

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**ANALISI DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE ED INFLUENZA  
DEI CANNABINOIDI SU ATTIVITÀ FISICA E PERFORMANCE  
SPORTIVA**

Relatore: Prof. Stefano Comai

Laureando: Alvise Chiesura

N° di matricola: 2011731

Anno Accademico 2022/2023



*A Nonna Sonia e Nonno Giorgio,  
per avermi trasmesso i valori  
della loro vita.*



# INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1 .....	5
1.1    Cenni storici .....	5
1.2    Il sistema endocannabinoide.....	9
1.3    I Fitocannabinoidi.....	17
1.3.1    THC.....	17
1.3.2    CBD .....	20
CAPITOLO 2 .....	25
2.1    Cannabis, THC e prestazioni atletiche .....	26
2.1.1    Consumatori cronici di cannabis.....	28
2.1.2    Malati cardiovascolari.....	37
2.1.3    Soggetti in salute.....	38
2.2    Il caso CBD .....	46
2.2.1    CBD, sonno ed ansia negli atleti.....	46
2.2.2    CBD, dolore, infiammazione, funzione muscolare e recupero .....	47
2.2.3    CBD e lesioni cerebrali traumatiche .....	55
CONCLUSIONI.....	57
BIBLIOGRAFIA .....	61
RINGRAZIAMENTI .....	69



## INTRODUZIONE

Il seguente elaborato è stato scritto per trattare un argomento non ancora studiato approfonditamente e compreso dalla comunità scientifica, ovvero le conseguenze fisiologiche e le caratteristiche di performance sportiva legate al consumo di cannabinoidi. La ricerca scientifica in questo ambito è ancora oggi molto limitata a causa delle restrizioni legislative sul possesso e l'uso della cannabis.

Nel mondo dello sport, dal 2004, l'agenzia mondiale antidoping (WADA) ha vietato il consumo di cannabis negli sport di competizione, tuttavia, il cannabidiolo, a causa della attività farmacologica differente dal THC (componente psicoattiva), è stato rimosso dalla lista delle sostanze proibite nel 2018 (Gamelin, et al., 2020). Da questo provvedimento emerge che, il cannabidiolo (CBD), sembrerebbe non avere effetti dannosi sulla salute degli atleti, ma che invece potrebbe persino portare benefici, a differenza del THC, che è stato classificato come sostanza proibita, pericolosa e quindi dopante.

La mia tesi inizierà con il fornire informazioni sul sistema endocannabinoide, le sue componenti recettoriali ed i suoi ligandi, ponendo attenzione sui fitocannabinoidi principali derivanti dalla canapa, alla quale è riservata un'introduzione storica. Successivamente verrà trattata la relazione esistente tra i principali cannabinoidi, sistema endocannabinoide ed attività fisica e performance sportiva, analizzando e discutendo poi i dati ed i parametri dell'allenamento ricavati dagli studi introdotti in questa tesi.

Infine, dopo aver riassunto i concetti principali, verrà rielaborato inoltre un pensiero critico sugli aspetti che andrebbero trattati e approfonditi nelle ricerche future.





# CAPITOLO 1

## 1.1 Cenni storici

Le prime testimonianze dell'utilizzo di cannabis risalgono circa 10.000 anni fa, una volta conclusa l'Era Glaciale, anche se secondo diverse ipotesi geo storiche, questa pianta fece la sua comparsa sulla Terra nel Pleistocene. Diversi studi concordano sull'affermare che la zona di maggior impatto nella crescita spontanea di questo vegetale fu attorno ai Monti Altai, situati in una sorta di punto di incontro tra gli stati Kazakistan e Mongolia, vicino all'Himalaya e alle catene dell'Hindu Kush, dai quali è poi iniziata la sua diffusione a livello globale (Pisanti & Bifulco, 2018) (Figura 1).

I ritrovamenti più antichi che identificano una relazione tra l'uomo e la coltivazione della cannabis sono situati in Giappone e risalgono al popolo Jomon (Noshiro & Sasaki, 2014), tuttavia, una serie di testimonianze a partire dal 5500 a.C. conducono all'antica Cina, dove la pianta di canapa veniva usata per diversi scopi: dal suo semplice utilizzo come fibra ed alimento, a vera e propria sostanza medicinale e rituale (Pisanti & Bifulco, 2018). La prima testimonianza scritta dell'utilizzo di questa pianta ad uso medico, risale al primo secolo a.C. attraverso il "Shen Nung Pen Ts'ao Ching", raccolta di metodiche tradizionali di medicina che venivano dapprima solo tramandate oralmente (Jiang, et al., 2006). Discorrendo le fonti storiche sull'utilizzo della cannabis in Cina, si nota come il consumo a scopo psicoattivo di questa pianta non sia pressoché riportato, probabilmente a causa dell'utilizzo riservatone agli sciamani che si allontanarono dalla Cina a seguito delle restrizioni imperiali, per dirigersi verso l'India, dove questa pianta veniva insignita di "virtù sacre" capaci di donare un senso di felicità e gioia a chi le consumasse (Pisanti & Bifulco, 2018).

Per quanto riguarda la diffusione verso il bacino del mediterraneo gli studiosi hanno ipotizzato che questa sia stata opera principalmente di una popolazione nomade proveniente dall'Asia e spostatasi verso la Russia: gli Sciti (Pisanti & Bifulco, 2018). Secondo documenti antichi scritti da Erodoto risalenti al V secolo a.C., questa popolazione era solita utilizzare la pianta di canapa durante i rituali funebri

e come fibra, anche se diverse teorie indicano che gli Sciti potrebbero aver imparato ad utilizzare la pianta di cannabis dagli Assiri (Pisanti & Bifulco, 2018). Infatti, nel secondo millennio a.C. questa popolazione, che occupava la parte più a Nord della Mezzaluna Fertile, iniziò a sfruttarne gli effetti medici e psicoattivi della canapa, soprattutto quest'ultimi sembravano essere di primaria importanza nella ricerca dell'estasi da parte degli sciamani che praticavano lo zoroastrismo (Mechoulam & Parker, 2013).

Nonostante l'utilizzo e consumo significativo di marijuana da parte di Sciti e Assiri, che fecero da tramite tra Oriente ed Europa, le civiltà greche e latine non posero grande attenzione all'uso di canapa se non a fini puramente semplicistici: la fibra di questa pianta veniva utilizzata per tessere corde e tele, mentre i semi venivano consumati come alimenti (Pisanti & Bifulco, 2018). Tuttavia, illustri nomi dell'epoca come Plinio il Vecchio e Galeno descrissero gli effetti della cannabis distinguendoli in effetti positivi e negativi, osservando come questa potesse essere usata per sciogliere contratture muscolo-articolari o allievare il dolore, considerando però che un consumo eccessivo di questa sostanza causava rallentamenti, difficoltà nella digestione, impotenza e mal di testa (Pisanti & Bifulco, 2018).

Col passare dei secoli l'utilizzo della pianta di canapa e delle sue proprietà variò drasticamente: durante il Medioevo, se da un lato la cannabis venne demonizzata e considerata sacrilega, come scritto nella bolla papale decretata da Innocenzo VIII nel 1484 che la etichettò come sostanza proibita, dall'altra parte del Mediterraneo, in Africa ed Arabia, essa veniva largamente chiamata in causa per il trattamento di diverse patologie come infezioni all'orecchio o dolori neurologici, a dimostrazione del fatto che in quei secoli la medicina araba fosse notevolmente più avanzata rispetto a quella europea, capace di applicare conoscenze scientifiche all'avanguardia piuttosto che basarsi su idee e canoni religiosi, intensamente radicati nelle culture europee dell'epoca (Pisanti & Bifulco, 2018).

La prima grande svolta nello studio della cannabis si ebbe grazie ad un medico irlandese, il dottor William Brooke O'Shaugnessy, che per primo applicò il metodo scientifico sperimentale a questa pianta (Pisanti & Bifulco, 2018). Grazie

al suo operato in India, O'Shaughnessy scoprì che la canapa coltivata in quel paese, che ribattezzò come *Cannabis indica*, aveva aspetto e proprietà farmacologiche differenti dalla canapa utilizzata come fibra in Europa (*Cannabis sativa*) e che poteva offrire grandi benefici (Pisanti & Bifulco, 2018). Accertatane la sicurezza, il medico, una volta tornato in patria, proseguì i suoi esperimenti somministrando particolari tinture alcoliche a dei suoi pazienti e concluse che la *Cannabis indica* potesse avere potenziali proprietà analgesiche e miorilassanti, utili anche nella cura della crisi epilettica (O'Shaughnessy, 1843). Grazie a questi studi, l'interesse per la cannabis e per le sue proprietà crebbe moltissimo in tutta Europa. Sembra che perfino la Regina Vittoria d'Inghilterra facesse uso di specifici rimedi a base di *Cannabis Indica* per combattere i dolori mestruali (Pisanti & Bifulco, 2018).

Una volta identificate e rese note le caratteristiche della pianta di canapa, il consumo di questa e della sua resina (hashish), crebbe a tal punto da diventare un fenomeno incontrollato e ricercato dall'uomo tanto più per le sue proprietà psicoattive che per le proprietà mediche (Pisanti & Bifulco, 2018). L'uso psicotropo era ormai diventato comune tra gli artisti del XIX secolo; nacquero perfino veri e propri luoghi di ritrovo come il "Club des Hashischins" (Il Circolo dei Mangiatori di Hashish) di Parigi, dove chiunque se lo potesse permettere poteva provare gli effetti di questa sostanza (Pisanti & Bifulco, 2018).

Nonostante il grande interesse scientifico e l'utilizzo di cannabis in ambito farmaceutico, promosso da illustri scienziati di fine '800 come Carlo Erba, all'inizio del Ventesimo secolo con la seconda Convenzione Internazionale sull'oppio del 1925, vennero poste delle notevoli restrizioni su molte droghe tra le quali la cannabis, la quale poteva essere solamente usata a scopo medico (riferimento alla *Cannabis indica*), mentre, per resine derivanti dalla pianta e preparati (riferimento a sostanze come hashish che venivano ricavate dalle cime femminili della *Cannabis sativa*) fu posto il divieto assoluto di produzione, commercio e vendita (Pisanti & Bifulco, 2018). Le cause principali di questo provvedimento si possono trovare nell'eccessivo uso ricreativo della sostanza, come descritto precedentemente, ma anche per via della scoperta di nuovi farmaci antinfiammatori e analgesici come l'aspirina, risultati notevolmente più efficaci (Pisanti & Bifulco, 2018).

Nonostante gli effetti più evidenti della cannabis furono già ben noti fin dagli albori della civiltà, i meccanismi alla base di questi furono scoperti solo di recente, se si considera la storicità della pianta della cannabis (Crocq, 2020). I pionieri che diedero il via allo studio degli endocannabinoidi furono Mechoulam e Galoni, che nel 1964 attraverso diversi esperimenti, isolarono la componente psicoattiva della cannabis, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) per poi somministrarla ad una popolazione di soggetti sani nutrendoli con dolciumi. I due ricercatori, dopo la somministrazione, notarono grandi differenze nelle reazioni psicologiche della popolazione. I risultati ottenuti permisero di gettare delle basi solide per le ricerche future (Crocq, 2020).

Nella prossima sezione del capito si analizzerà sotto un punto di vista scientifico il sistema endocannabinoide, le sue componenti, le interazioni ed i principali effetti fisiologici manifestati.



**FIGURA 1.** *Diffusione della pianta di canapa nel mondo (Pisanti & Bifulco, 2018).*

## 1.2 Il sistema endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide (ECS) è una diffusa rete neuromodulatoria coinvolta nello sviluppo del sistema nervoso centrale che ha un ruolo importante nella messa a punto di molti processi cognitivi e fisiologici (Lu & Mackie, 2021). Esso comprende i cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi, eCB), i recettori dei cannabinoidi e le proteine che trasportano, sintetizzano e degradano gli eCB (Lu & Mackie, 2021). La maggior parte dei componenti dell'ECS sono multifunzionali: piuttosto che essere un sistema discreto e isolato, l'ECS influenza ed è influenzato da molti altri percorsi di segnalazione. Questo è particolarmente importante da considerare quando si valutano gli effetti dei farmaci mirati a questo sistema (Lu & Mackie, 2021).

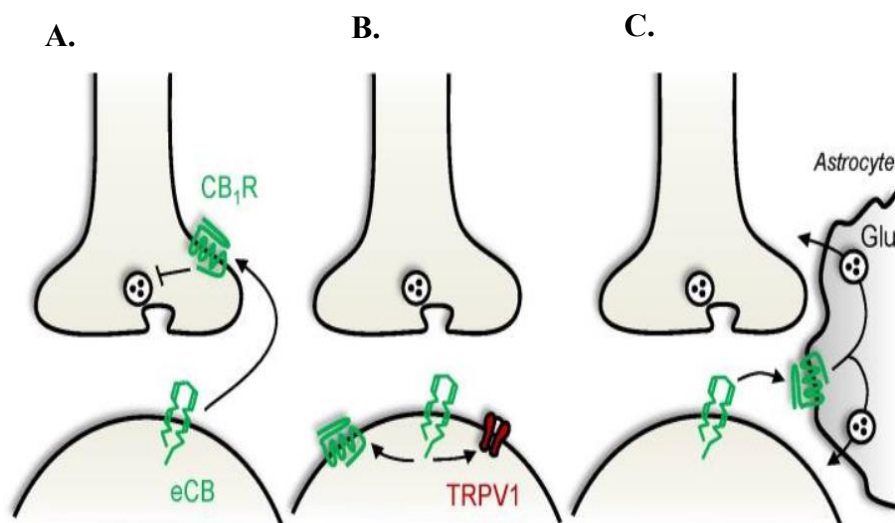
Il sistema di segnalazione degli eCB comprende:

- Almeno due recettori accoppiati a proteine (GPCR), noti come recettori dei cannabinoidi di tipo 1 e di tipo 2 (CB-1 e CB-2);
- i ligandi endogeni (eCBs), l'anandamide (AEA) e il 2 arachidonoilglicerolo (2-AG);
- enzimi e trasportatori sintetici e degradativi che regolano i livelli di eCB e di conseguenza la loro azione sui recettori (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimotodani, 2012).

Il meccanismo principale mediante il quale gli eCB regolano la funzione sinaptica è attraverso la segnalazione retrograda (Figura 2A): l'attività postsinaptica porta alla produzione di un eCB che si sposta all'indietro attraverso la sinapsi, lega i CB-1 presinaptici e sopprime il rilascio di neurotrasmettitori (Kano, Ohno-Shosaku, Hashimotodani, Uchigashima, & Watanabe, 2009).

Tuttavia, ci sono anche prove che suggeriscono che gli eCB segnalano in modo non retrogrado (Figura 2B), dove possono modulare la funzione neurale e la trasmissione sinaptica coinvolgendo il potenziale del recettore transitorio TRPV1 (recettore vanilloide di tipo 1) e anche i CB 1 situati all'interno della cellula postsinaptica (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimotodani, 2012). Infine, studi recenti indicano che gli eCB possono segnalare tramite astrociti (Figura 2C) per

modulare indirettamente la funzione presinaptica o postsinaptica (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimotodani, 2012).



**FIGURA 2.** (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimotodani, 2012)

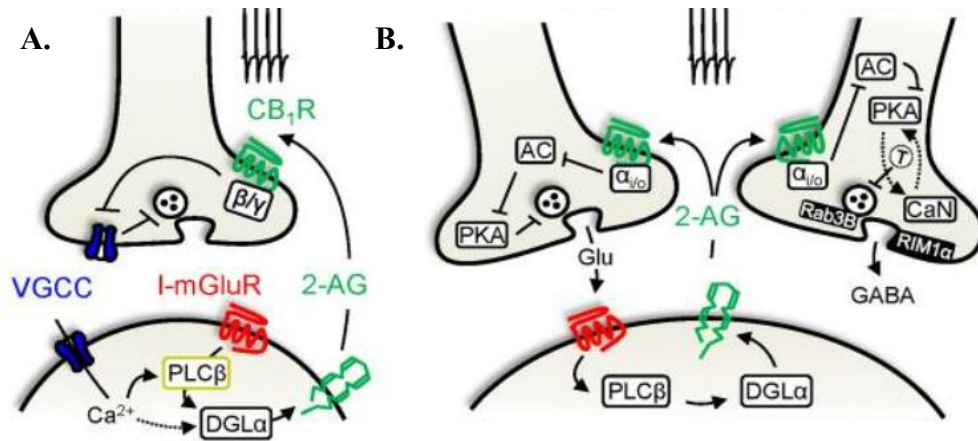
- A. *Segnalazione endocannabinoide retrograda.* Gli eCB sono mobilitati dai neuroni postsinaptici e prendono di mira i recettori presinaptici dei CB-1 per sopprimere il rilascio di neurotrasmettitori.
- B. *Segnalazione ECB non retrograda.* Gli eCB prodotti nei neuroni postsinaptici attivano i CB-1 postsinaptici o i canali del potenziale vanilloide di tipo 1 del recettore transitorio (TRPV1).
- C. *Segnalazione ECB neurone-astrocita.* Gli eCB rilasciati dai neuroni postsinaptici stimolano i CB-1 degli astrociti, innescando così la gliotrasmissione.

I recettori CB-1 e CB-2 sono recettori accoppiati a proteine G che mediano quasi tutti gli effetti dei cannabinoidi esogeni ed endogeni; i CB-1 sono i recettori maggiormente espressi nel cervello (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimotodani, 2012), infatti, sono il primo gruppo di recettori dimostrato di essere modulati dal THC e sono il bersaglio che questo attiva alla massima potenza (Nepi, 2023).

La loro attivazione inibisce il rilascio di neurotrasmettitori a livello delle sinapsi attraverso due meccanismi principali (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012):

- Per la *plasticità a breve termine* (Figura 3A), in cui i CB-1 sono attivati per pochi secondi, il meccanismo prevede l'inibizione diretta dipendente dalla proteina G dell'afflusso presinaptico di  $Ca^{2+}$  attraverso i canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti (VGCC).
- Per la *plasticità a lungo termine* (Figura 3B), il meccanismo predominante richiede l'inibizione dell'adenilato-ciclastasi e la downregulation della via cAMP/PKA attraverso il ramo *α* (subunità alfa della proteina G dei recettori GPCR, deputata a funzione inibitoria). Inoltre, CB-1 deve essere impegnato solo durante la fase di induzione, ma non di espressione di eCB-LTD (depressione a lungo termine). L'induzione richiede anche l'attivazione presinaptica combinata con l'attivazione di CB-1, fornendo così un meccanismo per la specificità dell'input; cioè, solo le sinapsi attive che rilevano gli ECB esprimono plasticità a lungo termine (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

Contrariamente ai CB-1, che sono ampiamente espressi nel cervello, i CB-2 si trovano tipicamente nel sistema immunitario periferico e nelle cellule immunitarie residenti nel cervello: i macrofagi (Lutz, Neurobiology of cannabinoid receptor signaling, 2020). Nel sistema nervoso centrale, l'espressione del recettore CB-2 è stata segnalata in cellule come la microglia attivata, i neuroni del tronco cerebrale, i neuroni glutamatergici dell'ippocampo, e neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale (Lutz, Neurobiology of cannabinoid receptor signaling, 2020). I recenti progressi tecnologici nella sensibilità e specificità del rilevamento di RNA e proteine, insieme ai progressi nelle tecniche di modifica del genoma, hanno generato prove convergenti tra le specie a sostegno della presenza di CB-2 funzionali nel cervello (Jordan & Zheng-Xiong, 2018). Oggi, la conferma dei CB-2 cerebrali è disponibile a ogni livello della biologia, dai geni all'espressione proteica e dagli effetti funzionali a livello neuronale al comportamento e alle malattie neuropsichiatriche (Jordan & Zheng-Xiong, 2018).



**FIGURA 3.** (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimotodani, 2012)

**A.** *Depressione a breve termine.* L'attività postsinaptica innesca l'afflusso di Ca<sup>2+</sup> attraverso i canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti (VGCC). Ca<sup>2+</sup> promuove la produzione di eCB mediata dalla diacilglicerolo-lipasi (DGLalfa) mediante un meccanismo sconosciuto. L'attività presinaptica può anche portare alla mobilizzazione dell'eCB attivando i recettori metabotropici del glutatione del gruppo I postsinaptico (I-mGluRs). La fosfolipasi-Cbeta (PLCbeta) può ora fungere da rilevatore di coincidenze integrando l'attività pre e postsinaptica. DGLalfa promuove il rilascio di 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) che prende di mira in modo retrogrado i CB-1 presinaptici e le subunità beta/gamma probabilmente si accoppiano ai VGCC presinaptici per ridurre il rilascio di neurotrasmettitori.

**B.** *Depressione eccitatoria a lungo termine mediata da eCB (LTD) e LTD inibitoria (iLTD).* La stimolazione presinaptica modellata rilascia glutazione che attiva mGluR postsinaptici accoppiati a PLCbeta e DGLalfa. 2-AG bersaglia omosinapticamente i CB-1 localizzati ai terminali eccitatori e coinvolge eterosinapticamente i CB-1 ai terminali inibitori. La riduzione AG-a i/o -dipendente dell'attività dell'adenilato ciclasi (AC) e della proteina chinasi A (PKA) sopprime il rilascio del trasmettitore. Alle sinapsi inibitorie la diminuzione dell'attività PKA, insieme all'attivazione del Ca<sup>2+</sup>-sensibile alla calcineurina fosfatasi (CaN), sposta lo stato di fosforilazione di un bersaglio presinaptico non identificato (T) richiesto per iLTD.



Sebbene siano stati identificati diversi eCB, solo due, AEA (Figura 4) e 2-AG (Figura 5), sono emersi come i regolatori più rilevanti e prevalenti della funzione sinaptica. Mentre 2-AG sembra essere il principale eCB richiesto per la segnalazione retrograda dipendente dall'attività, il contributo relativo di 2-AG e AEA alla trasmissione sinaptica è ancora dibattuto (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

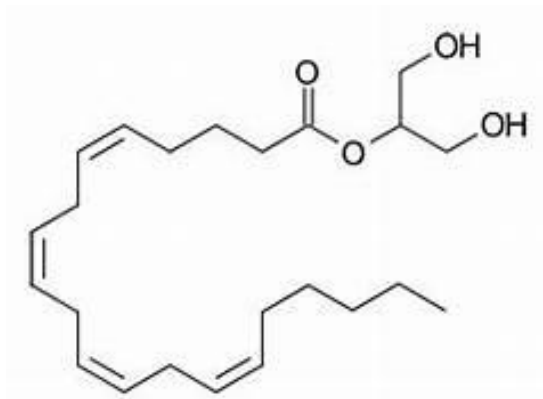
2-AG e AEA hanno il potenziale per attivare un'ampia gamma di GPCR, recettori nucleari e canali ionici (Lu & Mackie, 2021). Inoltre, il 2-AG è un importante intermedio nel metabolismo dei lipidi, in particolare come fonte di acido arachidonico per la sintesi delle prostaglandine (Nomura, et al., 2011).

Per la segnalazione eCB retrograda, la depolarizzazione neuronale postsinaptica eleva il  $Ca^{2+}$  intracellulare tramite VGCC e stimola la produzione di 2-AG attivando enzimi sensibili al  $Ca^{2+}$ , inoltre, il rilascio di glutammato sui recettori metabotropici del glutammato del gruppo I postsinaptico (I-mGluRs) può generare 2-AG attivando l'enzima fosfolipasi Cbeta (PLCbeta); da qui sembra che l'afflusso di  $Ca^{2+}$  attraverso i VGCC e la segnalazione a valle dall'attivazione di I-mGluR convergono sulla stessa via metabolica per mobilizzare 2-AG (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

L'attivazione di I-mGluRs è sufficiente per mobilitare eCBs per innescare forme di plasticità a breve e lungo termine, mentre, per la plasticità a lungo termine, sono necessari alcuni minuti di stimolazione di CB-1, che può derivare da una breve attivazione postsinaptica I-mGluR che innesca una mobilizzazione 2-AG relativamente più duratura (Chevalier & Castillo, 2003).

All'attivazione, PLCbeta idrolizza il fosfatidilinositolo per generare diacilglicerolo, che viene convertito in 2-AG dalla diacilglicerolo lipasi-alfa (DGLalfa), questo, una volta sintetizzato, viaggia all'indietro attraverso la sinapsi, tuttavia, il meccanismo preciso con cui ciò avviene è ancora irrisolto (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

L'enzima di degradazione primario per 2-AG è la monoacilglicerolo lipasi (MAGL), che si trova a livello presinaptico, ma la sua espressione sembra essere eterogenea tra le sinapsi (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).



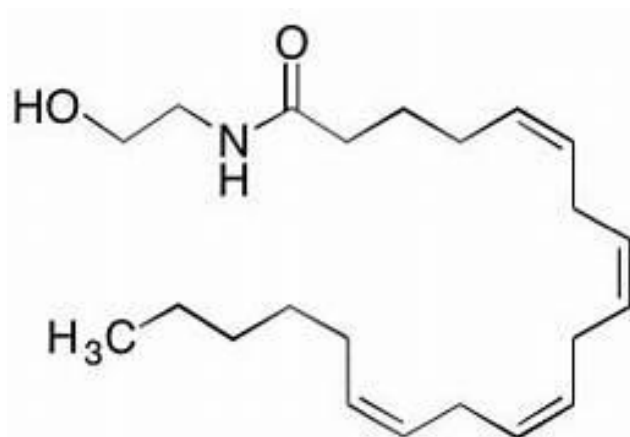
**FIGURA 4.** 2-AG (2-arachidonoilglicerolo)

Contrariamente alla segnalazione sinaptica 2-AG, la sintesi e la degradazione dell'AEA sembrano più complesse. La depolarizzazione postsinaptica e l'afflusso intracellulare di  $Ca^{2+}$  supportano la produzione di AEA, ma come ciò avvenga non è del tutto chiaro (Di Marzo V. , 2011).

L'AEA è in parte sintetizzato dalla N-acil-fosfatidiletanolamina-idrolizzante fosfolipasi-D (NAPE-PLD). Tuttavia, esistono percorsi sintetici alternativi: NAPE-PLD può essere espresso postsinapticamente, ma è stato osservato anche sulle membrane assonali dove l'AEA potrebbe modulare localmente la funzione presinaptica (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

Il trasporto di AEA attraverso le membrane potrebbe essere facilitato da una proteina trasportatrice lipofila (Fu, et al., 2011). Questa proteina presumibilmente supporta il rilascio di AEA ai compartimenti intracellulari in cui è localizzata l'idrolasi di ammidi degli acidi grassi (FAAH), l'enzima principalmente responsabile della degradazione dell'AEA (Gulyas, et al., 2004).

Mentre 2-AG e AEA sono idrolizzati rispettivamente da MAGL e FAAH, anche gli enzimi ossidanti come la cicloossigenasi e la lipossigenasi possono utilizzare questi substrati (Vandevorde & Lambert, 2007).



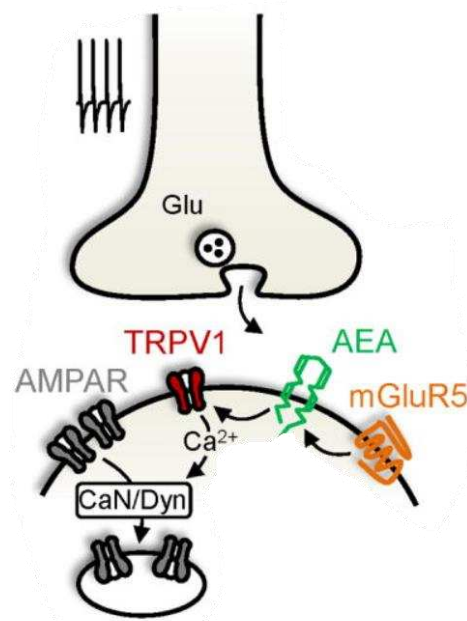
**FIGURA 5.** AEA (Anandamide)

Chiarito ora il meccanismo di segnalazione retrogrado degli endocannabinoidi mediato dai recettori CB-1 e CB-2, è doveroso analizzare un'ulteriore via recettoriale.

TRPV1 è un canale ionico del potenziale transitorio polimodale (TRP) ampiamente espresso nei neuroni sensoriali periferici afferenti dove la sua attivazione regola la trasmissione sinaptica associata alla sensazione di dolore (Caterina & Julius, 2001). È interessante notare che TRPV1 può legare sostanze lipofile, come l'AEA (Di Marzo, De Petrocellis, Fezza, Ligresti, & Bisogno, 2002) che risulta essere un agonista completo sui canali TRPV1 (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

Oltre alla loro espressione in periferia, i canali TRPV1 sono stati trovati nel SNC dove sembrano regolare la funzione sinaptica. Inoltre, studi recenti hanno rivelato che l'AEA che agisce su TRPV1 media una forma postsinaptica di LTD (Figura 6).

In ogni caso, l'attivazione di mGluR5, presumibilmente tramite PLCbeta (Liu, et al., 2008) e il rilascio di  $Ca^{2+}$  dalle riserve intracellulari, promuove la sintesi di AEA che attiva i canali TRPV1. Mentre i CB-1 mediano la plasticità sinaptica eccitatoria e inibitoria, non è noto se i canali cerebrali TRPV1 mediano la plasticità sinaptica inibitoria, da qui si deduce che il significato funzionale di tali recettori meriti ulteriori indagini (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).



**FIGURA 6.** (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012)

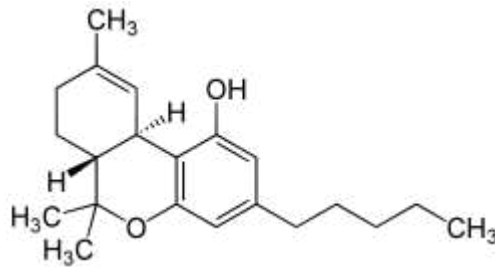
*Meccanismo TRPV1-LTD post-sinaptico:* l'attività presinaptica rilascia glutammato che stimola mGluR5 che si accoppia alla produzione di anandamide (AEA) che attiva TRPV1, portando ad un potenziamento della segnalazione di  $Ca^{2+}$ . Il calcio poi impegna la calcineurina/dinamina (CaN/Dyn), causando l'endocitosi del recettore AMPA (AMPA, recettore del glutammato) e LTD.

La continua esplorazione dei meccanismi alla base della sintesi e della degradazione dell'eCB farà avanzare la nostra comprensione di come i lipidi modellano la funzione sinaptica (Castillo, Younts, Chávez, & Hashimoto, 2012).

## 1.3 I Fitocannabinoidi

### 1.3.1 THC

Come precedentemente riportato, la grande svolta nella comprensione dei cannabinoidi si ebbe grazie alla scoperta di Mechoulam (Mechoulam & Parker, 2013) che riuscì ad isolare il THC (Figura 7) tramite una cromatografia attraverso la quale separò il cannabinolo inattivo dal tetraidrocannabinolo, estraendolo da un campione di hashish (Gaoni & Mechoulam, 1964). La purezza di quest'ultimo venne poi rimarcata dal fatto che, nonostante i diversi tipi di cromatografia attuati, non sono state trovate differenze strutturali o particolari isomerie in comparazione alla prima cromatografia effettuata; a conferma di ciò, inoltre, sono state svolte delle risonanze magnetiche nucleari ad infrarossi che hanno rilevato che l'unico cambiamento ottenuto era un'ulteriore purificazione ed eliminazione di impurità di cannabinolo ancora presenti nel campione (Gaoni & Mechoulam, 1964).



**FIGURA 7.** *Struttura chimica del THC (Delta-9-Tetroidrocannabinidiolo)*

I primi studi volti a confrontare la bioattività del THC iniettato rispetto alla cannabis fumata negli esseri umani hanno stabilito che entrambi innescano cambiamenti somatici, percettivi e cognitivi simili (Nepi, 2023).

Nello specifico, sia fumare una sigaretta di cannabis contenente THC sia iniettarsi THC per via endovenosa innescano una rapida successione di sintomi, a partire da intorpidimento e formicolio alle estremità, sensazione di testa vuota, sensazione di "fluttuazione" e perdita di concentrazione, seguita da euforia, palpitazioni, sudorazione, tremori e debolezza che dura diverse ore (Hollister L. E., 1970). I soggetti consumatori di THC segnalano inoltre un deterioramento cognitivo, descritto come difficoltà nel prestare attenzione, difficoltà nell'esprimersi, confusione mentale e perdita del senso del tempo (ad esempio, un

minuto sembra diversi minuti) (Hollister L. E., 1970). I principali effetti del THC vengono riportati in Tabella 1.

<b>SOMATICO</b>	<b>PERCETTIVO</b>	<b>COGNITIVO</b>
Stordimento	Euforia	Stati introspettivi
Sentimenti “fluttuanti”	Perdita di senso del tempo	Rapido flusso di pensieri
Aumento freq cardiaca	Consapevolezza	Perdita di concentrazione
Palpitazione	Distorsioni della visione	Memoria interrotta
Sudorazione	Diminuzione dell’udito	Ansia
Tremore	Diminuzione dell’attenzione	Incoordinazione
Debolezza	Confusione mentale	Sonnolenza
Intorpidimento	Vertigini	Difficoltà a pensare
	Sfocatura	Difficoltà a parlare
	Fatica	Difficolta a ricordare
		Difficoltà nella lettura

**TABELLA 1.** *Bioattività psicotropa del THC nell’uomo: esempi di cambiamenti nelle funzioni somatiche, percettive e cognitive umane innescati dall’uso acuto di THC (Nephi, 2023)*

La menomazione è definita come uno stato o una condizione associata a una marcata riduzione della capacità di un individuo di controllare le funzioni fisiche e mentali (Nephi, 2023). Un recente studio sull’uomo ha dimostrato che il THC influisce sulla connettività neuronale nella corteccia prefrontale (PFC), come misurato dalla spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS), una firma neurale comunemente usata per la menomazione negli esseri umani (Gilman, et al., 2022).

Il THC produce un'ampia gamma di cambiamenti comportamentali e cognitivi ben definiti, tra cui l'elaborazione della memoria, la coordinazione motoria e le risposte di allarme (Nephi, 2023). La bioattività del THC nei roditori cambia a seconda della dose, ad esempio, sebbene il THC aumenti il consumo di cibo e la locomozione e abbia effetti ansiolitici, dosi più elevate di questo riducono la locomozione e producono effetti ansiogeni e avversivi (Ruiz, et al., 2021). Una tale risposta bifasica al THC è evidente anche negli esseri umani: basse dosi di THC alterano la percezione, producono euforia, compromettono la fluidità verbale e compromettono la memoria di lavoro, mentre dosi più elevate aumentano l'ansia (Nephi, 2023). Da qui si deduce che alcuni dei principali disturbi comportamentali innescati dal THC negli esseri umani possono essere studiati nei roditori e quindi hanno un evidente valore traslazionale (Nephi, 2023).

Nonostante gli aspetti negativi discussi precedentemente, il THC mostra una promettente efficacia terapeutica, infatti, sembra che l'uso terapeutico originale e più antico di questa sostanza fosse il trattamento del dolore cronico, grazie alle sue proprietà analgesiche (Nephi, 2023).

Nell'ambito motorio-sportivo risulta importante non solo la fase di allenamento, ma anche la fase di recupero e riposo, quindi, qui di seguito sono riportati i presunti effetti positivi indotti da questa molecola in relazione al sonno.

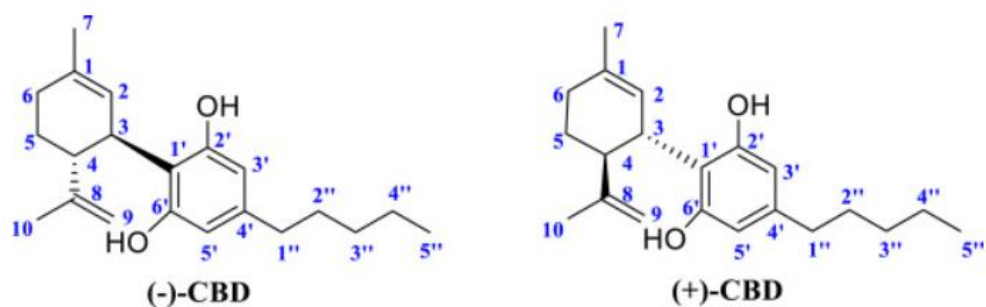
E' stato studiato l'effetto del THC sulla qualità del sonno, poiché dopo il suo utilizzo è stato spesso segnalato un aumento della sonnolenza; questa molecola a basso dosaggio migliora la qualità del sonno soggettiva, che viene misurata dall'indice di gravità dell'insonnia tramite un questionario validato clinicamente, mentre THC ad alto dosaggio sembra indurre l'effetto opposto ovvero l'insonnia (Belendiuk, Babson, Vandrey, & Bonn-Miller, 2015). L'uso cronico di cannabis è associato a una rapida tolleranza alle sue proprietà che inducono e migliorano il sonno e rappresenta una delle ragioni principali per l'interruzione e la successiva ricaduta all'uso di cannabis (Kuhathasan, et al., 2019). In particolare, la cessazione improvvisa dell'uso di cannabis tra i consumatori pesanti compromette il sonno, può sabotare i tentativi di interromperne l'uso e aumenta il rischio di ricadute e

comportamenti emotivi come irritabilità e anedonia (Monti & Pandi-Perumal, 2022).

Pertanto, il THC può inizialmente ridurre la latenza del sonno, ma potrebbe compromettere la qualità del sonno a lungo termine, a seconda dell'individuo (Nephi, 2023).

### 1.3.2 CBD

Il Cannabidiolo (CBD) deve la sua scoperta ad Adams, che per primo lo identificò isolandolo dal tetraidrocannabidiolo nel 1940 (Adams, Hunt, & Clark, 1940), anche se le più grandi delucidazioni sulla sua struttura si attribuiscono sempre a Mechoulam, che portò luce sulle dubbiose strutture identificate precedentemente da Adams, attraverso un'analisi stereochimica del cannabidiolo contenuto nell'hashish (Mechoulam & Shvo, 1963). A completare il lungo processo di scoperta di questa molecola fu Jones, il quale identificò due stereoisomeri del composto stesso (Figura 8): la principale differenza tra queste due configurazioni è la stereochimica della connessione tra la frazione resorcinolica e il nucleo terpenico. L'anello aromatico e l'anello terpenico sono quasi perpendicolari tra loro. (-) CBD esiste nella pianta naturale di cannabis, mentre (+) CBD può essere ottenuto solo per sintesi organica (Li, et al., 2020).



**FIGURA 8.** *Isomerie ottiche del CBD* (Li, et al., 2020)

Il CBD, come il THC, modula l'attività di diversi GPCR: gli studi sulla struttura terziaria e sulla segnalazione di CB-1 suggeriscono che il CBD è un modulatore



allosterico negativo di CB-1 attuando quindi un cambiamento nella struttura tridimensionale del sito di legame ortosterico e nelle potenze di THC e 2-AG (Nephi, 2023).

Il CBD riduce l'efficacia e la potenza sia di 2-AG che di THC attivando la segnalazione CB-1 nei neuroni in coltura cellulare e inibisce la plasticità sinaptica mediata dagli eCB senza influenzare la trasmissione eccitatoria (Nephi, 2023).

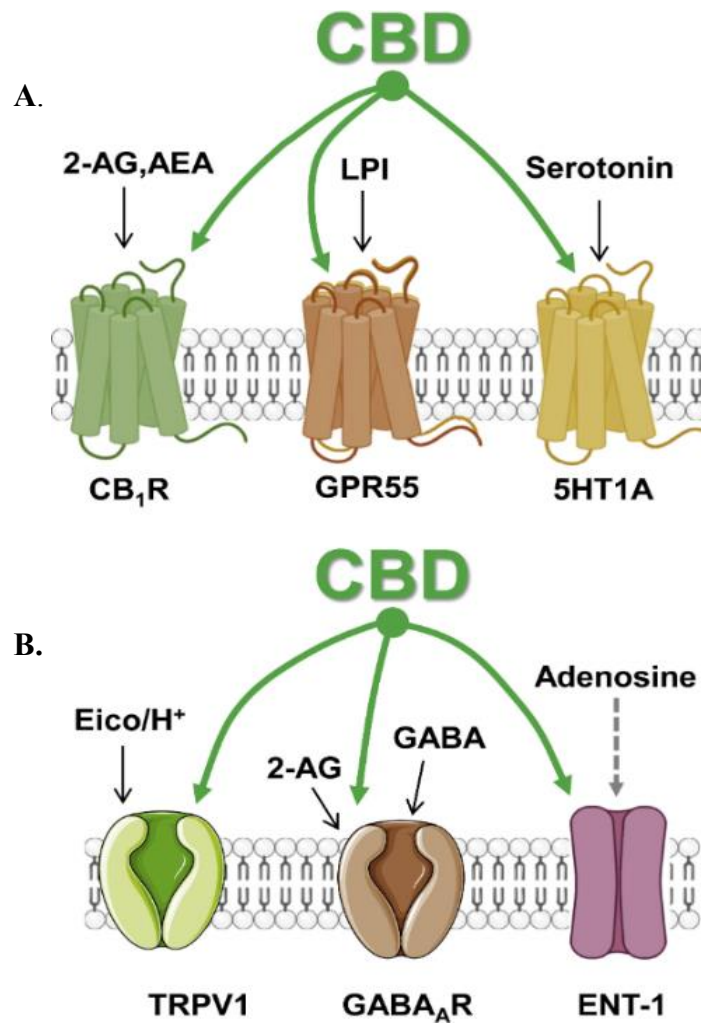
Il CBD è stato considerato non psicotropo perché, negli esseri umani, il consumo orale di questo fino a 300 mg e l'iniezione endovenosa di CBD fino a 30 mg sono entrambi percepiti come inattivi (Hollister L. , 1973), anche se diversi studi hanno dimostrato che il CBD a basse e alte dosi influenza i comportamenti umani (Nephi, 2023). Ad esempio, il CBD inalato migliora la memoria episodica verbale in giovani partecipanti sani (Hotz, Fehlmann, Papassotiropoulos, de Quervain, & Schickanz, 2021). Nonostante ciò, diversi studi sui roditori sottolineano che il CBD influenza le funzioni cerebrali chiave, compreso il comportamento motorio e il riconsolidamento della memoria, e sottolinea la sua psicoattività a basse dosi (Nephi, 2023).

Il CBD, inoltre, si è dimostrato un efficiente composto in diversi settori terapeutici:

- *Effetto anticonvulsione*: attraverso uno studio è stato dimostrato che la somministrazione di CBD riduce significativamente le convulsioni in pazienti adolescenti con sindrome di Dravet (Devinsky, et al., 2017). Si è visto inoltre che il metabolismo del CBD concorre con il metabolismo del Clobazam, una benzodiazepina, dimostrando che l'utilizzo combinato di questi due composti rappresentano un approccio promettente per controllare le convulsioni riducendo al contempo gli effetti collaterali legati al Clobazam (Nephi, 2023).
- *Miglioramento qualità del sonno e riduzione dell'ansia*: il trattamento con CBD potrebbe aiutare con ansia e sonno, ma è necessaria un'ottimizzazione significativa oltre all'aggiustamento della dose (Nephi, 2023). Sembra infatti che una dose bassa di CBD possa rappresentare un approccio promettente, come suggerito da casi clinici di un singolo paziente e da un

piccolo studio retrospettivo con CBD (18-25 mg, orale, cronico) che ha riportato una riduzione dell'ansia sostenuta e un miglioramento del sonno (Shannon, Lewis, & Hughes, 2019)

- *Proprietà analgesiche*: il CBD sembra avere proprietà analgesiche, almeno se usato ad alte dosi. Negli esseri umani, il CBD (300 mg/orale/al giorno) previene la neuropatia periferica acuta e transitoria indotta dalla chemioterapia (Nielsen, et al., 2022). Diversi esperimenti sui ratti hanno poi evidenziato come il CBD attenui significativamente il dolore coinvolgendo i recettori CB-1 e TRPV1 ed agendo su diversi bersagli proteici, come riportato nelle Figura 9 sottostante (Nephi, 2023).



**FIGURA 9.** Bersagli molecolari del CBD (Nephi, 2023)

- A. Il CBD è un modulatore allosterico negativo di CB 1 che viene attivato endogenamente da 2-AG e AEA, un antagonista di GPR55 che viene attivato endogenamente dal lisofosfatidilinositolo (LPI) e attiva 5HT1A che viene attivato endogenamente dalla serotonina.
- B. Il CBD è un agonista di TRPV1 che viene attivato dagli eicosanoidi (Eico), un modulatore allosterico positivo di GABA A R che viene attivato da GABA e modulato endogenamente allostericamente da 2-AG, e un bloccante di ENT -1 che trasportano l'adenosina.

Nuove evidenze scientifiche hanno riconosciuto il CBD come potenziale farmaco per altre patologie quali il disturbo dello spettro autistico (Nephi, 2023). Questo è caratterizzato da persistenti deficit nella comunicazione sociale, interessi o attività limitati e ripetitivi e spesso disabilità intellettive.

Il CBD (4–7 mg/kg/giorno per 6–9 mesi) è associato a un certo livello di miglioramento del deficit di attenzione, iperattività, deficit di comunicazione, deficit di interazione sociale e deficit cognitivi, nonché del sonno, un disturbo prevalente accessorio di questa sindrome (Pretzsch, et al., 2019). Un esempio significativo fornito dagli studi preclinici è che anche la bioattività del CBD è spesso bifasica, producendo una serie di cambiamenti comportamentali a basse dosi ed esibendo una bioattività nettamente diversa a dosi elevate (Nephi, 2023). Nello specifico, in esperimenti condotti su topi, basse dosi di CBD (5-20 mg/kg) migliorano il deficit di interazione sociale di tipo autistico, mentre dosi più elevate (100 mg/kg) sembrano ridurre le convulsioni di natura epilettica.

È interessante notare che il CBD non produce alcun danno evidente come agente singolo e quindi presenta un indice terapeutico più ampio rispetto al THC (anche a dosi relativamente elevate) (Nephi, 2023). Ad esempio, i recenti test sull'efficacia terapeutica del CBD in numerosi studi clinici sull'uomo hanno riportato solo effetti collaterali lievi e transitori in alcuni pazienti (sonnolenza, diminuzione dell'appetito, diarrea e affaticamento) (Devinsky, et al., 2016).



## CAPITOLO 2

Nonostante il grande interesse della sanità pubblica per l'utilizzo di sostanze tra gli atleti, sono pochi e contrastanti i lavori che hanno effettivamente affrontato l'argomento dell'uso illecito di droghe in relazione alla pratica sportiva (Lorente, Peretti-Watel, & Grelot, 2005). A prova di ciò, una recente metanalisi di 11 studi che rappresentano oltre 46.000 atleti di varia età e abilità suggerisce che circa il 23% ha utilizzato qualche forma di cannabis tra la fine del 2018 e il 2019, anche se questo dato può essere sottostimato (Docter, et al., 2020).

Sebbene le opinioni riguardanti l'efficacia della cannabis (e dei suoi prodotti costituenti) nell'influenzare in modo significativo le prestazioni sportive rimangono incoerenti, sembrerebbero invece essere certe le perturbazioni che la cannabis indurrebbe a livello cardiovascolare, respiratorio e cognitivo (Huestis, Mazzone, & Rabin, 2011).

Alla luce di quanto analizzato nella sezione precedente, questo capitolo si focalizzerà sullo studio degli effetti dei cannabinoidi in relazione all'attività sportiva, tenendo conto degli effetti di queste sostanze sui sistemi fisiologici cardine dell'esercizio fisico. Inoltre, date le notevoli differenze negli effetti psicologici e fisiologici del THC e del CBD, nonché le potenziali indicazioni per l'uso nel contesto sportivo, il CBD verrà trattato separatamente da cannabis e THC.

## **2.1 Cannabis, THC e prestazioni atletiche**

Il tema del consumo di cannabis e gli effetti specifici del THC sulle prestazioni fisiche è sempre stato motivo di controversia tra i ricercatori. La cannabis può alterare la percezione del rischio, portando potenzialmente a un processo decisionale inadeguato e/o a un rischio per l'atleta e il suo entourage (Huestis, Mazzoni, & Rabin, 2011). Con influenze negative sulla coordinazione, sul movimento e sulla stima del tempo, la cannabis può compromettere le abilità tecniche essenziali che possono anche aumentare la probabilità di incidenti e lesioni, in particolare quando si maneggiano attrezzature o quando sono coinvolte velocità elevate (Huestis, Mazzoni, & Rabin, 2011). La cannabis viene spesso descritta come una sostanza che ha effetti dannosi sulle prestazioni sportive, infatti, diminuirebbe la coordinazione, distorcerebbe la percezione spaziale e altererebbe la percezione e la consapevolezza del passare del tempo (Mathew, Wilson, Turkington, & Coleman, 1998).

A sostegno di ciò vi sono diversi studi, ad esempio:

- Steadward e Singh con il loro studio hanno scoperto che il fumo di cannabis non aumenterebbe la capacità vitale o la forza di presa (Steadward & Singh, 1975).
- Renaud e Cormier hanno riscontrato che la prestazione massima dell'esercizio in 12 ciclisti si riduceva dopo aver fumato una sigaretta con THC 1,7% (Renaud & Cormier, 1986). Tuttavia, in questo studio la vasodilatazione e la broncodilatazione erano aumentate, suggerendo che la cannabis potrebbe anche migliorare l'ossigenazione dei tessuti (Huestis, Mazzoni, & Rabin, 2011).

Infatti, nonostante le evidenze analizzate poc'anzi, la cannabis sembrerebbe avere il potenziale per migliorare le prestazioni sportive: Martinez ha suggerito che il fumo di cannabis ridurrebbe l'ansia, consentendo agli atleti di migliorare le prestazioni sotto pressione e di alleviare lo stress sperimentato prima e durante la competizione (Huestis, Mazzoni, & Rabin, 2011). Inoltre, i cannabinoidi svolgono un ruolo importante nell'estinzione dei ricordi di paura interferendo con i comportamenti avversivi appresi, quindi, gli atleti che hanno vissuto eventi

traumatici nella loro carriera sportiva potrebbero beneficiare di tale effetto (Lutz, 2007). Gli atleti sotto l'influenza della cannabis riferirebbero che i loro pensieri fluiscono più facilmente, migliorando la creatività e il processo decisionale; altri sosterrrebbero che la cannabis migliori la concentrazione e riduca il dolore. Inoltre, diversi operatori sanitari hanno incontrato atleti, tra cui ginnasti, tuffatori, giocatori di football e giocatori di basket che affermano che fumare cannabis prima di giocare li aiuti a concentrarsi meglio. Quindi, sebbene non ci siano prove di miglioramenti nelle prestazioni fisiche, è stato ipotizzato che le alterazioni a livello cognitivo e affettivo influenzino le prestazioni a causa delle sensazioni euforiche dopo l'uso, che possono avere effetti di riduzione dello stress e dell'ansia in un contesto competitivo (Huestis, Mazzoni, & Rabin, 2011).

Le interpretazioni di queste evidenze scientifiche hanno portato a conclusioni molto diverse e contrastanti, con studi e ricerche che dimostravano che la cannabis: non porterebbe nessun beneficio (Ware, Jensen, Barrette, Verneq, & Derman, 2018), potrebbe avere un effetto ergogenico (Huestis, Mazzoni, & Rabin, 2011), avrebbe prevalentemente effetti ergolitici (Docter, et al., 2020).

È quindi possibile comprendere come la letteratura si ponga in contrasto con sé stessa, non arrivando a definire un'idea certa riguardo al tema trattato.

Secondo una revisione della letteratura condotta da Burr e colleghi nel 2021, sono stati identificati circa una decina di studi che analizzano gli effetti della cannabis e del THC sulle prestazioni: 4 di questi studi riguardano le capacità fisiche dei consumatori di cannabis a lungo termine (cronici) rispetto ai controlli che non ne fanno uso, mentre 6 prevedono la somministrazione di cannabis o THC ai partecipanti prima dell'esercizio (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). Di questi studi sperimentali, il 50% è stato eseguito su persone con malattia coronarica identificata o malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

Qui di seguito vengono analizzati alcuni di questi studi per chiarire il tema di questo elaborato.

### 2.1.1 Consumatori cronici di cannabis

Anche se a livello superficiale, è utile capire se gli individui che usano abitualmente cannabis differiscono nella loro capacità di svolgere esercizio fisico rispetto a quelli che non lo fanno, tali indagini possono infatti far luce sulla possibilità di effetti persistenti sulle prestazioni sportive, dati dall'utilizzo di cannabis a lungo termine (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). Un punto forte degli studi che trattano l'attività fisica dei consumatori cronici di cannabis è il fatto che, al confronto tra soggetti dei test e gruppo di controllo, non sono state riportate differenze nella capacità aerobica ( $VO_{2max}$ ), come dimostrato dallo studio di Wade e colleghi (Wade, Gilbert, Swartz, & Lisdahl, 2019). Qui di seguito si riportano in Tabella 2 i risultati del massimo consumo di ossigeno ottenuti in una delle sessioni di tale studio, dove sono stati confrontati i dati tra gruppo di controllo ( $n=45$ ) e gruppo di consumatori cronici di cannabis ( $n=38$ ) (Wade, Gilbert, Swartz, & Lisdahl, 2019). I partecipanti sono stati considerati consumatori di cannabis cronici se avevano fumato più di 52 volte nell'ultimo anno, in quanto ciò rappresenta il consumo medio settimanale, che generalmente è considerato comportare rischi (Casajuana, et al., 2016).

	<b>Gruppo di controllo</b>	<b>Consumatori di cannabis</b>
<i>Picco massimo <math>VO_{2max}</math></i>	41,52 (10,65)	43,98 (9,05)
<i>(ml/kg*min)</i>	20,80 – 62,90	25,80 – 62,89

**TABELLA 2.** Valori  $VO_{2max}$  dello studio di Wade e colleghi (Wade, Gilbert, Swartz, & Lisdahl, 2019).

I valori nella prima riga rappresentano media e deviazione standard, mentre i valori nella seconda riga rappresentano rispettivamente valori minimi e massimi dei due gruppi.



È doveroso puntualizzare che lo studio di Wade e colleghi è composto da altre sessioni di studio, non riguardanti il VO<sub>2</sub>max e non riportate nel presente elaborato.

Uno studio sperimentale più specifico è stato condotto da Lisano e colleghi, il loro scopo era analizzare l'influenza dell'uso cronico di marijuana sulle prestazioni e sulla salute degli individui fisicamente attivi, considerando parametri come la funzione polmonare, la forma fisica aerobica e anaerobica, la forza, il testosterone sierico e il cortisolo, ipotizzando che le prestazioni atletiche e la salute del gruppo di consumatori fossero inferiori al gruppo di controllo (Lisano, et al., 2019).

I soggetti partecipanti erano maschi (n=24) reclutati in un campus universitario in Colorado, divisi in gruppo di controllo (C=12) e in gruppo di consumatori di marijuana (M=12); per poter partecipare allo studio i partecipanti dovevano essere fisicamente attivi: lo stato di attività fisica si basava sulle linee guida dell'American College of Sports Medicine per l'attività fisica definita come almeno 150 minuti di intensità moderata o 75 minuti di esercizio ad intensità vigorosa a settimana (Lisano, et al., 2019). Per quanto riguarda i soggetti del gruppo M, venivano considerati come tali se avevano consumato prodotti a base di marijuana almeno una volta alla settimana negli ultimi sei mesi.

Lo studio si divideva in quattro sedute, caratterizzate da procedure e test differenti:

- *Prima seduta*: i partecipanti allo studio hanno completato un modulo di anamnesi e dei questionari che valutavano il livello di attività fisica e raccoglievano informazioni sulle loro abitudini di utilizzo della marijuana, concludendo con una raccolta di campioni di sangue (Lisano, et al., 2019).
- *Seconda seduta*: i partecipanti hanno presentato un campione di urine per l'analisi e successivamente sono stati sottoposti a una valutazione della composizione corporea mediante plicometria (Lisano, et al., 2019). I soggetti sono stati infine sottoposti a 3 tipologie di misure: la prima riguardava la funzione e capacità polmonare, testata tramite spirometro; la seconda riguardante il VO<sub>2</sub>max ricavato a seguito di un test incrementale al tapis roulant e infine la terza consisteva nella misurazione del lattato ematico negli ultimi secondi prima dell'incremento di carico durante

l'esecuzione e nell'immediato post-esercizio tramite lattacidometro (Lisano, et al., 2019).

- *Terza seduta*: in questa sessione di studio è stata valutata la forza della presa utilizzando un dinamometro a impugnatura ed è stata misurata la potenza anaerobica attraverso test al cicloergometro (Lisano, et al., 2019) rispettando il protocollo del Wingate test (Beneke, Pollmann, Bleif, Leithauser, & Hutler, 2002)
- *Quarta seduta*: nell'ultima giornata di analisi è stata valutata la forza degli arti inferiori alle articolazioni anca, ginocchio e caviglia, le quali sono state testate, a una a una, con un movimento di flessione-estensione per ogni soggetto (solo la gamba dominante), attraverso l'utilizzo di un dinamometro isocinetico. La seduta si è poi conclusa con un test sulla stabilità e resistenza del core (Lisano, et al., 2019).

I risultati delle sedute dell'esperimento vengono estrapolati e riportati qui di seguito in Tabella 3, Tabella 4, Figura 10 e Tabella 5.

	<b>Soggetti totali (n=24)</b>	<b>Gruppo M (n=12)</b>	<b>Gruppo C (n=12)</b>
<i>VO2 assoluto (l/min)</i>	4.22 ± 0.86	4.21 ± 0.97	4.24 ± 0.77
<i>VO2 relativo (ml/kg*min)</i>	52.12 ± 7.21	51.08 ± 8.88	53.16 ± 5.26
<i>VO2 relativo alla soglia aerobica</i>	36.03 ± 7.22	36.20 ± 9.99	35.87 ± 3.67
<i>VO2 relativo a OBLA</i>	42.10 ± 8.46	40.64 ± 10.90	43.43 ± 5.59
<i>FEV1 (litri)</i>	4.39 ± 0.76	4.34 ± 0.49	4.43 ± 0.98

**TABELLA 3.** *Valori di lattato, consumo di ossigeno e capacità respiratoria analizzati nella Seconda seduta (Lisano, et al., 2019).*

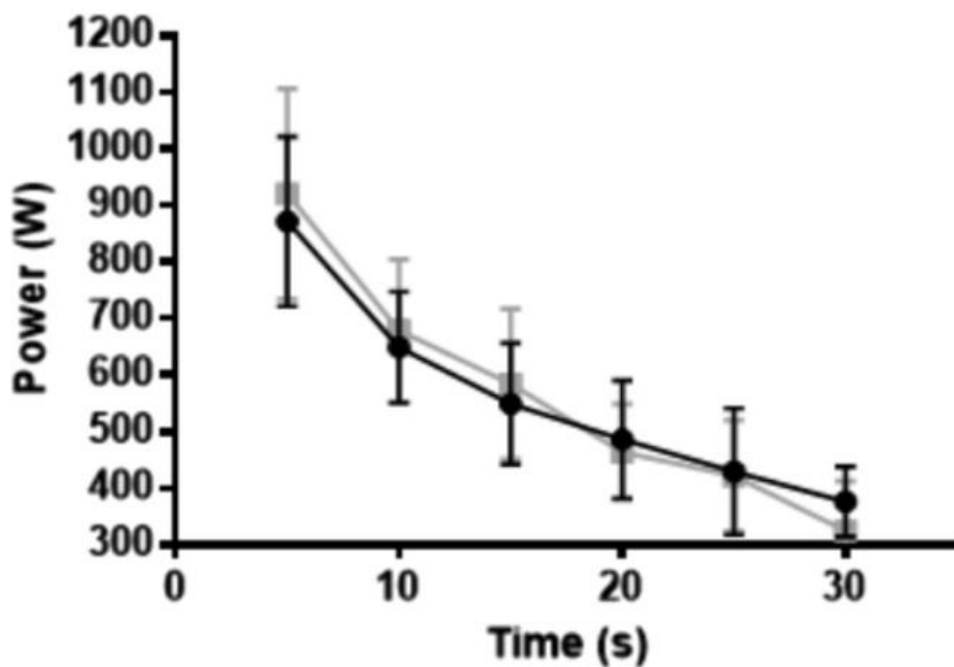
I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard totali e per ogni gruppo di ricerca. Per quanto riguarda le misurazioni del lattato, sono state tabulate in relazione al corrispondente valore di consumo di ossigeno in prima soglia (riga 3) e nel punto in cui il lattato inizia ad accumularsi nel sangue a ritmo accelerato (OBLA, riga 4).

	<b>Soggetti totali (n=24)</b>	<b>Gruppo M (n=12)</b>	<b>Gruppo C (n=12)</b>
<i>Potenza di picco (Watt)</i>	896.03 ± 167.12	920.55 ± 185.83	871.52 ± 150.17
<i>Potenza minima (Watt)</i>	344.07 ± 79.28	324.70 ± 89.52	363.43 ± 65.66
<i>Capacità anaerobica (KJ)</i>	16.89 ± 2.66	16.97 ± 3.02	16.81 ± 2.39
<i>Potenza relativa (W/kg)</i>	11.10 ± 0.94	11.17 ± 0.56	11.03 ± 1.24
<i>Potenza anaerobica media (Watt)</i>	563.05 ± 88.74	565.66 ± 100.55	560.43 ± 79.62
<i>Fatica anaerobica percepita (%)</i>	60.88 ± 9.85	64.39 ± 8.89	57.38 ± 10.02

**TABELLA 4.** *Valori delle misurazioni della potenza anaerobica* (Lisano, et al., 2019).

I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard totali e per ogni gruppo di ricerca.

Con fatica anaerobica percepita si intende la diminuzione percentuale tra potenza massima e potenza minima del soggetto.



**FIGURA 10.** *Potenza media erogata durante la valutazione attraverso Wingate test eseguita nella Terza sessione di studio* (Lisano, et al., 2019)

	<b>Soggetti totali (n=22)</b>	<b>Gruppo M (n=10)</b>	<b>Gruppo C (n=12)</b>
<i>Estensione della schiena (secondi)</i>	95.31 ± 38.72	77.50 ± 20.86	110.17 ± 44.47
<i>Flessione del tronco (secondi)</i>	262.10 ± 199.33	197.70 ± 180.43	315.75 ± 205.67
<i>Side plank destra (secondi)</i>	97.55 ± 36.54	84.60 ± 10.94	108.33 ± 46.61
<i>Side plank sinistra (secondi)</i>	100.23 ± 28.62	92.3 ± 15.18	106.83 ± 35.64
<i>Handgrip (KgF)</i>	97.40 ± 13.71	102.33 ± 12.31	92.48 ± 13.73
<i>Torque relativo flessione d'anca (Nm)</i>	1.40 ± 0.65	1.37 ± 0.94	1.43 ± 0.29
<i>Torque relativo estensione d'anca (Nm)</i>	1.42 ± 0.68	1.51 ± 0.88	1.36 ± 0.48
<i>Torque relativo flessione ginocchio (Nm)</i>	1.82 ± 1.24	1.67 ± 1.03	1.94 ± 1.42
<i>Torque relativo estensione ginocchio (Nm)</i>	3.80 ± 2.15	3.46 ± 1.58	4.09 ± 2.57
<i>Torque relativo plantaflessione (Nm)</i>	0.66 ± 0.34	0.61 ± 0.31	0.70 ± 0.37
<i>Torque relativo dorsiflessione (Nm)</i>	0.40 ± 0.07	0.43 ± 0.07	0.38 ± 0.07

**TABELLA 5.** *Valori delle misurazioni dei test di forza e resistenza muscolare effettuati in Terza e Quarta seduta* (Lisano, et al., 2019).

I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard totali e per ogni gruppo di ricerca. Il gruppo M è composto solo da 10 soggetti a causa del “drop out” di 2 soggetti, impossibilitati a presenziare alla *Quarta seduta*.

Considerando questi risultati, Lisano e colleghi hanno fatto luce su come l’uso cronico di marijuana influisce sulla funzione polmonare, sulle prestazioni cardiovascolari, sulla produzione di energia anaerobica, sulla forza isometrica e sulla resistenza muscolare (Lisano, et al., 2019).

In questo studio non è stata rilevata alcuna differenza nel FEV1 tra gruppo C e gruppo M, suggerendo che l'uso cronico di marijuana non ha alcun effetto sulla funzione polmonare in relazione al FEV1 (Lisano, et al., 2019). Va specificato che, a differenza degli studi precedenti come quello condotto da Aldington e colleghi (Aldington, et al., 2007), questo lavoro ha tenuto conto dei differenti metodi di consumo di marijuana dei soggetti: questi hanno infatti stabilito una relazione negativa tra l’uso di marijuana e la funzione polmonare, considerando però solo il classico spinello come metodica di assunzione della cannabis, senza contare vie alternative come quella gastrointestinale. Da qui si dedurrebbe, quindi, come non sia l'uso cronico di marijuana in sé ad influenzare FEV1, ma la via di assunzione della stessa.

Per quanto riguarda il VO2max, i risultati di questo studio non hanno rivelato differenze significative rispetto alla funzione cardiovascolare o alle prestazioni tra gruppo C e gruppo M, riscontrando valori simili nel massimo consumo di ossigeno, quindi, in assenza di risultati statisticamente significativi è possibile che l’uso cronico di marijuana non sia correlato al deterioramento della prestazione cardiovascolare.

Non sono state inoltre rilevate differenze significative rispetto alla potenza di picco, alla potenza minima, alla potenza media o alla potenza relativa tra gruppo M e gruppo C, tuttavia, il gruppo C riscontrava una maggiore diminuzione percentuale

(significativa) della potenza erogata tra inizio e fine test, espressa come fatica anaerobica percepita durante il protocollo Wingate (Lisano, et al., 2019).

I possibili meccanismi di questa fatica non sono evidenti e possono essere associati a una ridotta attività del sistema nervoso centrale o a un fenomeno fisiologico a livello muscolare: l'attivazione della proteina recettore dei cannabinoidi, legata alla membrana sul muscolo scheletrico, diminuisce la sensibilità al calcio dell'apparato contrattile e rende le fibre muscolari scheletriche più suscettibili all'affaticamento (Oláh, et al., 2016). Tale affermazione supporterebbe quindi i risultati del test di Lisano e colleghi.

Infine, le misure di forza e resistenza muscolare ricavate dalla *Terza* e dalla *Quarta seduta* non hanno riportato nessuna differenza significativa (Lisano, et al., 2019).

Come rilevato precedentemente, lo studio di Lisano e colleghi ha raccolto anche valori e parametri fisiologici di testosterone, cortisolo e proteine C reattive (CRP, proteine dell'inflammation) attraverso le analisi del sangue (Lisano, et al., 2019). Qui di seguito estrapoliamo i valori riscontrati in Tabella 6.

	<b>Soggetti totali (n=21)</b>	<b>Gruppo M (n=10)</b>	<b>Gruppo C (n=11)</b>
<i>Testosterone (ng/ml)</i>	7.85 ± 4,84	7.13 ± 2.59	8.49 ± 6.32
<i>Cortisolo (µg/dl)</i>	25.24 ± 11.48	23.23 ± 4.45	27.05 ± 15.44
<i>CRP (mg/l)</i>	1.27 ± 2.17	1.76 ± 2.81	0.86 ± 1.49
<i>Rapporto testosterone/cortisolo (%)</i>	30.84 ± 13.81	32.19 ± 15.05	29.64 ± 13.28

**TABELLA 6.** Valori dei biomarcatori di infiammazione e stress ricavati dalle analisi del sangue (Lisano, et al., 2019)

I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard totali e per ogni gruppo di ricerca. L'analisi dei biomarcatori non è stata eseguita su tre soggetti, due del gruppo M e uno del gruppo C.

I risultati di questo studio hanno suggerito che l'uso cronico di marijuana sarebbe correlato ad un aumento dell'infiammazione nel corpo (Lisano, et al., 2019).

Un potenziale meccanismo emergente modulato dal THC sembrerebbe essere la possibilità di alterare lo stato d'infiammazione: uno studio precedente ha scoperto che la somministrazione acuta di THC, sia a frequenti consumatori che non consumatori, ha causato un aumento dose-dipendente dei livelli di cortisolo attraverso l'azione sull'asse ipotalamo-ipofisi, diminuendo la risposta infiammatoria acuta (Ranganathan, et al., 2009).

Inoltre, è stato dimostrato che elevate concentrazioni di cortisolo diminuiscono il numero di cellule T-helper, linfociti responsabili della risposta infiammatoria umana, interrompendo quindi la funzione immunitaria (Ivanova, et al., 2007). Le concentrazioni circolanti di PCR, generalmente accettate come marcatore globale di infiammazione, erano in media di 1,76 mg/l e collocavano il gruppo M nella categoria a rischio moderato per le malattie cardiovascolari rispetto alla media della categoria a basso rischio di 0,86 mg/l nel gruppo C (Ridker, 2003).

Queste informazioni suggeriscono che gli individui che usano marijuana regolarmente potrebbero non sperimentare l'intera gamma dei benefici antinfiammatori associati all'esercizio fisico regolare e potrebbero esporre i maschi fisicamente attivi che usano cronicamente marijuana a un rischio più elevato di malattie cardiovascolari (Lisano, et al., 2019).

In conclusione, attualmente vi sono poche prove che suggeriscano che l'uso cronico di cannabis effettuato in isolamento dall'allenamento o dalla competizione eserciti un grande effetto su qualsiasi misura della prestazione fisica nei partecipanti attivi (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).



### **2.1.2 Malati cardiovascolari**

L'esercizio fisico è uno strumento comunemente utilizzato per l'identificazione di segni e sintomi di malattie cardiovascolari (CVD) (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). Sebbene gli studi che esaminano lo stress cardiovascolare dell'esercizio fisico combinato con l'uso di cannabis in persone con identificate CVD offrano informazioni sulla capacità di eseguire lavoro aerobico, la loro diffusa accettazione come prova concreta degli effetti della cannabis o del THC sulle prestazioni generali o di alto livello è probabilmente fuori luogo.

Vale la pena sottolineare che questi studi non sono mai stati progettati per affrontare specificamente queste domande: questo fatto sembra essere comunemente trascurato in un contesto interpretativo e applicabile allo sport.

Il primo studio sulla cannabis e sull'esercizio fisico è stato condotto in pazienti (n=10) con malattia coronarica con l'insorgenza di angina come endpoint principale (Aronow & Cassidy, 1974). Confrontando la capacità di esercizio dopo aver fumato cannabis o una sigaretta placebo, entrambi i gruppi dimostrano una diminuzione del tempo sotto sforzo fino all'esaurimento: questo effetto è stato maggiore nei consumatori di cannabis, probabilmente a causa di un aumento della domanda di ossigeno del miocardio (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

Successivamente, lo stesso gruppo di ricerca ha svolto uno studio pressoché simile, utilizzando pazienti con malattie e uno stimolo all'esercizio fisico simili, con dosaggi di THC altrettanto bassi, confermando i risultati dell'esperimento dell'anno precedente (Aronow & Cassidy, 1975).

Questi 2 studi, seppur datati e non specificatamente condotti allo scopo dell'analisi dell'attività motoria e sportiva, vengono considerati una prova importante dell'effetto ergolitico della cannabis e del THC, assunti mediante inalazione in acuto prima dell'esercizio (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

### 2.1.3 Soggetti in salute

Analizzando la letteratura, uno dei primi lavori a trattare della relazione tra consumo di cannabis e THC acuto in soggetti sani e prestazione fisica è lo studio di Steadward e Singh, precedentemente citato. Lo studio prevedeva la partecipazione di soggetti sani (n=20) e aveva come obiettivo l'esplorazione degli effetti della cannabis sulle risposte cardiorespiratorie all'esercizio, sulla capacità di lavoro fisico e sulla forza (Steadward & Singh, 1975).

A ogni soggetto è stato richiesto di fumare 1.4 grammi di marijuana contenete 18.2 mg di THC e 1.4 grammi di placebo: la cannabis era della varietà *messicana* e conteneva 1.3% di THC, mentre il placebo era costituito dalla stessa tipologia di pianta, ma era stata privata chimicamente del THC. I soggetti sono stati testati in 3 sedute diverse, a distanza di tre giorni da ogni test:

- La *Prima seduta* si è svolta senza l'assunzione di cannabis o placebo, costituendo un test di controllo.
- *Seconda e Terza seduta* si sono svolte invece con l'assunzione di placebo o cannabis.

I parametri presi in considerazione erano:

- *Frequenza cardiaca*, misurata attraverso elettrocardiogramma;
- *Pressione sistolica e diastolica*, misurati con sfigmomanometro e stetoscopio;
- *Forza* espressa dai soggetti nella presa (*hand-grip*), ricavata grazie ad un dinamometro;
- *Capacità vitale e volumi espiratori*, misurati tramite spirometro;
- Test *PWC170* al cicloergometro.

Di seguito vengono riportati in Tabella 7 i valori ricavati dallo studio di Steadward e Singh.

	<b>Test Controllo (n=18)</b>	<b>Test Placebo (n=18)</b>	<b>Test Cannabis (n=18)</b>
<i>Frequenza cardiaca a riposo (bpm)</i>	73.7 ± 2.43	78.1 ± 3.29	105.8 ± 3.54
<i>Pressione a riposo:</i>			
<i>Sistolica (mm/Hg)</i>	121.1 ± 2.93	122.2 ± 2.68	133.4 ± 3.13
<i>Diastolica (mm/Hg)</i>	77.4 ± 2.17	80.5 ± 2.01	92.3 ± 2.97
<i>Capacità vitale (litri)</i>	5.1 ± 0.17	5.1 ± 0.21	5.0 ± 0.18
<i>Volume espiratorio 0-25% (litri/sec)</i>	5.2 ± 0.39	5.7 ± 0.42	5.0 ± 0.38
<i>Volume espiratorio 25-75% (litri/sec)</i>	4.1 ± 0.28	4.2 ± 0.25	4.3 ± 0.28
<i>PWC170 (Kg/min)</i>	1172.2 ± 65.36	1099.2 ± 55.01	829.9 ± 50.26
<i>Forza handgrip (kg):</i>			
<i>Mano dominante (kg)</i>	53.3 ± 1.30	54.1 ± 1.10	52.2 ± 1.13
<i>Mano non dominante (kg)</i>	52.2 ± 1.16	51.0 ± 1.05	48.8 ± 0.83

**TABELLA 7.** Valori ricavati dai test condotti nello studio di Steadward e Sigh (Steadward & Singh, 1975).

I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard per ognuna delle tre test-sessions condotte nello studio.

I risultati dell'esperimento hanno riportato differenze significative in tre parametri:

- frequenza cardiaca;
- pressione arteriosa (sistolica e diastolica);
- capacità di lavoro submassimale al cicloergometro (test PWC170) (Steadward & Singh, 1975).

La diminuzione di quest'ultima era concomitante e inseparabile da un aumento della frequenza cardiaca submassimale nel gruppo cannabis (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). Nonostante questo studio condotto da Steadward e Singh sia prova di un effetto ergolitico della cannabis, viene comunemente ignorato il fatto che il test delle prestazioni fisiche, noto come PWC170, un test comunemente usato negli anni '70, è un test submassimale per il quale le prestazioni sono stimate sulla base dell'output di lavoro ad una determinata frequenza cardiaca, in questo caso, la capacità di lavoro fisico ad una frequenza cardiaca di 170 battiti al minuto (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

Sebbene le relazioni lineari tra frequenza cardiaca e consumo di ossigeno o potenza erogata rendano questa misura della capacità di lavoro aerobica utile in circostanze normali, questa poi non può più essere considerata accurata dopo la somministrazione di un farmaco che altera specificamente la variabile indipendente presa in considerazione, ovvero la frequenza cardiaca: quando la frequenza submassimale viene gonfiata artificialmente e la potenza viene misurata con una frequenza limitata, l'output di lavoro sarà necessariamente inferiore. Da qui deriva la conclusione del fatto che l'effetto tachicardico dato da consumo di cannabis non può essere considerato di per sé un effetto ergolitico (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

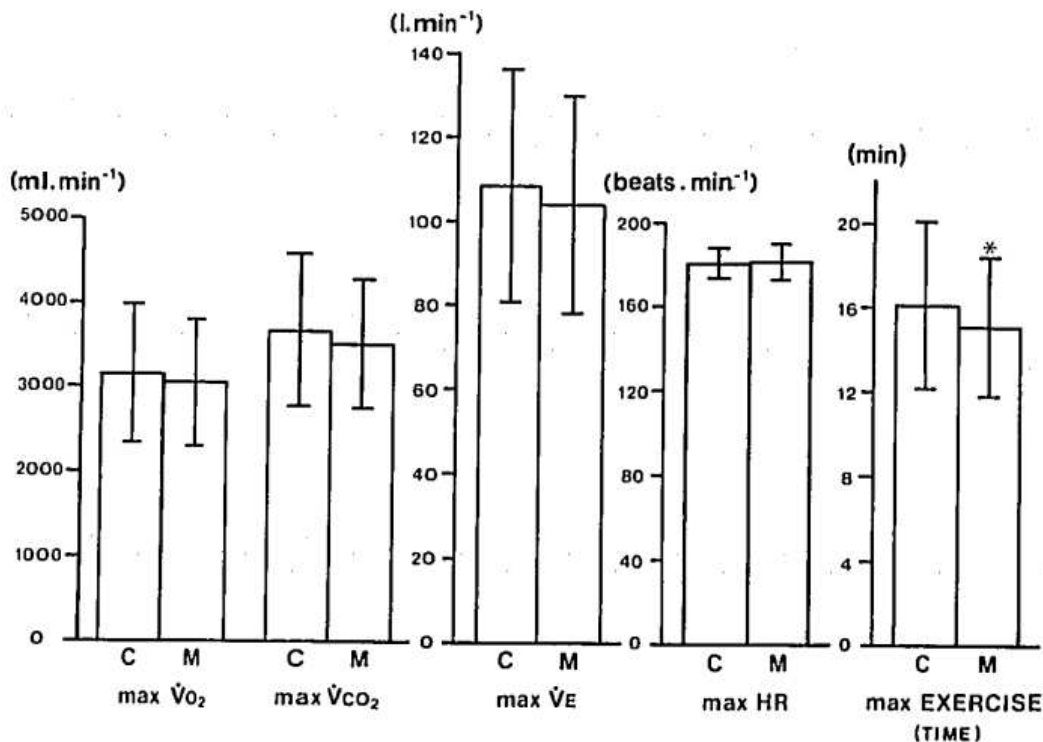
Un lavoro più specifico riguardo questa tema è senz'altro lo studio condotto da Renaud e Cormier, i quali hanno fatto eseguire a partecipanti sani un test incrementale massimale dopo aver somministrato della cannabis all'1.7% di THC, dosata 7 mg di cannabis per Kg di peso corporeo (Renaud & Cormier, 1986).

I partecipanti allo studio erano 12, senza nessuno storico di malattie cardiovascolari, respiratorie, psichiatriche o ortopediche ed a tutti sono stati condotti esami di

controllo per monitorare frequenza cardiaca, attraverso elettrocardiogramma, FEV1 e capacità vitale forzata (FVC) (Renaud & Cormier, 1986). Il test si è svolto su cicloergometro, con i soggetti che respiravano in un boccaglio collegato a un trasduttore digitale, che misurava le ventilazioni al minuto e a uno spettrometro che misurava ossigeno inspirato e anidride carbonica espirata (Renaud & Cormier, 1986). I parametri misurati erano quindi volume espiratorio, frequenza di respirazione, frequenza cardiaca,  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$  ed infine volume corrente (ottenuto dalla formula *volume espiratorio/frequenza respiratoria*).

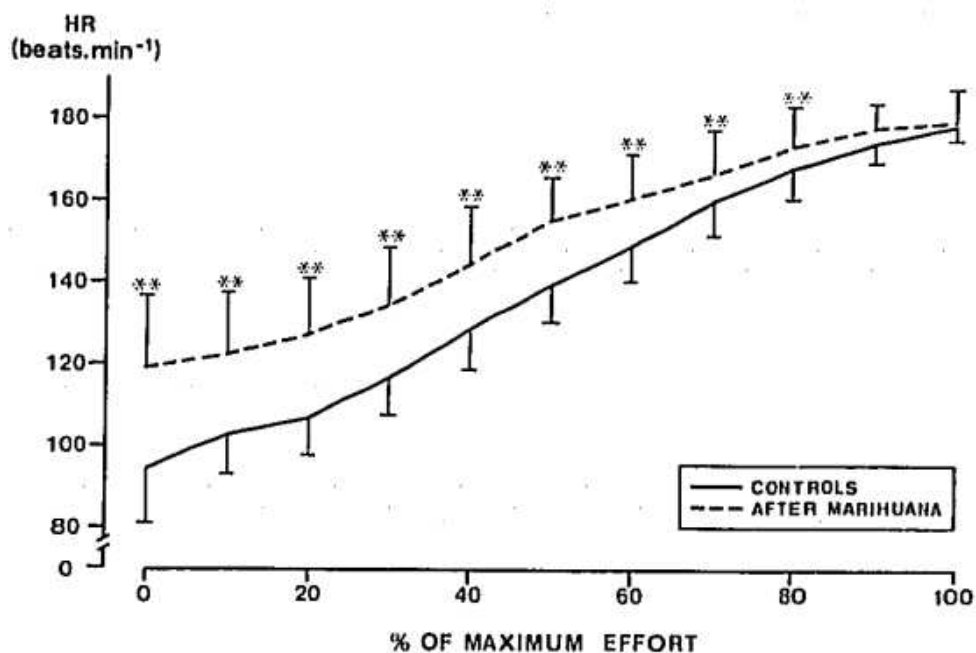
I soggetti sono stati studiati in due sedute diverse, dove in una di queste veniva consumata marijuana prima di eseguire il test al cicloergometro incrementale massimale; l'incremento di resistenza era di 16.35 Watt/min ed il soggetto pedalava fino all'esaurimento (Renaud & Cormier, 1986).

Qui di seguito si riportano i grafici dello studio in Figura 11, Figura 12, Figura 13 e Figura 14.



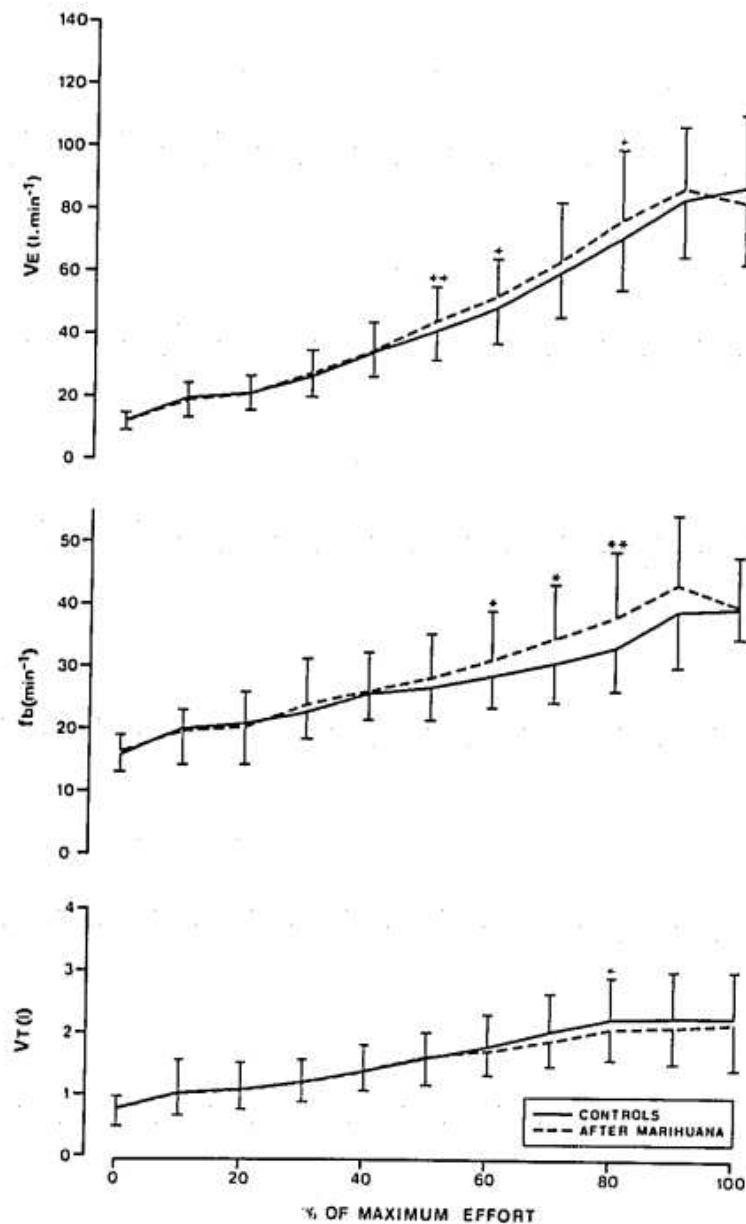
**FIGURA 11.** Valori massimi di  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ , volume espiratorio e frequenza cardiaca al termine del test (Renaud & Cormier, 1986)

I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard per ogni parametro misurato, l'ultima sezione del grafico analizza il tempo di svolgimento del test. Tutti i valori dei parametri analizzati sono stati divisi in: gruppo di controllo (C) e gruppo consumatori di cannabis (M).



**FIGURA 12.** Battiti al minuto raggiunti durante il test nel gruppo C e nel gruppo M (Renaud & Cormier, 1986).

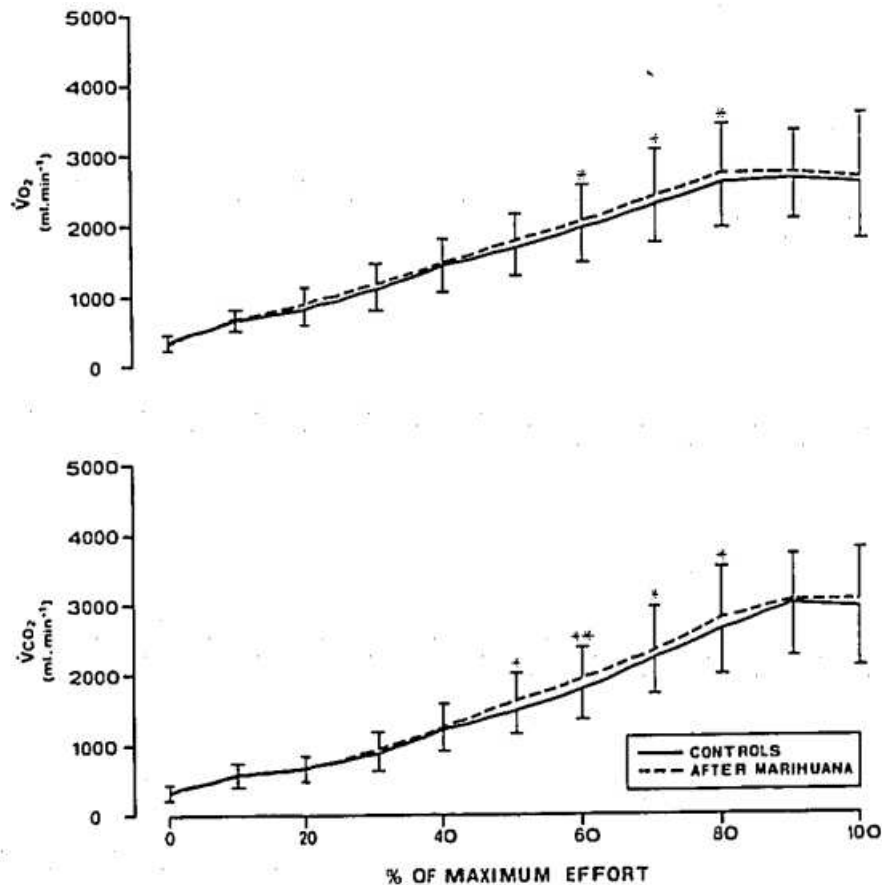
Nell'asse X è rappresentato in % lo sforzo massimo esercitato, misurato quando i soggetti compivano il test in condizione di controllo (C) e non dopo il consumo di marijuana (M). Dopo il consumo di cannabis, tutti i soggetti avevano raggiunto almeno l'80% dei loro valori di controllo, nove soggetti avevano raggiunto il 90% mentre cinque sono arrivati al 100%. I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard per ogni parametro.



**FIGURA 13.** *Rappresentazione dei valori di volume espiratorio (in alto), frequenza di respirazione (in mezzo) e volume corrente (in basso) (Renaud & Cormier, 1986).*

Nell'asse X è rappresentato in % lo sforzo massimo esercitato, misurato quando i soggetti compivano il test in condizione di controllo (C) e non dopo il consumo di marijuana (M).

I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard per ogni parametro.



**FIGURA 14.** Valori di  $\dot{V}O_2$  e  $\dot{V}CO_2$  raggiunti durante il test (Renaud & Cormier, 1986).

Nell'asse X è rappresentato in % lo sforzo massimo esercitato, misurato quando i soggetti compivano il test in condizione di controllo (C) e non dopo il consumo di marijuana (M). I valori riportati rappresentano media e deviazioni standard per ogni parametro.

Durante l'esercizio massimale, non sono state riscontrate differenze in frequenza cardiaca, volume espiratorio,  $\dot{V}O_2$  e  $\dot{V}CO_2$ ; suggerendo che, nonostante la risposta tachicardica submassimale, le risposte fisiologiche ai carichi di lavoro massimi non erano diverse dopo il consumo di cannabis (Renaud & Cormier, 1986).

L'esame di un lavoro submassimale attraverso quello di un test massimale mostra chiaramente una differenza decrescente tra i gruppi placebo (C) e cannabis (M) all'aumentare dell'intensità dell'esercizio: con carichi di lavoro superiori all'80%



dello sforzo massimale non esistevano differenze, mettendo in discussione le implicazioni del precedente lavoro submassimale condotto da Steadward e Singh per modellare gli effetti della prestazione, soprattutto perché il VO<sub>2</sub>max non viene influenzato (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

La scoperta più importante del lavoro di Renaud e Cormier è stata il fatto che fosse presente una differenza significativa nella durata dell'esercizio, con l'esposizione alla cannabis (gruppo M) che riduceva il tempo fino all'esaurimento: sebbene i dati supportino effettivamente questa scoperta, l'esame del protocollo del test da sforzo dimostra che questo risultato ( $16,1 \pm 4$  di M contro i  $15,1 \pm 3$  min di C) rappresenterebbe una differenza media di una singola fase di durata un minuto nell'intero test; quindi, non è chiaro se si trattasse davvero di una variabile lineare in scala.

Poiché questa è veramente l'unica indagine sulle prestazioni esaustive nei partecipanti sani, l'ambiguità metodologica e la discutibile validità pratica dei risultati sono indici del fatto che questo argomento dovrebbe essere ulteriormente indagato dalla comunità scientifica (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

## **2.2 Il caso CBD**

Sebbene la cannabis naturale sia comunemente utilizzata in tutto il mondo sia per scopi ricreativi che medicinali, in molti paesi rimane una droga illecita e dal punto di vista atletico è attualmente vietata nelle competizioni dalla WADA (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). Nonostante ciò, uno dei principali fitocannabinoidi della cannabis, il CBD, è stato specificamente rimosso dall'elenco dei prodotti vietati dalla WADA nel 2018 e di conseguenza il suo interesse per lo sport è cresciuto in modo esponenziale (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

È anche importante sottolineare che la regolamentazione legislativa del CBD stessa è piuttosto complessa, ed è quindi fondamentale che gli atleti siano consapevoli del paese specifico e, nel caso degli Stati Uniti, della legislazione specifica statale prima di considerare il potenziale uso di CBD nelle competizioni sportive (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). Nonostante questa mancanza di chiarezza sulla legalità del commercio e del consumo di CBD, l'integrazione tra le popolazioni di atleti è cresciuta a causa dei suoi presunti effetti sulle prestazioni atletiche e sul recupero (Docter, et al., 2020).

Qui di seguito, nelle sezioni conclusive del capitolo, vengono studiati i diversi utilizzi del CBD nel mondo dello sport.

### **2.2.1 CBD, sonno ed ansia negli atleti**

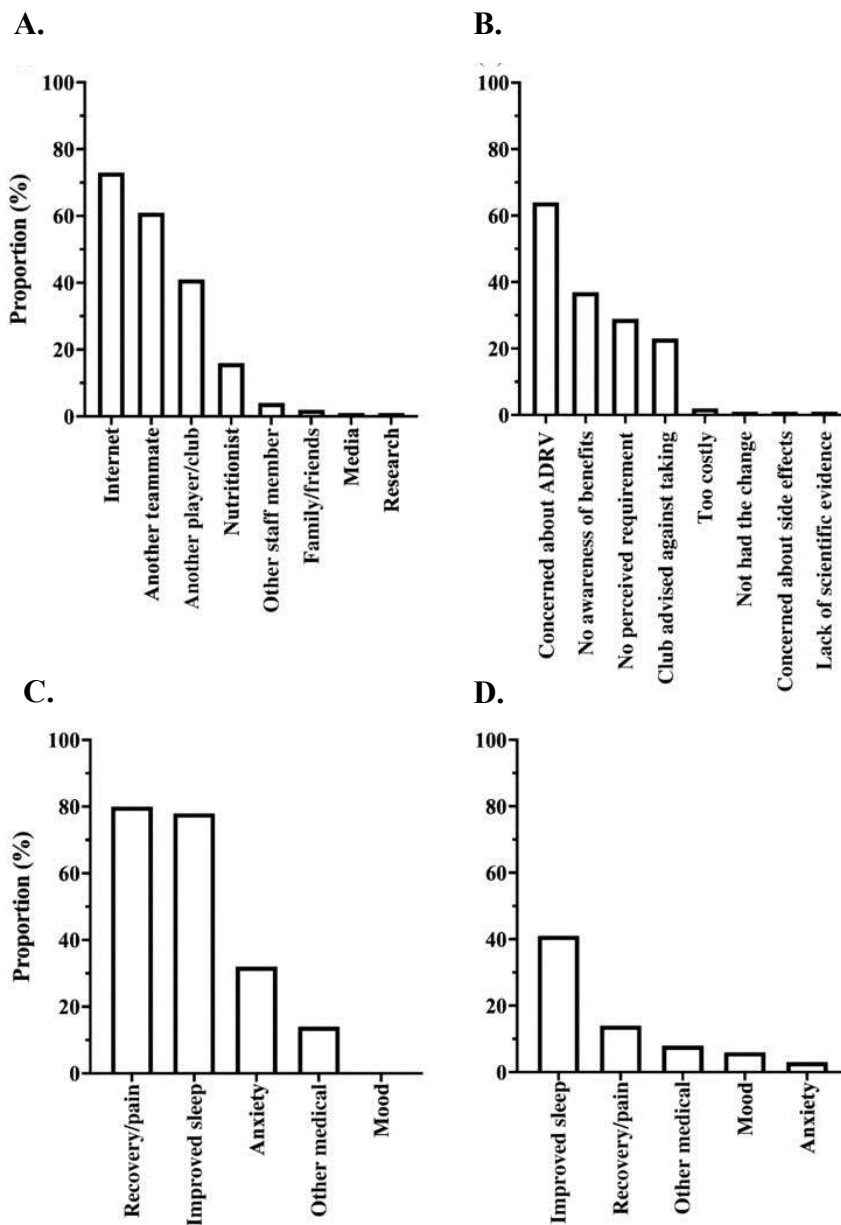
La qualità del sonno è un argomento ampiamente discusso dalla comunità scientifica nei processi di recupero degli atleti: le prove disponibili indicano che gli atleti d'élite sarebbero particolarmente suscettibili alle inadeguatezze del sonno caratterizzate da una durata abituale del sonno breve (<7 ore ogni notte) e da una scarsa qualità dello stesso (ad esempio, sonno frammentato); queste osservazioni hanno condotto ad innumerevoli ricerche mirate a comprendere la relazione tra il sonno, il recupero, l'allenamento e le prestazioni negli atleti d'élite (Walsh, et al., 2020). I disturbi del sonno possono essere una conseguenza di diversi fattori, quali integrazione prepartita, implicazioni di trasferte a lungo raggio, ansia e competizione stessa (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). A questa

premessa si possono quindi ricondurre le condotte degli atleti che integrerebbero la loro dieta con prodotti come il CBD, con l'obiettivo di migliorare l'efficienza del sonno e fornire proprietà ansiolitiche, nonostante le prove associate siano limitate alla ricerca clinica e non all'interno di coorti di atleti d'élite (Shannon & Opila-Lehman, 2016). Qualsiasi potenziale effetto positivo del CBD sul sonno è però limitato principalmente alle popolazioni malate, come i malati di morbo di Parkinson e disturbi da stress post-traumatico, lasciando quindi un vuoto in letteratura per quanto riguarda il triplice rapporto sonno – atleti ed attività fisica – cannabidiolo (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

### **2.2.2 CBD, dolore, infiammazione, funzione muscolare e recupero**

Il danno muscolare prodotto dall'esercizio è un fenomeno altamente riconosciuto e trattato dalla letteratura; durante programmi e protocolli allenanti intensi, la gestione del dolore viene spesso modulata tramite farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) oppure, in casi particolari, oppiacei (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). L'utilizzo cronico di FANS oltre a produrre effetti pericolosi per la salute, sembrerebbe dannoso a livello di adattamento muscolare all'esercizio e quindi controproducente in ottica di allenamento muscolare (Owens, Twist, Cobley, Howatson, & Close, 2019).

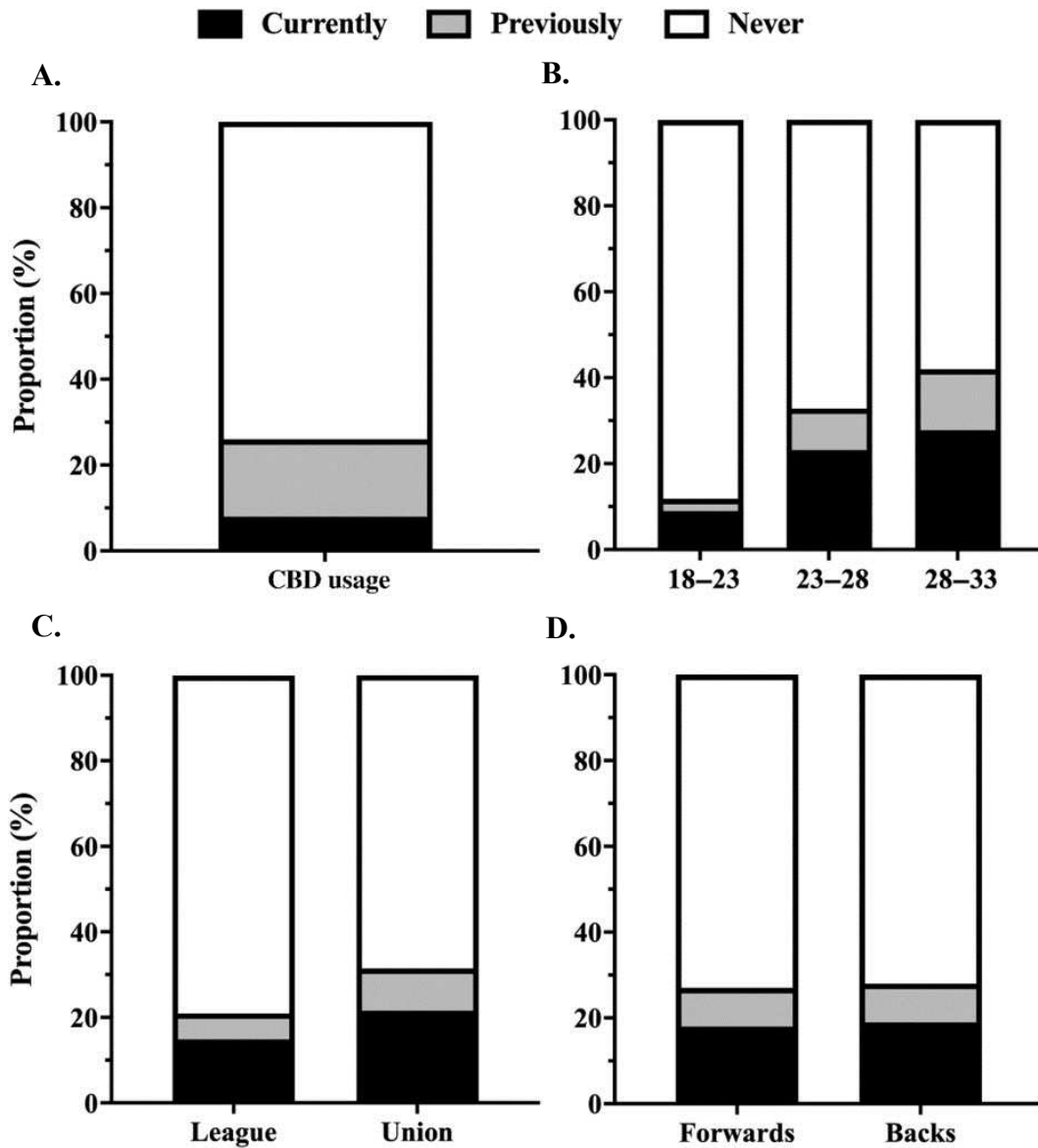
Recentemente è stato condotto uno studio su giocatori di rugby d'élite, con lo scopo di stabilire la prevalenza dell'uso di CBD in un ampio campione (>500) di giocatori professionisti. È stato scelto come sport il rugby poiché secondo i media ci sarebbe un elevato numero di giocatori che farebbe uso di CBD e perché in questo sport vengono spesso utilizzati rimedi contro il dolore muscolare (Kasper, et al., 2020). In questo studio, ai 517 giocatori (provenienti da 25 squadre) partecipanti è stato presentato un sondaggio anonimo composto da 15 domande circa i prodotti a base di CBD: i dati sono stati organizzati in base alle informazioni demografiche per fascia di età (18–23, 23–28 e >28 anni), codice del rugby (lega e federazione), posizione dei giocatori (attaccanti e difensori) e squadra. I risultati del sondaggio vengono riportati di seguito in Figura 15, Figura 16 e Figura 17.



**FIGURA 15.** (Kasper, et al., 2020)

- A.** Fonti di informazione sull'assunzione di CBD
- B.** Motivazioni contrarie l'assunzione di CBD
- C.** Motivazioni favorevoli all'assunzione di CBD
- D.** Benefici percepiti dell'assunzione di CBD

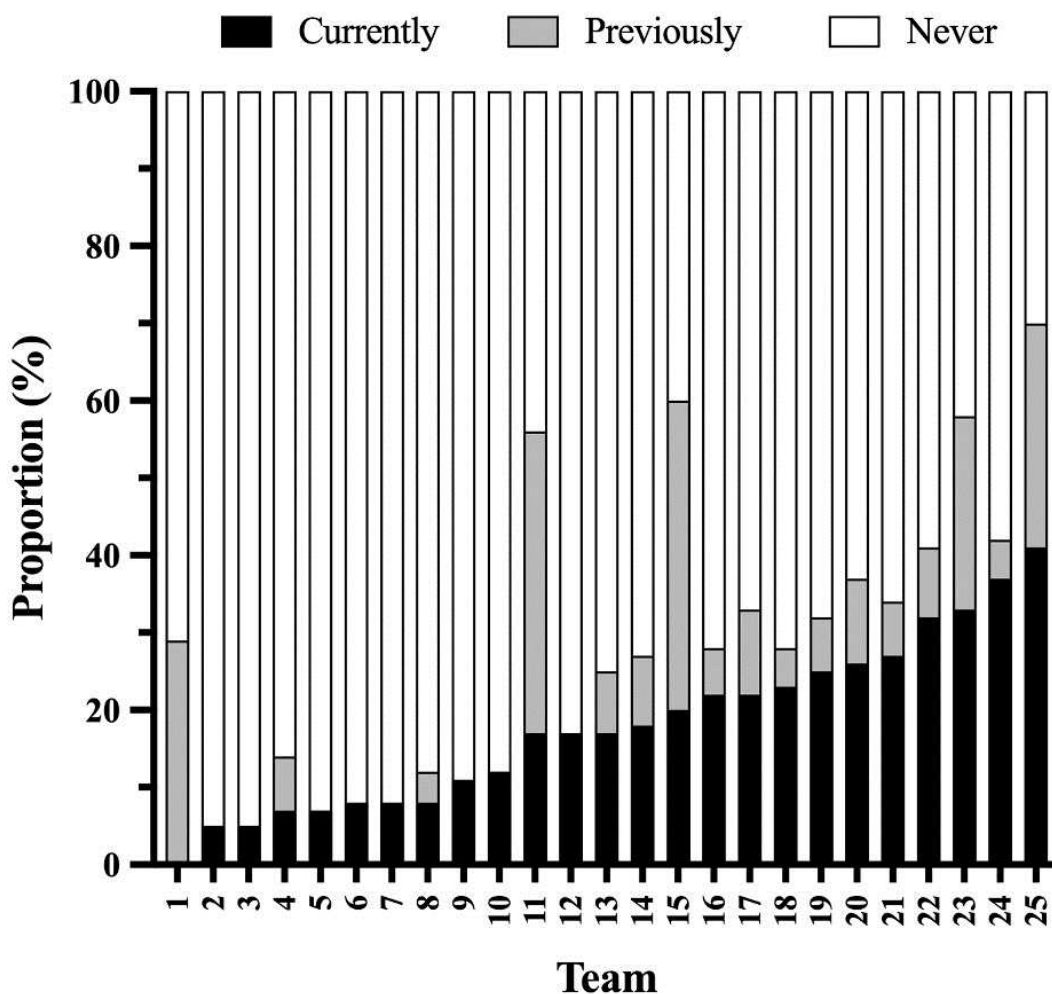
I dati sono presentati tramite istogramma sulla base della percentuale in relazione al numero totale di risposte al sondaggio. Con ADRV si intende violazione delle norme antidoping.



**FIGURA 16.** (Kasper, et al., 2020)

- A. Utilizzo variabile del CBD tra tutti i giocatori intervistati*
- B. Utilizzo variabile del CBD tra tutti i giocatori intervistati divisi in fasce d'età*
- C. Utilizzo variabile del CBD tra tutti i giocatori intervistati in base ai diversi codici (lega/federazione)*
- D. Utilizzo variabile del CBD tra tutti i giocatori intervistati a seconda della posizione di gioco*

Le barre rappresentano i dati di coloro che assumono CBD (nero), hanno assunto CBD (grigio) o non hanno mai fatto uso di CBD (bianco).



**FIGURA 17.** *Utilizzo di CBD da parte delle singole squadre (Kasper, et al., 2020).*

La classificazione è riportata dal più basso al più alto per l'uso precedente/attuale di CBD. Le barre rappresentano i dati di coloro che attualmente (nero), precedentemente (grigio) o non hanno mai assunto CBD (bianco).

Dal presente studio è stato osservato che oltre il 25% degli atleti intervistati ha utilizzato o continuava ad utilizzare il CBD. In particolare, è interessante notare la crescente prevalenza di consumo della sostanza con l'aumentare dell'età, (utilizzo medio del 39% nella categoria dei giocatori di età pari o superiore a 28 anni). L'ipotesi più gettonata per spiegare questo fenomeno è il fatto che i giocatori più anziani sarebbero più propensi ad avere dolori residui causati da una storia di gioco più lunga e che quindi ricercerebbero maggiormente sostanze antidolorifiche.

Si riporta che il 78% e l'80% dei giocatori che hanno utilizzato il CBD avessero rispettivamente l'obiettivo di migliorare il sonno e il dolore/recupero. Di tutti i giocatori che hanno utilizzato il CBD, il 67% ha riferito un beneficio percepito dall'uso, con il 41% che ha riferito un miglioramento del sonno e il 14% un miglioramento del dolore/recupero.

Non sono stati segnalati effetti collaterali negativi da consumo di cannabidiolo, tuttavia, bisogna considerare che i giocatori potrebbero aver assunto dosi trascurabili di CBD e pertanto questo studio non sarebbe rilevante nell'affermare l'assenza di effetti collaterali indotti dal consumo di cannabidiolo (Kasper, et al., 2020).

Nonostante il CBD sia stato rimosso dall'elenco proibito della WADA nel 2018, l'uso del CBD rappresenta ancora un rischio significativo per gli atleti a causa della possibilità che il THC e altri cannabinoidi proibiti siano presenti in quantità sufficienti a produrre un campione di urina superiore alla soglia attuale (Kasper, et al., 2020).

Un lavoro più specifico sull'integrazione del CBD in rapporto alla funzionalità del dolore muscolare e alla prestazione di forza è quello condotto da Cochrane-Snyman e colleghi, i quali miravano a studiare l'effetto dell'olio di CBD sul dolore muscolare percepito, sull'infiammazione e sulle prestazioni di forza dopo l'esercizio eccentrico (ECC) dei flessori del gomito (Cochrane-Snyman, Cruz, Morales, & Coles, 2021). Per questo esperimento sono stati reclutati 13 individui non allenati (che non avessero partecipato ad allenamenti di resistenza della parte superiore del corpo per 6 mesi prima dello studio). Sono stati somministrati oralmente 150 mg al giorno di CBD (dosi  $2 \times 75$  mg) somministrati immediatamente a 24 e 48 ore dopo un protocollo dannoso per i muscoli. I risultati non avrebbero suggerito nessun effetto benefico sui partecipanti, né rispetto alla funzione muscolare, né rispetto al dolore percepito.

Un ulteriore studio riguardante questo argomento è stato condotto da Isenmann e colleghi sempre nel 2021: l'obiettivo era quello di studiare gli effetti di una singola integrazione di CBD, in uno studio crossover a sei bracci controllato con placebo,

dopo un allenamento di resistenza, sulle prestazioni e sul danno muscolare (Isenmann, Veit, Starke, Flenker, & Diel, 2021).

Prima e dopo l'allenamento di resistenza, è stata misurata una ripetizione massimale di back squat (1RM), salto con contro-movimento (CMJ) e concentrazioni sieriche di creatina chinasi (CK) e mioglobina (Myo) in 16 partecipanti sani e ben allenati.

I soggetti si sono presentati alla struttura al mattino riposati e a digiuno; sono stati registrati i dati antropometrici e prelevati campioni di sangue (T0). Successivamente, i soggetti hanno consumato una colazione standardizzata e, dopo un adeguato riscaldamento, sono state testate la potenza massima e la forza, sia pre-training (T0), sia post-training a 24, 48 e 72 ore (T24, T48, T72).

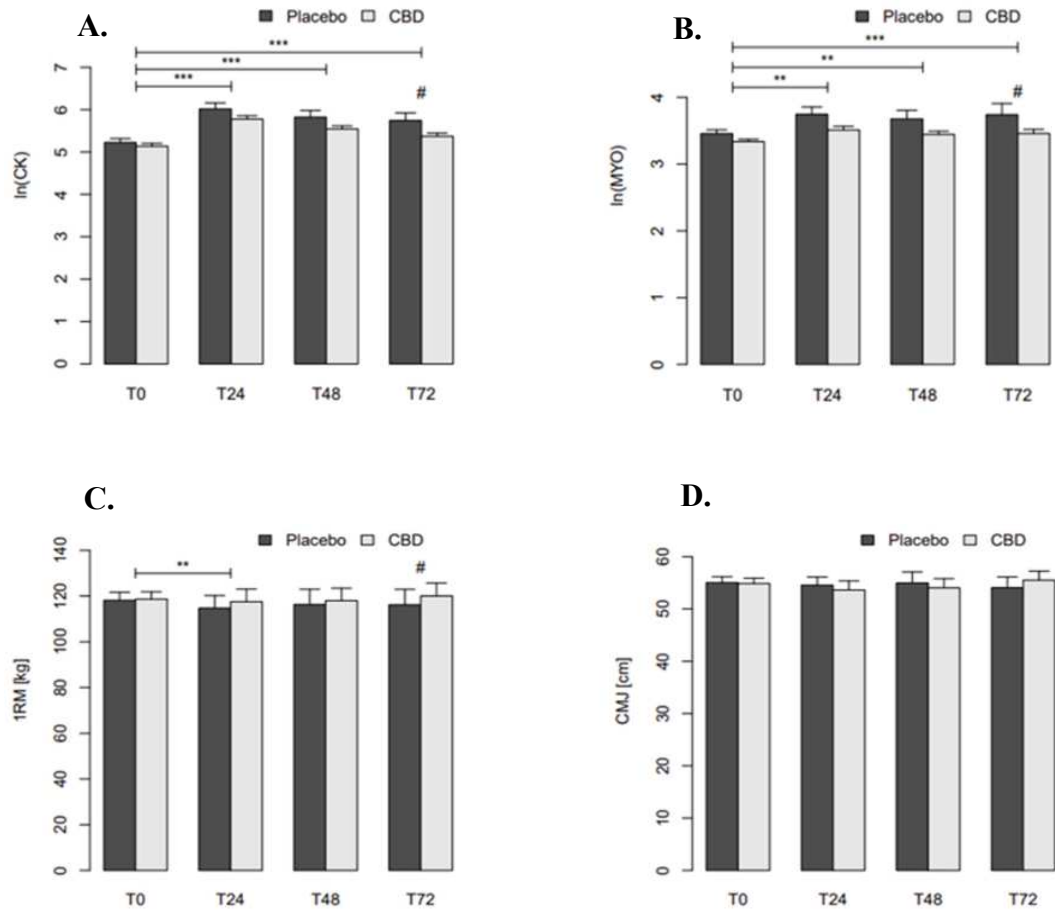
Le concentrazioni sieriche di CK e Myo sono state determinate per tutti i punti temporali (Isenmann, Veit, Starke, Flenker, & Diel, 2021).

I soggetti hanno eseguito un protocollo di allenamento inteso a indurre danno muscolare, che comprendeva:

- 3 serie da 12 ripetizioni di back squat, con un'intensità del 70% del loro 1RM e con 150 secondi di riposo tra le serie
- Una combinazione di drop jump da un box alto 45 cm, atterrando in uno squat profondo, per 3 serie da 15 ripetizioni, con 60 secondi di riposo tra le serie

Seguendo il protocollo di allenamento, i soggetti hanno bevuto 60 mg di CBD solubilizzato con 250 ml di acqua o una bevanda placebo direttamente dopo l'esercizio. Qui di seguito si riportano in Figura 18 e Tabella 8 i dati ricavati dallo studio di Isenmann e colleghi.





**FIGURA 18.** Barplot composto da media ed errore standard dei parametri analizzati (Isenmann, Veit, Starke, Flenker, & Diel, 2021).

- A. Creatin-chinasi specifica per muscoli scheletrici
- B. Mioglobina
- C. Back Squat
- D. Counter-movement jump

Parametri	Unità di misura	PLACEBO (n=16)		CBD (n=16)	
		PRE (T0)	POST	PRE(T0)	POST
<i>CK (T24)</i>	<i>(U/L)</i>	211.6 ± 16.9	399.9 ± 68.4	197.4 ± 19.1	351.5 ± 61.3
<i>CK (T48)</i>	<i>(U/L)</i>	196.8 ± 39.1	530.8 ± 237.5	188.6 ± 25.2	320.9 ± 65.9
<i>CK (T72)</i>	<i>(U/L)</i>	347.9 ± 151.3	3417.7 ± 2199.9	181.9 ± 25.2	232.6 ± 35
<i>Myo (T24)</i>	<i>(ng/mL)</i>	31.8 ± 8.3	38.4 ± 15.1	31.9 ± 15	31.8 ± 8.3
<i>Myo (T48)</i>	<i>(ng/mL)</i>	30.5 ± 10	33.9 ± 15.4	28.3 ± 6.4	37.5 ± 25.6
<i>Myo (T72)</i>	<i>(ng/mL)</i>	30.3 ± 5.8	37.1 ± 15.8	28.1 ± 5.6	34.4 ± 11.3
<i>Back squat (T24)</i>	<i>(Kg)</i>	118 ± 6	114.7 ± 5.5	118.1 ± 5.5	117.5 ± 5.5
<i>Back squat (T48)</i>	<i>(Kg)</i>	118.3 ± 6	116.3 ± 6.7	119.1 ± 5.6	118 ± 5.4
<i>Back squat (T72)</i>	<i>(Kg)</i>	118.2 ± 6.5	116.3 ± 6.8	118.8 ± 5.8	120 ± 5.6
<i>CMJ (T24)</i>	<i>(cm)</i>	55.7 ± 2	54.6 ± 1.5	54.4 ± 1.8	53.6 ± 1.7
<i>CMJ (T48)</i>	<i>(cm)</i>	54.9 ± 2	55 ± 2.1	54.9 ± 1.8	54 ± 1.8
<i>CMJ T72</i>	<i>(cm)</i>	54.4 ± 2	54.1 ± 2.1	55.3 ± 1.7	55.5 ± 1.7

**TABELLA 8.** *Valori dello studio tabulati con media ed errore standard (Isenmann, Veit, Starke, Flenker, & Diel, 2021)*

I risultati dello studio di Isenmann parlano chiaro: non sono stati osservati effetti forti sui biomarcatori o sui parametri di prestazione, tuttavia, dopo 72 ore sono stati osservati effetti piccoli e significativi di una singola integrazione di CBD sulle concentrazioni di CK e Myo. Se si suppone che il CBD abbia effetti più forti sui processi di recupero dopo un intenso allenamento di forza, sarà probabilmente necessaria un'integrazione continua e ripetitiva, però, per affermazioni più chiare

sono essenziali ulteriori studi sugli effetti pro-rigenerativi e di recupero del CBD dopo l'allenamento della forza (Isenmann, Veit, Starke, Flenker, & Diel, 2021).

Nel complesso, le prove fino ad oggi sugli effetti del CBD sulla funzione muscolare in seguito ad un esercizio dannoso risultano insufficienti o al massimo alla “linea di partenza”, pertanto, non è possibile giungere ad alcuna conclusione rispetto all'efficacia del CBD sul recupero muscolare (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

### **2.2.3 CBD e lesioni cerebrali traumatiche**

La commozione cerebrale è un tipo di lesione cerebrale traumatica lieve (mTBI) che può verificarsi a seguito di una rapida decelerazione o di una forza rotazionale applicata al cervello (Barth, Freeman, Broshek, & Varney, 2001). Questa tipologia di lesione viene particolarmente presa in considerazione in tutti quegli sport di contatto, di collisione e di combattimento come rugby, football americano, boxe o MMA (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021). Il CBD sembra possa offrire un effetto benefico di natura protettiva per gli atleti che praticano discipline ad alto rischio di mTBI (Belardo, et al., 2019).

Non vi sono studi su popolazioni di atleti che analizzano questo potenziale beneficio del CBD, tuttavia, un lavoro condotto da Belardo e colleghi dimostra come la somministrazione cronica di CBD riduca disfunzioni relative a comportamenti ansiogeni, aggressivi e depressivi manifestati in seguito a mTBI sui topi (Belardo, et al., 2019).

Attualmente, sembra che la National Hockey League (NHL) e la National Football League (NFL) si stiano muovendo per colmare questo vuoto studiando gli effetti protettivi e riparatori del CBD: la NHL Alumni Association si sta avviando verso uno studio randomizzato in doppio cieco su oltre 100 giocatori in pensione, per valutare il beneficio del CBD sul recupero dalle commozioni cerebrali, mentre, la NFL sembra aver concesso finanziamenti per due studi clinici che coinvolgono cannabinoidi, uno che valuta gli effetti sul dolore e il recupero da infortuni legati allo sport e l'altro che valuta il ruolo dei cannabinoidi nella gestione del dolore e

nella neuroprotezione dalle commozioni cerebrali negli sport di contatto (Aychman, Goldman, & Kaplan, 2023).

Date le gravi conseguenze dell'mTBI sulla salute, insieme al potenziale neuroprotettivo proposto dal CBD, è doveroso che vengano completate ulteriori indagini in quest'area sugli esseri umani per comprendere i meccanismi attraverso i quali il CBD possa offrire un beneficio neuroprotettivo agli atleti che sono a rischio di mTBI (Burr, Cheung, Kasper, Gillham, & Close, 2021).

## CONCLUSIONI

Questa tesi nasce dalla mia curiosità verso un argomento ancora non compreso e definito a tutto tondo, sia a livello legale che a livello scientifico, coniugata all'esperienza personale, in quanto, nella mia carriera sportiva, ho conosciuto atleti che fanno o hanno fatto uso delle sostanze descritte in questo elaborato.

Per comprendere questo tema sono partito dall'analisi dei processi principali del sistema endocannabinoide, in modo quindi da costruire il discorso sulla base di un rapporto causa-effetto: i metaboliti di questo sistema neurofisiologico, prodotti a causa dell'assunzione di fitocannabinoidi, causano poi gli effetti analizzati e descritti nella tesi. Il mio obiettivo finale era quindi capire come questi effetti influenzassero l'attività fisica e la performance sportiva, tenendo conto dei principali parametri di valutazione dell'allenamento: il carico interno (frequenza cardiaca, VO2max, lattato, parametri respiratori) ed il carico esterno (Kg, min, scala RPE).

Alla luce di quanto analizzato, sembrerebbe che il consumo di cannabis, sia in acuto che in cronico, non influenzi alcuni dei parametri di carico dell'allenamento. Gli studi di Steadward e Singh e Renaud e Cormier evidenziano che parametri respiratori come capacità vitale, volume espiratorio e capacità vitale forzata non subiscano cambiamenti significativi dopo un consumo di cannabis acuto. Questi due lavori differiscono soprattutto nello studio della frequenza cardiaca e nelle metodiche di valutazione dell'esercizio:

- Steadward e Singh rilevarono un cambiamento tra gruppo di controllo e gruppo consumatori di cannabis nella frequenza cardiaca, con un innalzamento di quest'ultima ai livelli basali. Come visto precedentemente, considerando che questo studio si avvale di una metodica di valutazione submassimale dove si analizza l'output di lavoro a una determinata FC (PWC170), è chiaro che se viene alterata la frequenza cardiaca innalzandola, si otterranno capacità di lavoro inferiori a parità di bpm (battiti al minuto).

- Renaud e Cormier, invece, adottarono un test incrementale massimale al cicloergometro come metodica di lavoro, notando che i valori di frequenza cardiaca massima, VO<sub>2</sub>max e VCO<sub>2</sub>max non variavano in modo significativo tra gruppo di controllo e gruppo di consumatori di marijuana: questo risultato si pone quindi in contrasto con il precedente lavoro di Steadward e Singh che, attraverso il test sottomassimale, stimava valori differenti di VO<sub>2</sub>max a prestazioni massimali.

Questa caratteristica riguardante il VO<sub>2</sub>max viene confermata anche da alcuni studi che trattano l'allenamento e l'attività fisica in relazione al consumo cronico di cannabis: sia nello studio di Wade e colleghi, che nello studio di Lisano e colleghi viene evidenziato questo fenomeno.

Lo studio di Lisano et al., in particolare, ha anche rilevato come non vi sarebbero differenze nel FEV<sub>1</sub> (parametro della spirometria che indica il volume di aria espirata nel corso del primo secondo di una espirazione massima forzata) tra gruppo C e gruppo M, concludendo che il consumo di cannabis cronico in sé non altererebbe le funzioni polmonari. In questo studio l'unico parametro dell'allenamento con una variazione statisticamente significativa è la diminuzione percentuale della potenza erogata durante il Wingate test tra inizio e fine test (ridefinita come "fatica anaerobica"): ciò sembra dovuto ad un fenomeno fisiologico, descritto da Olàh e colleghi, che desensibilizza i recettori del calcio nei muscoli attraverso l'attivazione della proteina recettoriale dei cannabinoidi. In questo lavoro sono stati inoltre presi in analisi i valori di alcuni biomarcatori dell'infiammazione (testosterone, cortisolo e proteine C): sembrerebbe che il consumo di cannabis possa quindi modulare gli effetti dell'infiammazione nel corpo, infatti, il THC potrebbe causare aumenti del cortisolo, diminuendo la risposta infiammatoria acuta ad opera del sistema immunitario, limitando i benefici antinfiammatori dell'esercizio fisico.

A differenza della cannabis naturale e del THC, il CBD sembrerebbe invece possedere proprietà benefiche applicabili in un contesto sportivo:

- Il cannabidiolo sembrerebbe poter influenzare il sonno, fornendo inoltre proprietà ansiolitiche, tuttavia, gli unici studi riguardanti questo argomento

sono di natura clinica e trattano principalmente popolazioni malate come quelle affette dal morbo di Parkinson.

- Uno studio condotto da Isenmann e colleghi ha osservato che le concentrazioni di creatinichinasi e mioglobina (considerati biomarcatori dell'inflammatione post-esercizio) erano inferiori nel gruppo CBD rispetto al gruppo placebo, a seguito di un allenamento di resistenza. Questi risultati, tuttavia, si sono verificati 72 ore dopo il resistance training, suggerendo quindi che un'integrazione continua e ripetitiva di CBD potrebbe portare effetti benefici nel recupero muscolare post-allenamento.
- In letteratura sono presenti diversi studi che analizzano il rapporto tra CBD e lesioni cerebrali traumatiche che riportano le possibili proprietà benefiche di questa sostanza, tuttavia, non sono ancora presenti studi specifici su popolazioni di atleti.

Alla luce di quanto detto, sembrerebbe quindi che la cannabis non andrebbe ad incidere significativamente sulla maggior parte dei parametri dell'allenamento presi in analisi in questa tesi. Nonostante le evidenze scientifiche qui riportate, è opportuno ricordare che la marijuana e, in particolar modo, il THC, sono responsabili di importanti alterazioni di natura cognitivo-comportamentale e neurologica, come la menomazione e attitudini ansiogene ed aversive. Appare dunque chiaro come questi effetti possano costituire un pericolo per gli atleti, ad esempio, il rallentamento causato dalla menomazione potrebbe ritardare la risposta motoria ad un determinato stimolo, causando infortuni.

Il cannabidiolo possederebbe invece proprietà benefiche in ambito preventivo e riabilitativo, tuttavia, in letteratura vi sono scarse prove che correlano il CBD all'attività fisica. Inoltre, sono presenti pochi studi riguardanti popolazioni di atleti. Questo è attribuibile quasi certamente a due cause:

- L'utilizzo di cannabidiolo ha sempre "spaventato" le popolazioni atletiche a causa delle possibili tracce di THC rilevabili all'interno del CBD, questo perché, nonostante il cannabidiolo sia stato rimosso dalla lista WADA nel 2018, il cannabinoide THC rimane comunque una sostanza proibita, quindi,

nutrizionisti e medici sportivi hanno sempre evitato di prescrivere questa sostanza ai loro atleti (Kasper, et al., 2020).

- La legislazione sul cannabidiolo e sul suo utilizzo è ancora tutt'oggi argomento di discussione, ad esempio, in Italia, il TAR del Lazio ha firmato nuovamente la sospensione del Decreto Schillaci fino a gennaio 2024. Questo decreto andrebbe a revocare il precedente decreto del 28 ottobre 2020, reinserendo quindi il CBD tra le sostanze stupefacenti e psicotrope (Ministero della Salute, 2023).

In conclusione, la cannabis sembrerebbe avere principalmente effetti ergolitici sull'attività fisica e la performance sportiva, in particolar modo, il THC, la sua componente psicotropa, visti gli effetti sulla salute neurologica delle persone. Proprio per questo motivo la marijuana viene considerata una sostanza illegale in molti paesi del mondo e, di conseguenza, merita un posto nella lista WADA delle sostanze proibite nello sport. La “cannabis light” (CBD), viste le sue caratteristiche emergenti, è ancora oggi argomento di studio.

La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sullo studio del CBD in ambito sportivo, visti i suoi presunti effetti sulla prevenzione agli infortuni e sul recupero muscolare post-esercizio. Bisognerebbe, per quanto possibile, reclutare popolazioni di atleti e standardizzare al meglio i protocolli di studio per ricavare dati più attendibili.



## BIBLIOGRAFIA

- Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. (1940, April). Structure of Cannabidiol. III. Reduction and Cleavage. *Journal of the American Chemical Society*, pp. 735-737.
- Aldington, S., Williams, M., Nowitz, M., Weatherall, M., Pritchard, A., McNaughton, A., . . . Beasley, R. (2007, December). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*, pp. 1058-1063.
- Aronow, W., & Cassidy, J. (1974, July 11). Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. *The New england Journal of Medicine*, pp. 65-67.
- Aronow, W., & Cassidy, J. (1975, May 17). Effect of smoking marihuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris. *Clinical Pharmacology and therapeutics*, pp. 549-554.
- Aychman, M. M., Goldman, D. L., & Kaplan, J. S. (2023, February 2). Cannabidiol's neuroprotective properties and potential treatment of traumatic brain injuries. *frontiers in Neurology*.
- Barth, J. T., Freeman, J. R., Broshek, D. K., & Varney, R. N. (2001). Acceleration-Deceleration Sport-Related Concussion: The Gravity of It All. *Journal of Athletic Training*, pp. 253-256.
- Belardo, C., Iannotta, M., Boccella, S., Rubino, R. C., Ricciardi, F., Infantino, R., . . . al., e. (2019, April 16). Oral Cannabidiol Prevents Allodynia and Neurological Dysfunctions in a Mouse Model of Mild Traumatic Brain Injury. *frontiers in Pharmacology*.
- Belendiuk, K. A., Babson, K. A., Vandrey, R., & Bonn-Miller, M. O. (2015, November 1). Cannabis species and cannabinoid concentration preference among sleep-disturbed medicinal cannabis users. *Addictive Behaviors*, pp. 178-181.

- Beneke, R., Pollmann, C., Bleif, I., Leithauser, R., & Hutler, M. (2002, Agosto). How anaerobic is the Wingate Anaerobic Test for humans? *European journal of applied physiology*, pp. 388-392.
- Burr, J. F., Cheung, C. P., Kasper, A. M., Gillham, S. H., & Close, G. L. (2021). Cannabis and Athletic Performance. *Sports Medicine*, pp. 75-87.
- Casajuana, C., Lòpez-Pelayo, H., Balcells, M. M., Miquel, L., Colom, J., & Gual, A. (2016, November 9). Definitions of Risky and Problematic Cannabis Use: A Systematic Review. *Substance Use & Misuse*, pp. 1760-1770.
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimotodani, Y. (2012, September 20). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, pp. 70-81.
- Caterina, M. J., & Julius, D. (2001). The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annual Review of Neuroscience*, pp. 487-517.
- Chevaleyre, V., & Castillo, P. E. (2003, May 8). Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron*, pp. 461-472.
- Chevaleyre, V., Takahashi, K. A., & Castillo, P. E. (2006). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annual Review of Neuroscience*, pp. 37-76.
- Cochrane-Snyman, K. C., Cruz, C., Morales, J., & Coles, M. (2021, July 1). The Effects of Cannabidiol Oil on Noninvasive Measures of Muscle Damage in Men. *Medicine and science in sport exercise*, pp. 1460-1472.
- Crocq, M.-A. (2020, September 22). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neurosciences*.
- den Boon, F. S., Cameau, P., Schaafsma-Zhao, Q., van Aken, W., Bari, M., Oddi, S., . . . Werkman, T. R. (2012, January 20). Excitability of prefrontal cortical pyramidal neurons is modulated by activation of intracellular type-2 cannabinoid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

- Devinsky, O., Cross, J., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., . . . Wright, S. (2017, May 25). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, pp. 2011-2020.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., . . . Wilson, C. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, pp. 270-278.
- Di Marzo, V. (2011, January). Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight. *Nature neuroscience*, pp. 9-15.
- Di Marzo, V., De Petrocellis, L., Fezza, F., Ligresti, A., & Bisogno, T. (2002). Anandamide receptors. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential FattyAcids*, pp. 377-391.
- Docter, S., Khan, M., Gohal, C., Ravi, B., Bhamdari, M., Gandhi, R., & Leroux, T. (2020). Cannabis Use and Sport: A Systematic Review. *Sports Health*, pp. 189-199.
- Docter, S., Khan, M., Gohal, C., Ravi, B., Bhandari, M., Gandh, R., & Leroux, T. (2020, March/April). Cannabis Use and Sport: A Systematic Review. *Sports Health*, pp. 189-199.
- Fu, J., Bottegoni, G., Sasso, O., Bertorelli, R., Rocchia, W., Masetti, M., . . . Piomelli, D. (2011, November 20). A catalytically silent FAAH-1 variant drives anandamide transport in neurons. *Nature neuroscience*, pp. 64-69.
- Gamelin, F.-X., Cuvelier, G., Mendes, A., Aucouturier, J., Berthoin, S., Di Marzo, V., & Heyman, E. (2020). Cannabidiol in sport : ergogenic or else? *Pharmacological Research*.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964, April 1). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, pp. 1646-1647.
- Gilman, J. M., Schmitt, W. A., Potter, K., Kendzior, B., Pachas, G. N., Hickey, S., . . . Evins, A. E. (2022, March). Identification of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

- (THC) impairment using functional brain imaging. *Neuropsychopharmacology*, pp. 944-952.
- Gulyas, A., Cravatt, B., Bracey, M., Dinh, T., Piomelli, D., Boscia, F., & Freund, T. (2004). Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. *The European Journal of Neuroscience*, pp. 441-458.
- Hollister, L. (1973, July). Cannabidiol and cannabinol in man. *Experientia*, pp. 825-826.
- Hollister, L. E. (1970). Tetrahydrocannabinol isomers and homologues: contrasted effects of smoking. *Nature*, pp. 968-969.
- Hotz, J., Fehlmann, B., Papassotiropoulos, A., de Quervain, D. J., & Schicktzanz, N. S. (2021, November). Cannabidiol enhances verbal episodic memory in healthy young participants: A randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, pp. 327-333.
- Huestis, M. A., Mazzoni, I., & Rabin, O. (2011). Cannabis in Sport: Anti-Doping Perspective. *Sport Med*, pp. 949-966.
- Isenmann, E., Veit, S., Starke, L., Flenker, U., & Diel, P. (2021, August 30). Effects of Cannabidiol Supplementation on Skeletal Muscle Regeneration after Intensive Resistance Training. *Nutrients*.
- Ivanova, S., Semke, V., Vetlugina, T., Rakitina, N., Kudyakova, T., & Simutkin, G. (2007, June). Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression. *Neuroscience and behavioral physiology*, pp. 527-530.
- Jiang, H.-E., Li, X., Zhao, Y.-X., Ferguson, D. K., Hueber, F., Bera, S., . . . Li, C.-S. (2006). A new insight into Cannabis sativa (Cannabaceae) utilization from. *Journal of Ethnopharmacology*, pp. 414-422.
- Jordan, C. J., & Zheng-Xiong, X. (2018, December 26). Progress in Brain Cannabinoid CB2 Receptor Research: From Genes to Behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, pp. 208-220.

- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009, January). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*, pp. 309-380.
- Kasper, A. M., Sparks, A. S., Hooks, M., Skeer, M., Webb, B., Nia, H., . . . Close, G. L. (2020, September 1). High Prevalence of Cannabidiol Use Within Male Professional Rugby Union and League Players: A Quest for Pain Relief and Enhanced Recovery. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, pp. 315-322.
- Kuhathasan, N., Dufort, A., MacKillop, J., Gottschalk, R., Minuzzi, L., & Frey, B. N. (2019, August). The use of cannabinoids for sleep: A critical review on clinical trials. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, pp. 383-401.
- Li, H., Liu, Y., Tian, D., Tian, L., Ju, X., Qi, L., . . . Liang, C. (2020, April 15). Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*.
- Lisano, J., Smith, J., Mathias, A., Christensen, M., Smoak, P., Phillips, K., . . . Stewart, L. (2019, June). Performance and Health-Related Characteristics of Physically Active Males Using Marijuana. *Journal of Strength and Conditioning Research*, pp. 1658-1668.
- Liu, J., Wang, L., Harvey-White, J., Huang, B. X., Kim, H.-Y., Luquet, S., . . . Kunos, G. (2008, January). Multiple pathways involved in the biosynthesis of anandamide. *Neuropharmacology*, pp. 0-7.
- Lorente, F. O., Peretti-Watel, P., & Grelot, L. (2005, August 30). Cannabis use to enhance sportive and non-sportive performances among French sport students. *Addictive Behaviors*.
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2021, June). Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, pp. 607-615.

- Lutz, B. (2007, August 17). The endocannabinoid system and extinction learning. *Molecular Neurobiology*, pp. 92-101.
- Lutz, B. (2020, September 22). Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues in clinical neurosciences*, pp. 207-222.
- Mathew, R. J., Wilson, W. H., Turkington, T. G., & Coleman, R. (1998, Giugno 29). Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Research*, pp. 183-189.
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013, January ). The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*, pp. 21-47.
- Mechoulam, R., & Shvo, Y. (1963, May 2). Hashish-I, the structure of Cannabidiol. *Tetraedron*, pp. 2073-2078.
- Ministero della Salute. (2023, August 7). *Decreto 7 Agosto 2023*. Retrieved from [gazzettaufficiale.it](https://www.gazzettaufficiale.it):  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/08/21/23A04729/sg>
- Monti, J. M., & Pandi-Perumal, S. R. (2022). Clinical management of sleep and sleep disorders with cannabis and cannabinoids: Implications to practicing psychiatrists. *Clinical Neuropharmacology*, pp. 27-31.
- Nephi, S. (2023, February 1). THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*, pp. 302-327.
- Nielsen, S., Hasselstein, S., Dominiak, H., Labudovic, D., Reiter, L., Dalton, S., & Herrstedt, J. (2022, November). Oral cannabidiol for prevention of acute and transient chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, pp. 9441-9451.
- Nomura, D. K., Morrison, B. E., Blankman, J. L., Long, J. Z., Kinsey, S. G., Marcondes, M. C., . . . Cravatt, B. F. (2011, October 20). Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science*, pp. 809-813.

- Noshiro, S., & Sasaki, Y. (2014, February). Pre-agricultural management of plant resources during the Jomon period in Japan—a sophisticated subsistence system on plant resources. *Journal of Archeological Science*, pp. 93-106.
- Oláh, T., Bodnár, D., Tóth, A., Vincze, J., Fodor, J., Reischl, B., . . . Csernoch, L. (2016, December 15). Cannabinoid signalling inhibits sarcoplasmic Ca<sup>2+</sup> release and regulates excitation-contraction coupling in mammalian skeletal muscle. *The journal of physiology*, pp. 7381-7398.
- O'Shaughnessy, W. B. (1843, February 4). On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah. *Provincial Medical Journal and Retrospect of the Medical Sciences*, pp. 363-369.
- Owens, D. J., Twist, C., Cobley, J. N., Howatson, G., & Close, G. L. (2019, February 19). Exercise-induced muscle damage: What is it, what causes it and what are the nutritional solutions? *European journal of sport science*, pp. 71-85.
- Pisanti, S., & Bifulco, M. (2018, November 11). Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *Journal of Cellular Physiology*.
- Pretzsch, C., Voinescu, B., Mendez, M., Wichers, R., Ajram, L., Ivin, G., . . . McAlonan, G. (2019, September 1). The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *Journal of Psychopharmacology*, pp. 1141-1148.
- Ranganathan, M., Braley, G., Pittman, B., Cooper, T., Perry, E., Krystal, J., & D'Souza, D. C. (2009, May). The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology*, pp. 737-744.
- Renaud, A. M., & Cormier, Y. (1986, December 18). Acute effects of marijuana smoking on maximal exercise performance. *Medicine and Science in Sports and exercise*, pp. 685-689.
- Ridker, P. M. (2003, January 28). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, pp. 363-369.

- Ruiz, C., Torrens, A., Lallai, V., Castillo, E., Manca, L., Martinez, M., . . . Mahler, S. (2021, September 8). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of aerosolized (“vaped”) THC in adolescent male and female rats. *Psychopharmacology*, pp. 3595-3605.
- Shannon, S., & Opila-Lehman, J. (2016). Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report. *The Permanente Journal*.
- Shannon, S., Lewis, N. L., & Hughes, S. (2019). Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *The Permanente Journal*.
- Steadward, R., & Singh, M. (1975). The effects of smoking marihuana on physical performance. *Medicine and Science in Sports*, pp. 309-311.
- Vandevoorde, S., & Lambert, D. M. (2007, August). The multiple pathways of endocannabinoid metabolism: a zoom out. *Chemistry & Biodiversity*, pp. 1858-1881.
- Wade, N. E., Gilbert, E., Swartz, A. M., & Lisdahl, K. M. (2019, May 8). Assessing Aerobic Fitness Level in Relation to Affective and Behavioral Functioning in Emerging Adult Cannabis Users. *International Journal of Mental Health and Addiction*.
- Walsh, N. P., Halson, S. L., Sargent, C., Roach, G. D., Nédélec, M., Gupta, L., . . . Burniston, J. G. (2020, November 3). Sleep and the athlete: narrative review and 2021 expert consensus recommendations. *British journal of sports medicine*.
- Ware, M. A., Jensen, D., Barrette, A., Verneq, A., & Derman, W. (2018, September 28). Cannabis and the Health and Performance of the Elite Athlete. *Clinical Journal of Sports Medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, pp. 480-484.



## RINGRAZIAMENTI

“*Nana korobi ya oki*” (Cadi sette volte, rialzati otto) è un noto proverbio giapponese che allude al concetto di resilienza: non importa quante volte si fallisce, ma conta rialzarsi, imparare dai propri errori ed andare avanti.

Ho deciso di dedicare questo spazio alle persone che hanno contribuito, con il loro supporto, al mio “rialzarmi”, indispensabile nella realizzazione di questa tesi.

Inizio col ringraziare i miei genitori Monica e Luca per avermi cresciuto ed accompagnato fino a giungere a questo momento, portando molta pazienza e mostrandomi sempre la strada da seguire.

Ringrazio Anna per essere entrata nella mia vita, come un raggio di luce attraverso le nuvole. Grazie della pazienza e dell’appoggio costante ed incondizionato, senza il quale non avrei mai iniziato e concluso questo elaborato.

Ringrazio i miei amici di sempre per essermi stati vicini e per avermi dato una grande “pacca sulla spalla” nei momenti in cui ne avevo più bisogno, facendomi trovare la motivazione per continuare questo percorso.

Ringrazio i miei colleghi dell’università per aver reso questi tre anni indimenticabili, sia dentro che fuori dalle aule. A loro devo anche l’idea ed argomento di questo lavoro.

Ultimo, ma non per importanza, ringrazio il Prof. Comai per avermi guidato minuziosamente nella realizzazione di questa tesi, consigliandomi sempre le soluzioni più adeguate.