

Cannabis use is associated with reduced prevalence of progressive stages of alcoholic liver disease

Adeyinka C. Adejumo, Tokunbo O. Ajayi, Oluwole M. Adegbala, Kelechi L. Adejumo Samson Alliu, Akintunde M. Akinjero, Nnaemeka E. Onyeakusi, Ogooluwa Ojelabi Terence N. Bukong

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή

Η κατάχρηση αλκοόλ συνεπάγεται καλά αναγνωρισμένους κινδύνους υγείας, οι οποίοι περιλαμβάνουν την ηπατική νόσο (Alcohol Liver Disease- ALD) χαρακτηριζόμενη από αλκοολική στεάτωση (Alcoholic Steatosis-AS), στεατοηπατίτιδα (Alcoholic Hepatitis- AH), ίνωση, κίρρωση (Alcoholic Cirrhosis-AC) και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Hepatocellular Carcinoma-HCC). Εντυπωσιακό είναι ότι ένας σημαντικός αριθμός ατόμων που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ, καταναλώνουν και κάνναβη, η οποία αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη νομιμοποίηση παγκοσμίως. Αν και οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της κάνναβης έχουν αποδειχθεί, η συνδυαστική της χρήση με το αλκοόλ και η επίδραση στην ανάπτυξη ηπατικής νόσου παραμένει ασαφής.

Σκοπος

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο καθορισμός της επίδρασης της χρήσης κάνναβης στην επίπτωση της ηπατικής νόσου σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ.

Μέθοδοι

Χρησιμοποιώντας το 2014 Healthcare Cost and Utilization Project-Nationwide Inpatient Sample (NIS) αναλύσαμε τα αρχεία εξόδου ασθενών ηλικίας άνω των 18 ετών που είχαν ιστορικό παρελθούσας ή παρούσας κατάχρησης αλκοόλ (n = 319 514). Χρησιμοποιώντας τη Διεθνή Ταξινόμηση των Ασθενειών, κωδικούς της 9ης Έκδοσης (International Classification of Disease, Ninth Edition codes) μελετήσαμε τέσσερις διακριτές φάσεις προόδου της ALD σε σχέση με τρεις ομάδες

έκθεσης στην κάνναβη: μη χρήστες κάνναβης (90.39%), χρήστες κάνναβης, μη εξαρτημένοι (8.26%) και εξαρτημένοι χρήστες κάνναβης (1.36%). Λάβαμε υπόψιν τη μεθοδολογία σύνθετης δειγματοληψίας μελέτης (complex survey sampling methodology) και εκτιμήσαμε τους προσαρμοσμένους λόγους πιθανοτήτων (adjusted odds ratio OAOR) για την ανάπτυξη AS, AH, AC και HCC σε σχέση με τη χρήση κάνναβης (SAS 9.4).

Αποτελέσματα

Η μελέτη ανέδειξε ότι μεταξύ των χρηστών αλκοόλ, τα άτομα που επιπλέον χρησιμοποιούν κάνναβη (εξαρτημένη και μη εξαρτημένη χρήση κάνναβης) εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες ανάπτυξης AS, AH, AC και HCC (AOR: 0.55 [0.48-0.64], 0.57 [0.53-0.61], 0.45 [0.43-0.48] και 0.62 [0.51-0.76]). Επιπλέον, οι εξαρτημένοι χρήστες είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες σε σχέση με τους μη εξαρτημένους χρήστες ανάπτυξης ηπατικής νόσου.

Συμπεράσματα

Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η χρήση κάνναβης σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ηπατικής νόσου στους χρήστες αλκοόλ.

Σχόλιο άρθρου

Στα πλαίσια της ολοένα και ευρύτερης χρησιμοποίησης της κάνναβης για ιατρικούς λόγους, οι Adejumo et al. στην πρωτότυπη μελέτη τους που δημοσιεύεται στο τεύχος Αυγούστου του *Liver International* αναδεικνύουν μια σημαντική ελάττωση της πιθανότητας ανάπτυξης σοβαρής αλκοολικής νόσου του ήπατος με την παράλληλη χρήση κάνναβης. Επιπλέον, η προστατευτική αυτή δράση της κάνναβης φαίνεται να είναι δόσοαξερωμένη καθώς οι εξαρτημένοι από τη χρήση κάνναβης χρήστες αλκοόλ προστατεύονται ακόμα περισσότερο από την ανάπτυξη σοβαρής ηπατικής νόσου σε σχέση με τους μη εξαρτημένους χρήστες.

Τα ευρήματα της κλινικής αυτής μελέτης έρχονται σε συνέχεια μιας σειράς βασικών μελετών των τελευταίων ετών που αναδεικνύουν τη επίδραση των υποδοχέων των ηπατικών ενδοκανναβινοειδών συστημάτων (Endocannabinoid System- ECS) CB-1 &

CB-2, στην ανάπτυξη στεάτωσης, ίνωσης και φλεγμονής στο ήπαρ. Οι δύο αυτοί υποδοχείς έχουν μάλιστα αντίθετες επιδράσεις, μιας και οι υποδοχείς CB-1 προάγουν τη στεάτωση, ίνωση, φλεγμονή στο ήπαρ, σε αντίθεση με τους CB-2 υποδοχείς οι οποίοι λειτουργούν προστατευτικά^{1,2}. Η ανταγωνιστική δράση των κάνναβης στους CB-1 και η αγωνιστική της δράση στους προστατευτικούς CB-2 υποδοχείς αποτελούν τους πιθανούς μηχανισμούς που εξηγούν την ηπατοπροστατευτική δράση της κάνναβης που περιγράφεται στη μελέτη.

Η μελέτη αναδεικνύει επίσης ελάττωση πιθανότητας ΗΚΚ στην αλκοολική νόσο του ήπατος με την εξωγενή χρήση κάνναβης. Η προστατευτική αυτή δράση της κάνναβης αποδίδεται τόσο στο γενικό ηπατοπροστατευτικό αποτέλεσμα που περιγράφηκε προηγουμένως (ελάττωση φλεγμονής, ίνωσης, κίρρωσης), όσο και στην ειδική ενεργοποίηση των CB-2 υποδοχέων οι οποίοι, σύμφωνα με μελέτες σε κυτταρικές σειρές ΗΚΚ, προάγουν την απόπτωση και ελέγχουν την κυτταρική αύξηση³. Τέλος, ενδιαφέρον είναι ότι το αντικαρκινικό αυτό αποτέλεσμα της κάνναβης στο ήπαρ έρχεται σε συμφωνία με πρόσφατη ουρολογική μελέτη που ανέδειξε σημαντική ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε άντρες που κάνουν χρήση κάνναβης⁴.

Τα ηπατοπροστατευτικά αυτά αποτελέσματα της κάνναβης στην αλκοολική νόσο του ήπατος, όπως αναδεικνύονται στην παρούσα μελέτη είναι ενδιαφέροντα και ελπιδοφόρα. Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μοριακές μελέτες που θα αποσαφηνίσουν του μηχανισμούς με τους οποίους ασκείται αυτή η προστατευτική δράση, ανοίγοντας δρόμους για μελλοντική θεραπευτική στόχευση αυτών των μονοπατιών. Θα πρέπει, από την άλλη μεριά, να λαμβάνονται σοβαρά υπόψιν και οι αποδεδειγμένες καταστροφικές επιδράσεις της κάνναβης σε μια σειρά οργάνων και συστημάτων, με προεξάρχον το νευροψυχιατρικό πεδίο.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13696>

1. Gabbay E, Avraham Y, Ilan Y, Israeli E, Berry EM. Endocannabinoids and liver disease – review. *Liver Int.* 2005;25:921–926.

2. Tam J, Liu J, Mukhopadhyay B, Cinar R, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoids in liver disease. *Hepatology.* 2011;53:346–355.

3. Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, Guzmán M, Velasco G, Díaz-Laviada I. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ.* 2011;18:1099–1111.
4. Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP, et al. Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men’s Health Study. *Urology.* 2015;85:388–392.

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας