ansigenesi e l'ansiolisi così come sul miglioramento o peggioramento della memoria [77].

Nella co-dipendenza, il volume ipocampale è ridotto e le funzioni mnesiche peggiorate rispetto ai soggetti che fumano solo tabacco o cannabis [78,79]. D'altra parte, è stato dimostrato come la nicotina possa predisporre all'abuso di altre sostanze, specialmente cocaina, mediante un ben identificato meccanismo neurochimico, ovvero l'inibizione di una istone-deacetilasi che determina un'iperacetilazione di alcuni geni preposti alla produzione di *promoter* che favoriscono la sperimentazione di effetti più intensi e piacevoli legati all'uso di agenti esogeni [56-58].

Il fatto che il tabagismo sia generalmente la prima dipendenza a comparire nell'adolescenza è innegabilmente legato anche a fattori chimici (l'enorme potenziale addittivo della nicotina) e sociali (la legalità e l'accettazione sociale del tabacco, la componente ricreativa e socializzante della sigaretta, la gestualità ad essa legata, le pressioni dei pari, ecc.).

È noto l'incremento di produzione e rilascio di anandamide in seguito all'esposizione prolungata alla nicotina [80]. È l'azione "gateway" di quest'ultima che riveste però un ruolo primario: il consumo persistente di tabacco combusto determina la produzione di una sorta di "memoria della dipendenza" che non solo predispone il soggetto a nuove esperienze di sperimentazione di sostanze, ma promuove anche la trascrizione di un gene per una proteina (CREB) e per un altro fattore, il FosB. Da questi fenomeni, che sono stati dimostrati per la cocaina e che sembrano validi anche per la cannabis e l'alcool, il consumatore di nicotina, in presenza di condizioni predisponenti, può passare progressivamente all'uso contemporaneo di altre droghe per ottenere effetti di ricompensa e di ansiolisi sempre più intensi. È questa una teoria che, pur avendo trovato dimostrazione solo pochi anni fa, risale agli anni '70

e si embrica con gli aspetti comportamentali legati all'adolescenza [54].

Diversi studi hanno indagato questo rapporto ed hanno evidenziato come a questa età l'autopercezione del consumo congiunto sia spostata più sulla cannabis che sul tabacco; quest'ultimo è visto quindi come una sostanza più "normale". Inoltre, i *co-user* hanno presentato differenze di motivazione a smettere e diverse aspettative sulla sindrome astinenziale delle due sostanze e sembrano essere più reattivi per interventi di disassuefazione dal tabacco che non dalla cannabis e il loro grado di affettività sembra influenzato più dall'uso attuale delle due sostanze piuttosto che dalla durata dell'esposizione ad esse. Da una review che ha considerato oltre 160 articoli dedicati tra il 1999 ed il 2009 è risultato che i fattori che predispongono gli adolescenti e i giovani adulti ad una maggiore co-dipendenza sembrano essere l'etnia afro-americana, un temperamento "sensation-seeker" e l'aver scarsi risultati a scuola, mentre una buona istruzione e avere buoni voti a scuola sono fattori protettivi contro il co-utilizzo di tabacco e cannabis [81-83].

D'altra parte, che il successo scolastico sia un fattore protettivo e l'insuccesso scolastico sia un fattore di vulnerabilità è citato anche dal report del Surgeon General [84].

Più in generale, sembra che, durante l'adolescenza, la disponibilità di sostanze e la selettività nello scegliere amici che ne usano con sempre maggiori effetti di ricompensa e dannosità per la salute, sia una sorta di esigenza sociale che cresce con l'età e che è fortemente orientata dalla pressione dei pari, dall'ambiente familiare ed extra-domestico in cui si vive e dal temperamento impulsivo che porta alla sperimentazione.

Studi come quest'ultimo caldeggiavano una prevenzione basata sull'orientamento sistematico alla frequen-

za, nella prima adolescenza, di coetanei non consumatori di sostanze [85].

Karila e coll. [86] hanno affrontato il problema dei fattori di vulnerabilità in comune tra cannabis e tabacco. Essi difendono l'idea secondo la quale la vulnerabilità in comune alle sostanze psicoattive costituisce un modello di "common liability model" ovvero sia il modello della suscettibilità in comune, associando vulnerabilità genetiche o individuali a diverse droghe.

È adesso riconosciuto che il tabacco ha in comune con altre sostanze d'abuso psicotrope dei meccanismi d'azione neurobiologici sul sistema mesocorticolimbico. Recentemente altri Autori hanno suggerito che il consumo associato di tabacco permette di controbilanciare il peggioramento degli effetti cognitivi (in particolare sulla memoria) legati all'uso di cannabis e ciò potrebbe rinforzare il co-utilizzo delle due sostanze [87].

Effetti avversi della cannabis negli adolescenti

La sindrome astinenziale può manifestarsi con irritabilità, insonnia, disforia, craving e ansia, elementi che rendono difficile la disassuefazione. Tale fenomeno è particolarmente gravoso nella prima adolescenza, poiché l'azione della sostanza sullo sviluppo di importanti aree cerebrali radicalizza la dipendenza e predispone all'utilizzo di altre sostanze stupefacenti. Dalla pre-nascita all'età di circa 21 anni, il cervello umano è in fase di continua crescita ed è più vulnerabile all'azione di numerose sostanze tra cui il THC. Tale azione si esplica sia attraverso una rimodulazione della sensibilità del sistema di ricompensa (gangli della base e parte dell'amigdala estesa) nei confronti di altre sostanze sia attraverso un'alterazione delle dinamiche citoscheletriche e, quindi, dello sviluppo delle sinapsi [27,66,67].

Tale connettività neuronale è ridotta e peggiorata nei cervelli di adulti che hanno iniziato a fumare marijuana da ragazzi; in particolare, tale deficit è reperibile nel precuneo (una zona fondamentale per lo sviluppo dell'autocoscienza e della vigilanza) e nella fimbria ippocampale, zona importantissima per l'apprendimento e la memoria [79,88,89]. Il fenomeno è stato osservato anche nelle zone prefrontali, responsabili delle proprietà decisionali ed esecutive (attivatorie e inibitorie) e nelle zone subcorticali, che presidiano i comportamenti "automatici" e iterativi.

L'uso a lungo termine della marijuana agisce anche sulla *down-regulation* dei recettori del sistema endocannabinoide, effetto reversibile in 4 settimane di astensione. A tutte queste azioni è attribuibile il decremento, talvolta significativo, del Q.I. in soggetti che usano cannabis dall'adolescenza [90]. Il sistema endocannabinoide, quando non alterato da insulti esogeni, giocherebbe un ruolo importante sullo sviluppo cerebrale dell'adolescente [27,91].

Altri dati suggeriscono che l'uso adolescenziale di cannabis predispone a una personalità "dipendente" da adulti. Sembra esservi infatti una ridotta reattività dei neuroni dopaminergici agli stimoli che normalmente danno piacere o senso di rilassamento [92]. Ciò comporta un maggiore margine di miglioramento della scarica dopaminergica in caso di stimoli abnormi (come quelli dati dalle sostanze), che fanno sperimentare al soggetto sensazioni di piacere o relax molto più "intense" rispetto agli stimoli normali [82]. Anche l'alcool e soprattutto la nicotina possono agire come "gateway drugs" con lo stesso meccanismo e, probabilmente, con un effetto sinergico di rinforzo nei consumatori duali.

Questo fenomeno neurochimico, associato ai comportamenti e alle interazioni sociali dei soggetti che si trovano a usare sin dall'adolescenza, può contribuire non poco

allo sviluppo di altre forme di dipendenza nell'età adulta [59].

Nel 2013, uno studio di sorveglianza su studenti delle scuole superiori statunitensi ha riportato che il 6,5% di questa popolazione fa un uso praticamente quotidiano di marijuana e probabilmente il dato è sottostimato, poiché coloro che abbandonano il corso di studi prima del diploma spesso fa un uso quotidiano di cannabis [9,28].

Poiché quest'ultima peggiora le funzioni cognitive sia in fase acuta che fino ad alcuni giorni dopo l'uso, molti studenti hanno un rendimento cognitivo inferiore al loro standard potenziale per lunghi periodi di tempo. Le difficoltà di apprendimento correlate a questo status influiscono sulla capacità di conseguire obiettivi educativi complessi. Non è ancora chiaro se il rischio psicosociale legato all'uso cronico di cannabis tra gli adolescenti e giovani adulti sia reversibile dopo il conseguimento dell'astensione. Il consumatore "tipo" ha un basso reddito, è disoccupato, adotta comportamenti criminali e, in genere, è insoddisfatto della propria condotta di vita [82,85].

Il THC inoltre, anche dopo tempo dall'assunzione, peggiora le *performance* alla guida, essendo quindi correlato all'accadimento di incidenti stradali anche fatali, con un rischio aumentato fino a 7 volte rispetto ai non consumatori di sostanze e di alcool e che è direttamente proporzionale alla dose assunta [27].

Nello stabilire il nesso di causalità tra THC ed effetti avversi, le difficoltà maggiori risiedono nel concomitante uso di altre sostanze e nel contenuto di THC nei *joint* che è aumentato dal 3% negli anni '80 al 12% nel 2012 [27]. L'incremento della potenza dei *joint* rende ragione del maggior numero di accessi in Pronto Soccorso per intossicazioni da cannabis così come del maggior numero di incidenti stradali e lavorativi tra i consumatori [93].

Conclusioni

In questa rassegna abbiamo discusso diversi aspetti della co-dipendenza da tabacco e cannabis per uso ricreativo. In particolare, abbiamo evidenziato il forte legame tra le due sostanze e il rischio di predisposizione all'uso di altre, sottolineando anche che l'aumento del numero di *co-user* di tabacco e cannabis appare legato a un insieme di fattori familiari, ambientali e sociali che, uniti a quelli genetici, rendono l'ambiente un terreno di coltura sempre più favorevole allo sviluppo di poli-dipendenze. La eventuale legalizzazione a scopo ricreativo della cannabis, sostanza il cui uso appare fortemente correlato a quello del tabacco, pone dunque delle serie e cogenti riflessioni riguardo alle conseguenze a medio e lungo termine sulla salute pubblica.

[*Tabaccologia* 2018; 1:26-37]

Giovanni Pistone

Dirigente Medico, Dipartimento Patologia delle Dipendenze, Referente C.T.T., A.S.L. NO Novara

Vincenzo Zagà

Presidente SITAB, Medico Pneumologo, Giornalista medico-scientifico, Bologna

Daniel L. Amram

Medico della Prevenzione, Ambulatorio Tabaccologico Consultoriale, Az. USL 5 Pisa

Liborio M. Cammarata

Direttore Dipartimento Interaziendale Patologia delle Dipendenze, AA.SS.LL. NO, BI, VC, VCO

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

1. WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.
2. Agrawal A, Lynskey MT, Pergadia ML, Bucholz KK, Heat AC, Martin NG, et al. Early cannabis use and DSM-IV nicotine dependence: a twin study. *Addiction* 2008;103:1896-904.
3. Herman AL, Kranzler HR, Cubells JF, Gelenter J, Covault J. Association study of the CNR 1 gene exon 3 alternative promoter region polymorphisms and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141:499-503.
4. Ellis C. Cannabis loaded cigarettes. 11th March 1970 <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/uly54a99/pdf>.
5. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 2014;110:19-35.
6. Kuddus M, Ginawi IA, Al-Hazimi A. Cannabis sativa: an ancient wild edible plant of India. *Emir J Food Agric* 2013;25:736-45.
7. Clarke RC, Merlin MD. Evolution and classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in relation to human utilization. *The Botanical Review* 2015;81:295-305.
8. Hillig KW. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution* 2005;52:161-80.
9. El Sohly MA. Potency monitoring program quarterly report no 123-reporting period: 09/16/2013-12/15/2013. Oxford: University of Mississippi, National Center for natural products research 2014.
10. Gardner Z, McGuffin M (Eds.). *American Herbal Products Association's botanical safety handbook*. New York: CRC press 2013.
11. Grotenhermen F, Schnelle M. Survey on the medical use of cannabis and THC in Germany. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2003;3:17-40.
12. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352:1611-6.
13. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 1999;83:637-49.
14. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. National Academies Press 2017.
15. Chandra S, Lata H, Khan IA, ElSohly MA. The role of biotechnology in Cannabis sativa propagation for the production of phytocannabinoids. In: Chandra S, Lata H, Varma A. *Biotechnology for Medicinal Plants*. Berlin, Heidelberg: Springer 2013, pp. 123-48.
16. Licata M, Verri P, Bedusch G. Delta9 THC content in illicit cannabis products over the period 1997-2004 (first four months). *Ann Ist Super Sanità* 2005;41:483-5.
17. Small E. Evolution and classification of Cannabis Sativa (Marijuana, Hemp) in relation to human utilization. *The Botanical Review* 2015;81:189-294.
18. Martin CS, Clifford PR, Clapper RL. Patterns and predictors of simultaneous and concurrent use of alcohol, tobacco, marijuana, and hallucinogens in first-year college students. *J Subst Abuse* 1992;4:319-26.
19. Akre C, Michaud PA, Berchtold A, Suris JC. Cannabis and tobacco use: where are the boundaries? A qualitative study on cannabis consumption modes among adolescents. *Health Educ Res* 2010;25:74-82.
20. Mariani JJ, Brooks D, Haney M, Levin FR. Quantification and comparison of marijuana smoking practices: blunts, joints, and pipes. *Drug Alcohol Depend* 2011;113:249-51.
21. Golub AL. *The cultural/subcultural contexts of marijuana use at the turn of the twenty-first century*. USA: Haworth Press 2006.
22. Dunlap E, Benoit E, Sifanek SJ, Johnson BD. Social constructions of dependency by blunts smokers: qualitative reports. *Int J Drug Policy* 2006;17:171-82.
23. Bonn-Miller MO, Zvolensky MJ, Johnson KA. Uni-morbid and cooccurring marijuana and tobacco use: Examination of concurrent associations with negative mood states. *J Addict Dis* 2010;29:68-77.
24. Agrawal A, Lynskey MT, Madden PAF, Pergadia ML, Bucholz KK, Heat AC. Simultaneous cannabis and tobacco use and cannabis-related outcomes in young women. *Drug Alcohol Depend* 2009;101:8-12.
25. Hindocha C, Freeman TP, Ferris JA, Lynskey MT, Winston AR. No smoke without tobacco: a global overview of cannabis and tobacco routes of administration and their association with intention to quit. *Front Psychiatry* 2016;7:1-9.
26. Lopez-Quintero C, Perez De Los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2011;115:120-30.
27. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014;370:2219-27.
28. Johnston LD, O'Malley PM, Miech RA, Bachman JG, Schulenberg JE. *Monitoring the future: national survey results on drug use. 1975-2013-overview, key findings, on adolescent drug use*. Ann Arbor: Institute for social research, University of Michigan, 2014 <http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-overview2013.pdf>
29. Agrawal A, Budney AJ, Lynskey MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction* 2012;107:1221-33.
30. Ramo DE, Delucchi KL, Liu H, Hall SM, Prochaska JJ. Young adults who smoke cigarettes and marijuana: analysis of thoughts and behaviors. *Addict Behav* 2014;39:77-84.
31. Center for Behavioural Health Statistics and Quality. *National survey on drug use and health*. Rockville MD Substance abuse and mental health services administration; 2011 www.samhsa.gov/data.

32. Okoli CT, Richardson CG, Ratner PA, Johnson JL. Adolescents' self defined tobacco use status, marijuana use and tobacco dependence. *Addict Behav* 2008;33:1491-9.
33. World Drug Report 2007 (United Nations publications, Sales No. E.07.XI.5).
34. Compton WM, Han B, Jones CM, Blanco C, Hughes A. Marijuana use and use disorders in adults in the USA, 2002-14: analysis of annual cross sectional surveys. *Lancet Psychiatry* 2016;3:954-64.
35. EMCDDA, European Drug Report: Trends and Developments 2016, (2016 Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2016).
36. EMCDDA, "Perspectives on drugs: characteristics of frequent and high-risk cannabis users" Lisbon, 2013.
37. Schettino J. Treatment of Cannabis related Disorders in Europe. EMCDDA Insights Series No. 17 – Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2015.
38. Azofeifa A, Mattson ME, Schauer G, MaAfee T, Grant A, Lyerla R. National estimates of marijuana use and related indicators — National survey on drug use and health. United States, 2002–2014. *MMWR Surveill Summa* 2016;65 (No. SS-11):1-28.
39. United Nations Office on Drugs and Crime. Epidemiologia dell'uso di Cannabis. Da: United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2017 (ISBN: 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3, United Nations publication, Sales No. E.17.XI.6).
40. Peiffer G, Perriot J, Undernem M. Association tabac-cannabis: épidémiologie et conséquences. In: Reynaud M, Karila L, Aubin HJ, Benyamina A. *Traité d'Addictologie* Edition: 2ème Edition, Chapter: 96. Lavoisier, Paris: 2016; pp. 674-80.
41. https://www.researchgate.net/publication/303895824_Association_tabac_cannabis_epidemiologie_et_consequences.
42. Touzeau D, Deschenau A. Sevrage du fumeur consommateur d'autres substances psychoactives. *Le Courrier des addictions* 2015;17:15-17.
43. Boardman JD, Blalock CL, Pampel FC, et al. Trends in genetic influences on smoking. *J Health Soc Behav* 2010;51: 108-23.
44. Lee ML, Novotny M, Bartle KD. Gas chromatography/mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectrometric studies of carcinogenic polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco and marijuana smoke condensates. *Anal Chem* 1976;48:405-16.
45. Watson SJ, Benson JA Jr., Joy JE. Marijuana and medicine: Assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:547-52.
46. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2007;21: 494-502.
47. FDA: www.fda.gov/Tobaccoproduct/.
48. Van Der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate I: the effect of different preparation methods on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal Toxicol* 2008; 20:801-4.
49. American Chemical Society. Marijuana smoke contains higher levels of certain toxins than tobacco smoke. *Science Daily* December, 18 2007.
50. Vukcevic MM, Pejic BM, Pajic-Lijakovic I, Kalijadis AM, Kostic MM, Lausevic ZV, et al. Influence of the precursor chemical composition on heavy metal adsorption properties of hemp (*Cannabis Sativa*) fibers based biocarbon. *J Serb Chem Soc* 2017;82:1-16.
51. Taroni M, Zagà V, Bartolomei P, Gattavecchia E, Pacifici R, Zuccaro P, et al. 210Pb and 210Po concentrations in italian cigarettes and effective dose evaluation. *Health Phys* 2014; 107:195-9.
52. Wagner FA, Anthony JC. Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol* 2002;155:918-25.
53. Canzian G. Evoluzione dei consumi (1998-2005) e correlazione con altri comportamenti di abuso. *Tabaccologia* 2007;1:25-31.
54. Kandel DB. Stages in adolescent involvement in drug use. *Science* 1975;190:912-4.
55. Kandel DB, Yamaguchi K, Chen K. Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory. *J Stud Alcohol* 1992;53:447-57.
56. Kandel ER, Kandel DB. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *N Engl J Med* 2014;371:932-43.
57. Kandel DB, Kandel ER. The gateway hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives. *Acta Paediatrica* 2015;104:130-7.
58. Kandel DB. Stages and pathways of drug involvement: examining the gateway hypothesis. Cambridge University Press 2002.
59. Levine AA, Huang YY, Drisaldi B, Griffin EA Jr, Pollak DD, Xu S, et al. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra109.
60. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 2005; 100:1518-25.
61. Tarter RE, Vanyukov M, Kirisci L, Reynolds M, Clark DB. Predictors of marijuana use in adolescents before and after licit drug use: examination of the gateway hypothesis. *Am J Psychiatry* 2006;163:2134-40.
62. Timberlake DS, Haberstick BC, Hopfer CJ, Bricker J, Sakai JT, Lessem JM, et al. Progression from marijuana use to daily smoking and nicotine dependence in a national sample of U.S. adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2007;88:272-81.
63. Huizink AC, Levälähti E, Korhonen T, Dick DM, Pulkkinen L, Rose RJ, et al. Tobacco, cannabis and other illicit drug use among finnish adolescent twins: causal relationship or correlated liabilities? *J Stud Alcohol Drugs* 2010;71:5-14.
64. Dwoskin LP, Teng L, Buxton ST, Crooks PA. (S)-(-)-Cotinine, the major brain metabolite of nicotine, stimulates nicotinic receptors to evoke [3H] dopamine release from rat striatal slices in a calcium-dependent manner. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:905-11.

- 65.** Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170:834-51.
- 66.** Agrawal A, Lynskey MT. Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions. *Addiction* 2009;104:518-32.
- 67.** Agrawal A, Balasubramanian S, Smith EK, Madden PA, Bucholz KK, Heath AC, et al. Peer substance involvement modifies genetic influences on regular substance involvement in young women. *Addiction* 2010;105:1844-53.
- 68.** Bierut LJ. Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15q24-25. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:46-51.
- 69.** Van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal Toxicol* 2009;21:87-90.
- 70.** Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010;376:1558-65.
- 71.** Auber A, Justinova Z, Scherma M, Goldberg SR, Panlilio LV. Cannabinoid-nicotine interactions. In: Campolongo P, Fattore L (Eds.). *Cannabinoids and modulation of memory and motivation*. New York: Springer Science and Business Media 2015; pp. 329-81.
- 72.** Peters EN, Budney AJ, Carroll KM. Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: a systematic review. *Addiction* 2012;107:1404-17.
- 73.** Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron* 2002;33:905-19.
- 74.** Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Ladonade R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta-9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002;135:564-78.
- 75.** Ignatowska-Jankowska BM, Muldoon PP, Lichtman AH, Damaj MI. The cannabinoid CB2 is necessary for nicotine – conditioned place preference, but not other behavioral effects of nicotine in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 2013; 229:591-601.
- 76.** Navarrete F, Rodriguez-Arias M, Martin-Garcia E, Navarro D, Garcia-Gutierrez MS, Aguilar MA, et al. Role of CB2 cannabinoid receptors in the rewarding, reinforcing and physical effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology* 2013;38: 2515-24.
- 77.** Gonzalez S, Cascio MG, Fernandez-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chemically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002;954:73-81.
- 78.** Filbey FM, McQueeney T, Kadamangudi S, Bice C, Ketcherside A. Combined effects of marijuana and nicotine on memory performance and hippocampal volume. *Behavioural Brain Research* 2015;293:46-53.
- 79.** Degroot A, Kofalvi A, Wade MR, Davis RJ, Rodrigues RJ, Rebola N, et al. CB1 receptor antagonism increases hippocampal acetylcholine release: site and mechanism of action. *Mol Pharmacol* 2006;70:1236-45.
- 80.** Scherma M, Justinova Z, Zanettini C, Panlilio LV, Mascia P, Fadda P, et al. The anandamide transport inhibitor AM404 reduces the rewarding effects of nicotine and nicotine-induced dopamine elevations in the nucleus accumbens shell in rats. *Br J Pharmacol* 2012;165:2539-48.
- 81.** Suris JC, Akre C, Berchtold A, Jeannin A, Michaud PA. Some go without a cigarette. Characteristics of cannabis users who have never smoked tobacco. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1042-7.
- 82.** Ramo DE, Liu H, Prochaska JJ. Tobacco and marijuana use among adolescents and young adults: a systematic review of their co-use. *Clin Psychol Rev* 2012;32:105-21.
- 83.** Hundleby JD, Mercer GW. Family and friends as social environments and their relationship to young adolescents' use of alcohol, tobacco, and marijuana. *Journal of Marriage and Family* 1987;49:151-64.
- 84.** U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Office of the Surgeon General, *Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health*. Washington, DC: HHS, November 2016. Capitolo 3 pagina 6.
- 85.** Otten R, Mun CJ, Dishion TJ. The social exigencies of the gateway progression to the use of illicit drugs from adolescence to adulthood. *Addict Behav* 2017;73:144-50.
- 86.** Karila L, Petit A, Zarmndini R, Coscas S, Lowenstein W, Reynaud M. Consommation de tabac et trouble lié à l'usage de substances illicites: que devrions-nous faire? *La Presse Medicale* 2013;42:795-805.
- 87.** Schuster RM, Crane NA, Mermelstein R, Gonzalez R. Tobacco may mask poorer episodic memory among young adult cannabis users. *Neuropsychology* 2015;29:759-66.
- 88.** Kesner RP, Hopkins RO. Mnemonic functions of the hippocampus: a comparison between animals and humans. *Biol Psychol* 2006;73:3-18.
- 89.** Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:482-91.
- 90.** Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2012;109: E2657-64.
- 91.** Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374:1383-91.
- 92.** Yu J, Williford WR. The age of alcohol onset and alcohol, cigarette and marijuana use patterns: an analysis of drug use progression of young adults in New York State. *Int J Addict* 1992;27:1313-23.
- 93.** U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Behavioral Health Statistics and Quality. *Drug abuse warning network, 2011: national estimates of drug-related emergency department visits*. Rockville MD Substance abuse and mental health services administration; 2011 www.samhsa.gov/data.