Foto di Christopher Mitchell

PALMITOIL-GLUCOSAMINA (PGA)

Un'ALIAmide con effetti benefici nella gestione dietetica dell'osteoartrite del cane. Nuove evidenze scientifiche

I composti dietetici, analogamente ai farmaci, agiscono modificando le funzioni biologiche dell'organismo umano e animale. Le ALIamidi, una famiglia di sostanze accomunate dallo stesso meccanimo d'azione, si rivelano di particolare interesse per l'applicazione dietetica nel settore del benessere animale.

***Rosalia Crupi**

La nutrizione - cioè quel processo di assunzione e utilizzo del cibo per la crescita, il metabolismo e la riparazione dell'organismo - rientra oggi a pieno titolo nell'insieme di misure volte a preservare il benessere e la salute dell'uomo e dell'animale. Sono, infatti, sempre più numerose le evidenze che mostrano il ruolo centrale dell'alimentazione e dello stile di vita nel prevenire l'insorgenza di patologie, mitigarne i sintomi e promuovere una longevità qualitativamente ottimale.
Praticamente ogni processo cellulare è influenzato dalla dieta e più in particolare dalle sostanze contenute negli alimenti e utilizzate dall'organismo per le funzioni vitali, i cosiddetti "nutrienti". Una definizione attendibile di nutriente è quella fornita dal *Codex Alimentarius*, un insieme di regole e di normative elaborate dalla *Codex Alimentarius Commission* (FAO) e dalla *World Health Organization* (WHO). Il nutriente viene qui definito qualunque sostanza normalmente consumata come costituente dell'alimento, che possieda almeno una delle seguenti funzioni:
(a) fornire energia;
(b) garantire la crescita, lo sviluppo e il mantenimento di una vita sana;
(c) determinare, nel caso sia carente, cambiamenti nelle caratteristiche biochimiche e/o psicologiche.

La nutrizione, dunque, condiziona il corretto funzionamento dell'organismo. Ne consegue che i composti dietetici, analogamente ai farmaci, agiscono come modificatori delle funzioni biologiche. Su questo concetto si basa la gestione dietetica di una varietà di condizioni cliniche che, negli ultimi anni, trova crescente applicazione non solo nel settore umano, ma anche in quello veterinario, più in particolare nell'ambito degli animali da compagnia.

Quello dei mangimi medicati è oggi considerato un campo altamente promettente, sia dal punto di vista clinico che di marketing. In base a recenti stime nord americane, si tratta di un settore da oltre 250 miliardi di dollari all'anno: un approccio alla salute e al benessere molto più popolare negli animali da compagnia che nell'uomo. Diversi composti presenti in natura vengono regolarmente utilizzati come materie prime per mangimi, che, nei paesi europei, sono normate in base al regolamento (CE) n. 767/2009. Si tratta di sostanze naturalmente presenti in fonti alimentari (sebbene non tutti siano costituenti fisiologici dei mammiferi) che hanno ripetutamente dimostrato effetti antinfiammatori e antidolorifici in diverse condizioni cliniche soprattutto di natura cronica. Basti pensare ai benefici apportati dalla glucosamina o dal metilsulfonilmetano nell'osteoartrite del cane e del gatto, o ai risultati positivi ottenuti con la supplementazione di acidi grassi essenziali in varie malattie croniche dei piccoli animali, come la dermatite atopica, l'insufficienza renale o la sindrome della disfunzione cognitiva.

ALIAmidi: un possibile approccio nutrizionale al benessere animale

Non sempre i composti utilizzati nel cosiddetto approccio nutrizionale alla salute possono contare su dati scientifici forti: gli studi di sicurezza e tossicità sono spesso carenti, così come lo sono quelli di farmacocinetica e farmacodinamica.

Non è questo il caso delle ALIAmidi, una famiglia di sostanze accomunate da un medesimo meccanismo d'azione, da cui prendono il nome: il meccanismo ALIA *(Autacoid Local Injury Antagonism)*, scoperto a metà degli anni '90 del secolo scorso dal premio Nobel per la medicina Rita Levi Montalcini, come sistema protettivo basato sulla regolazione omeostatica delle cellule immuno-infiammatorie, mastociti *in primis* (Figura 1).

Le ALIAmidi possono ormai contare su una massa critica di dati pubblicati che ne confermano l'eccellente profilo di sicurezza, nonché la funzione protettiva in diversi disordini cronici. Il loro capostipite, la palmitoiletanolamide (o più semplicemente PEA) è annoverata nel registro Europeo delle materie prime per mangimi ed è presente in svariate fonti alimentari, da quelle vegetali a quelle di origine animale (Tabel-

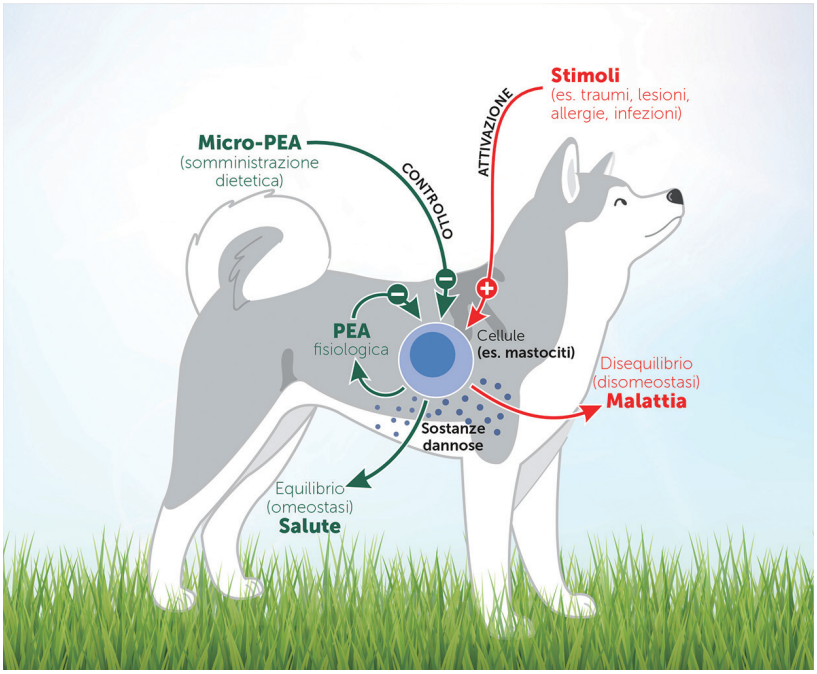

Figura 1. La micro-PEA mima il naturale meccanismo con cui la PEA endogena controlla l'eccesso di reattività delle cellule a stimoli negativi. Così facendo, mantiene in equilibrio organi e tessuti, preservando lo stato di salute dell'animale.

Principali fonti alimentari di PEA, in ordine di concentrazione decrescente. Mod. da (9).
Lecitina di soia
Soia
Arachidi
Erba medica (alfalfa)
Farina di frumento
Orzo perlato
Noci
Mais
Fagioli dall'occhio
Broccoli
Tonno
Pollo
Carote
Uova
Pomodori
Piselli
Fagioli
Lattuga
Manzo
Merluzzo
Cavolfiore
Ceci
Acciughe
Latte vaccino
Mandorle
Uva
Arance
Mele
Lenticchie
Patate

Tabella 1. Principali fonti alimentari di PEA

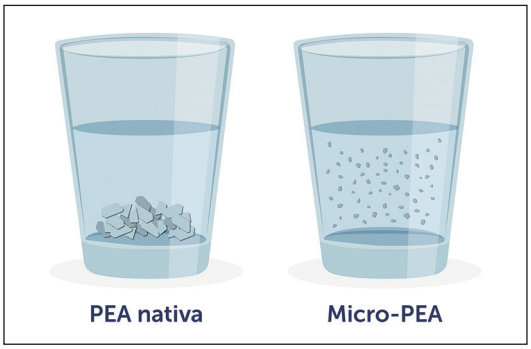

Figura 2. La riduzione della dimensione particellare della PEA ne aumenta il grado di dissoluzione e dunque la biodisponibilità.

la 1). Un aspetto particolarmente importante, che differenzia la PEA da altre sostanze a uso mangimistico, è la sua presenza endogena. PEA è stata rinvenuta nella cute, nel sistema nervoso centrale e nell'occhio, ma anche nell'apparato gastrointestinale, urogenitale e nelle articolazioni. Inoltre, è stato scoperto che i suoi livelli endogeni si riducono nel liquido sinoviale in corso di osteoartrite, e più in generale in condizioni infiammatorie e algiche a carico di vari organi e distretti, o anche solo in risposta a diete sbilanciate.

PEA, dunque, risponde appieno al concetto di sostanza naturale, perché presente in natura e, ancor più, perché normale costituente dei tessuti animali e dei loro fluidi organici.

La correlazione più volte dimostrata tra riduzione dei suoi livelli endogeni e alterazioni omeostatiche locali la fa rientrare appieno nella definizione di nutriente, così come elaborata dal *Codex Alimentarius*, in particolare al punto "c" (v. paragrafo precedente).

Da un punto di vista farmacodinamico, sono ormai centinaia gli studi pubblicati sulla PEA e le ALIAmidi correlate. Il quadro che ne emerge è piuttosto complesso e va ben oltre la tradizionale visione "un farmaco - un bersaglio - una malattia" della farmacologia classica. PEA è considerata un simil-endocannabinoide o anche un componente chiave del più ampio "endocannabinoidoma"; con gli endocannabinoidi condivide vie metaboliche, target recettoriali e finalità biologiche protettive. Pur non legandosi direttamente ai classici recettori cannabinoidi, è in grado di attivarli per via indiretta, tramite quello che è noto come "effetto entourage" (aumento dei livelli di endocannabinoidi e/o della loro affinità per il recettore). Ma l'effetto di PEA dipende anche dal legame diretto con altri recettori della famiglia endocannabinoide, come per esempio il PPARα, recentemente individuati in numerosi organi e tessuti del cane e del gatto: dalla cute alla mucosa orale, dall'apparato gastrointestinale al sistema nervoso. È oggi assodato che gli effetti protettivi esercitati dalla PEA dipendono da un gioco di squadra che vede dinamicamente coinvolti più recettori, diversamente combinati a seconda delle necessità omeostatiche dell'organismo.

Le caratteristiche protettive della PEA endogena e la sua carenza in diversi disordini cronici ha stimolato lo sviluppo di interventi dietetici volti a ripristinare i corretti livelli di PEA e preservare, conseguentemente, la salute e il benessere dell'uomo e degli animali. Si è ben presto capito, però, che l'uso orale della PEA è fortemente penalizzato dalla sua elevata lipofilicità. In forma nativa, quest'ALIAmide ha uno scarso grado di dissoluzione, è praticamente insolubile in acqua e scarsamente solubile nella maggior parte dei solventi acquosi (Figura 2). Poiché l'assorbimento delle sostanze lipofile è inversamente proporzionale alla dimensione delle loro particelle, uno dei sistemi più adatti a ottimizzare le funzioni della PEA in seguito a somministrazione orale è quello di sottoporla a un processo di micro-macinazione, detto micronizzazione, capace di ridurre la dimensione delle particelle fino a un *range* compreso tra 0,6 e 6 µm. Si aumenta, così, il grado di dissoluzione e, conseguentemente, la biodisponibilità della sostanza (Figura 2). Vari studi hanno, infatti, dimostrato che la somministrazione orale di PEA in forma micronizzata, ultra-micronizzata

Il ricorso ad approcci nutrizionali diretti a controllare i meccanismi patogenetici potrebbe aprire interessanti prospettive nella gestione dell'OA del cane e del gatto

o co-micronizzata (più semplicemente nota come micro-PEA) si traduce in un assorbimento e un'attività nettamente superiori rispetto alla forma non micronizzata (PEA nativa).
Numerose sono ormai le conferme dei benefici legati al ripristino di adeguati livelli di PEA nei tessuti animali. La supplementazione dietetica con micro-PEA, per esempio, ha dimostrato effetti positivi in vari tipi di dolore, soprattutto quelli contraddistinti da una componente neuropatica, come il dolore radicolare o quello associato a ernia discale, ovvero in condizioni di dolore misto (sia infiammatorio che neuropatico) come quello da osteoartrite. Analogamente, l'aggiunta di micro-PEA alla dieta si è dimostrata uno strumento promettente per il controllo di altri disordini cronici, come per esempio le demenze senili e presenili o la dermatite atopica del cane e del gatto.
Oggi, la micro-PEA viene utilizzata in diverse composizioni veterinarie, come mangimi complementari e PARNUTS (alimenti per animali destinati a PARticolari fini NUTrizionali) e rappresenta un interessante strumento dietetico, combinabile con gli interventi farmacologici classici per ottimizzare la salute e il benessere animale (Figura 1).
Nella famiglia delle ALIAmidi, accanto alla PEA, si colloca la Palmitoil-glucosamina (PGA), ovvero l'ammide dell'acido palmitico con la glucosamina. Presente anch'essa in natura (es. piante leguminose) e inserita nel catalogo europeo delle materie prime per mangimi, la PGA è per sua struttura particolarmente indicata per applicazioni nel settore ortopedico. Da un lato, infatti, esercita un effetto ALIA, controllando l'eccessivo rilascio di mediatori da parte dei mastociti iperattivati, dall'altro funziona da fonte di glucosamina, un aminozucchero implicato nella sintesi della matrice cartilaginea. Studi molto recenti mettono, inoltre, in evidenza la capacità della PGA di inibire il recettore TLR4, un elemento cruciale il cui antagonismo "smorza" l'entità della risposta algica.

Palmitoil-glucosamina nell'osteartrite

L'osteoartrite (OA) - anche nota con il termine di artrosi o osteoartrosi - è una patologia articolare cronico-degenerativa particolarmente comune nei cani e nei gatti. Il disordine limita progressivamente la mobilità articolare, può causare dolore e zoppia e interferisce - anche molto pesantemente - con la qualità di vita, tanto che l'OA è oggi una delle principali cause di eutanasia. I dati epidemiologici non sono confortanti: negli ultimi 10 anni si è assistito a un aumento dei casi di OA del 66% nel cane (Figura 3) e addirittura del 150% nel gatto.
Un tempo considerata una patologia a esclusivo coinvolgimento della cartilagine, l'OA è oggi vista come una malattia globale dell'intero organo articolazione, in cui entrano in gioco tutti i tessuti articolari: dall'osso subcondrale, alla membrana sinoviale, dai muscoli peri-articolari, ai nervi e legamenti (Figura 4). La condrodegenerazione, dunque, non può più essere considerata l'unico meccanismo patogenetico dell'OA. Fondamentale è il

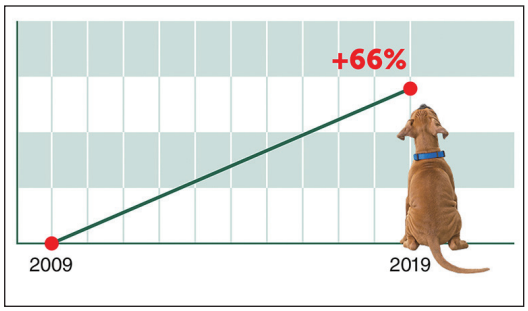

Figura 3. L'osteoartrite è una malattia in preoccupante crescita (fonte: https://www.banfield.com/state-of-pet-health/osteoarthritis/what-is-it)

ruolo giocato da quel "circolo vizioso" di danno, dove meccanismi di condrodegenerazione si intersecano a processi di infiammazione cronica di bassa entità e di sensibilizzazione nervosa centrale e periferica.
Recentemente, all'interno di questa triade di meccanismi, un'attenzione particolare è stata riservata a cellule immuno-infiammatorie residenti nell'articolazione, i mastociti. Considerati veri e propri "direttori d'orchestra" dei processi neuroinfiammatori e algici che caratterizzano l'OA, i mastociti articolari vengono indicati sempre più come possibili nuovi target di trattamento.
Lo spazio per nuovi trattamenti dell'OA in effetti c'è tutto. Le strategie farmacologiche oggi si basano principalmente sull'impiego di FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) che, pur agendo sui sintomi, hanno scarso beneficio sui meccanismi neuroimmuni che sostengono il dolore da OA. Inoltre, possono provocare effetti collaterali se utilizzati a lungo termine, un'e-

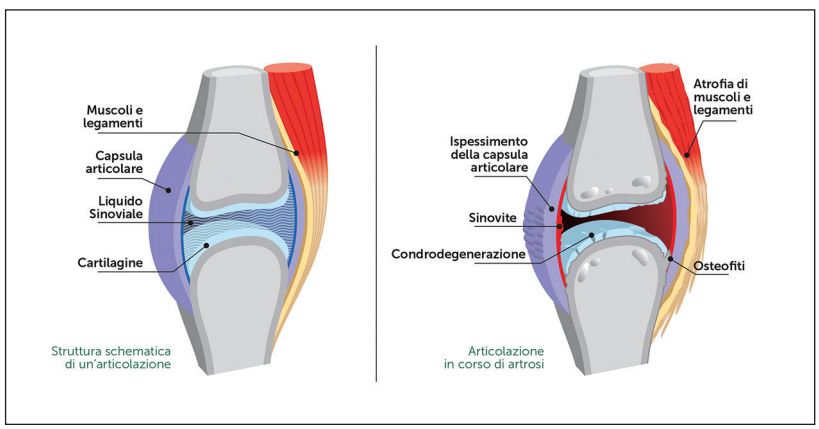

Figura 4. L'osteoartrite è una patologia d'organo, che coinvolge tutti i tessuti articolari.

venienza assai probabile vista la natura cronico-degenerativa della malattia.

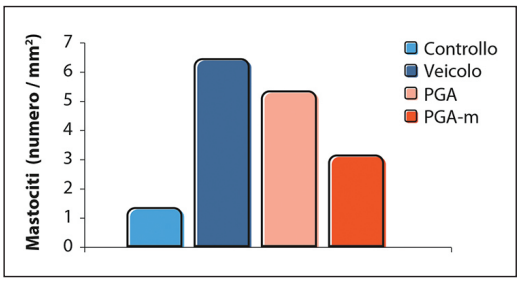

Figura 5. La supplementazione dietetica con palmitoil-glucosamina micronizzata (PGA-m) contrasta l'iperplasia mastocitaria nell'articolazione del ginocchio affetta da artrosi. L'effetto è superiore a quello della PGA. Mod da Cordaro et al., 2019.

Il ricorso ad approcci nutrizionali diretti a controllare i meccanismi patogenetici potrebbe, dunque, aprire interessanti prospettive nella gestione dell'OA del cane e del gatto e della sua componente algica. Tentativi in tal senso sono stati portati avanti tramite l'uso di classici condroprotettori somministrati per via orale (es. glucosamina e condroitin solfato), sostanze capaci di intervenire sull'equilibrio anabolico/catabolico della cartilagine, i cui effetti sono dunque mirati primariamente - se non esclusivamente - al comparto cartilagineo. Recenti indagini, però, hanno evidenziato che tali integrazioni non apportano benefici sostanziali a cani con dolore da OA, a dimostrazione che agire sulla sola cartilagine non è sufficiente a riequilibrare il circolo vizioso di danno che avvia, sostiene e cronicizza la malattia. Altro intervento nutrizionale utilizzato in medicina veterinaria per la gestione dell'OA è quello basato sull'integrazione con acidi grassi essenziali della serie omega-3. Il loro potere antinfiammatorio di certo fornisce potenziali vantaggi; ciononostante, i dati finora pubblicati non sembrano fornire indicazioni univoche e definitive. È in questo contesto che abbiamo deciso di testare l'ALIAmide PGA sull'infiammazione, la condrodegenerazione e il dolore. Come accennato nel precedente paragrafo, PGA è un congenere della PEA, capace di esercitare sia un effetto di modulazione dell'iper-reattività mastocitaria sia una funzione di *"prodrug"* della glucosamina. Abbiamo innanzitutto voluto verificare se – così come osservato per la PEA – il processo di micronizzazione apportasse un vantaggio rispetto alla forma nativa. Lo studio si è articolato in più fasi. Nella prima, abbiamo indagato la sicurezza orale della sostanza nella sua forma micronizzata (PGA-m), dimostrando che essa non modifica in alcun modo il peso corporeo, la comparsa di segni clinici o la mortalità rispetto al veicolo, fino alla dose di 2000 mg/kg.

In seguito a questa conferma sulla sicurezza del composto, abbiamo studiato gli effetti delle varie forme di PGA in un classico modello infiammatorio, confermando che la PGA-m è più efficace della forma non micronizzata nel ridurre i parametri analizzati (es. edema, infiltrazione neutrofilica). Inoltre, in un modello di OA abbiamo osservato come la supplementazione dietetica con PGA-m sia in grado di riportare a norma la soglia algogena e di migliorare la funzione locomotoria già dopo 7 giorni di trattamento. Non solo, ma anche il danno cartilagineo, le alterazioni radiografiche e i *marker* ematici di infiammazione e dolore (es. citochine, metalloproteasi, NGF) venivano ridotti dalla PGA-m in misura maggiore della PGA in forma nativa.

Uno tra i dati più interessanti di questo studio è stato quello sulle cellule infiammatorie residenti in articolazione. Sia i mastociti che i macrofagi, infatti, aumentavano in modo importante in corso di OA, ma tale aumento veniva efficacemente controllato dalla supplementazione dietetica con PGA-m (Figura 5), a conferma della sua capacità di modulare l'attivazione di cellule immuno-infiammatorie (meccanismo ALIA, v. sopra).

I promettenti risultati ottenuti con la PGA-m ci hanno stimolato a proseguire le ricerche nel settore dell'OA. Vista la disponibilità nel mercato veterinario di un alimento dietetico complementare, contenente una forma di PGA co-micronizzata con il polifenolo antiossidante curcumina (PGA-cur), abbiamo pensato di indagare se tale formulazione apportasse benefici aggiuntivi rispetto alla sola PGA-m. Utilizzando un set sperimentale sovrapponibile al precedente, abbiamo in effetti

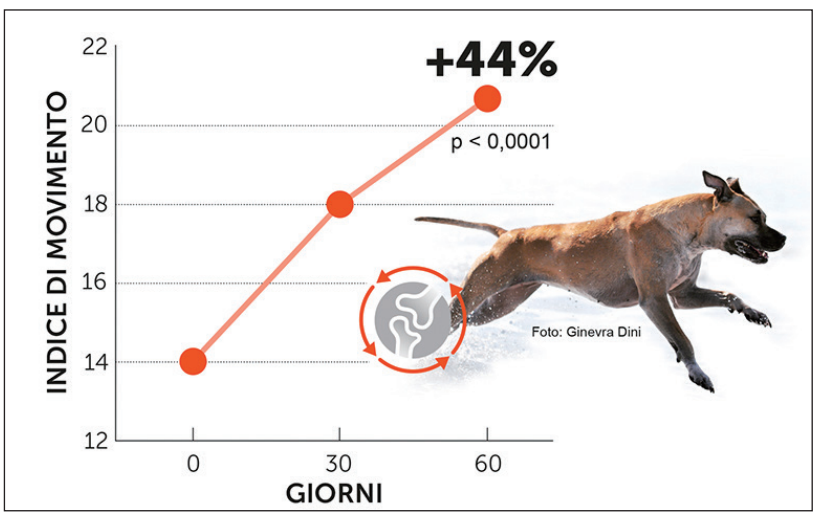

Figura 6. La somministrazione dietetica di palmitoil-glucosamina comicronizzata con curcumina (PGA-cur) a cani con osteoartrite aumenta significativamente l'indice di movimento. Mod. da Asperio, 2020.

dimostrato che PGA-cur esercita attività superiore rispetto a quella dei singoli componenti (PGA-m e curcumina). Più in particolare, la gravità dell'edema, dell'iperalgesia e del danno infiammatorio, nonché l'entità dell'allodinia artrosica e delle alterazioni cartilaginee venivano ridotte in modo significativo integrando la dieta con PGA-cur per tre settimane. Questo stesso intervento si dimostrava in grado di limitare sensibilmente l'aumento di *marker* serici coinvolti nei fenomeni di infiammazione e sensibilizzazione nervosa. Infine, PGA-cur migliorava del 45% la funzione locomotoria compromessa in corso di OA.

Tali risultati concordano pienamente con quanto rilevato da un'indagine osservazionale *"real life"*, condotta da 27 centri veterinari italiani su un totale di 181 cani (62% oltre i 7 anni di età) affetti da OA prevalentemente secondaria a displasia dell'anca o del gomito. In particolare, lo studio valutava l'effetto *add-on* di un alimento dietetico complementare a base di PGA-cur, introdotto per due mesi nell'ambito del piano terapeutico conservativo ritenuto il più adatto a giudizio del medico veterinario (nella maggior parte dei casi, FANS più o meno combinati con misure fisioterapiche). Brevemente, lo studio era così delineato: prima di iniziare la supplementazione, e a distanza di 1 e 2 mesi, il veterinario curante assegnava un punteggio alla zoppia e al dolore, e somministrava al proprietario una serie di domande relative alla disabilità motoria e alle ripercussioni del dolore sul comportamento del cane. Lo studio ha messo in luce una riduzione significativa del punteggio medio di zoppia (-50%), nonché un consistente aumento del numero di cani che, a fine studio, avevano dolore lieve o assente.

Inoltre, l'indagine ha evidenziato un importante miglioramento

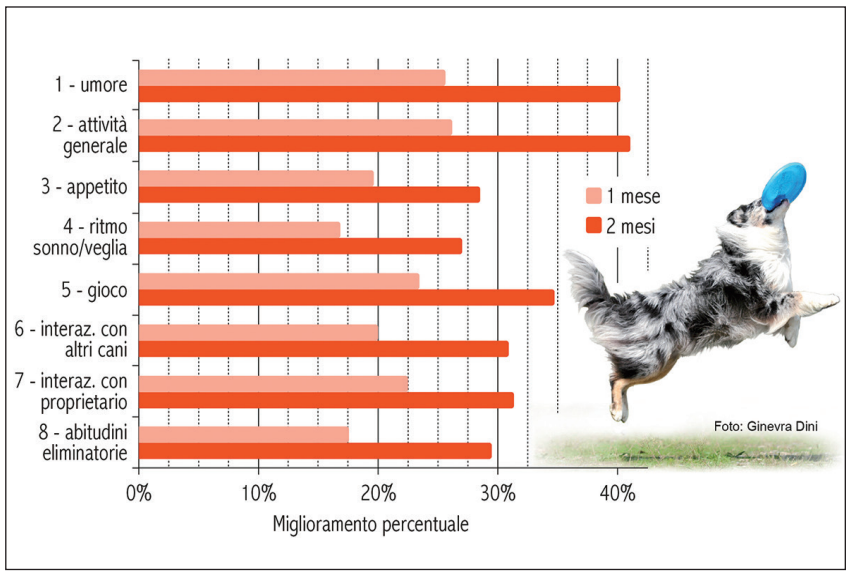

Figura 7. L'integrazione dietetica per 2 mesi con PGA-cur migliora sensibilmente i comportamenti del cane più influenzati dal dolore da artrosi. Mod. da Asperio, 2020.

delle difficoltà motorie, con un recupero del movimento pari al 44% (Figura 6). Infine, è stata dimostrata una marcata riduzione dell'interferenza del dolore articolare in varie sfere del comportamento: dall'umore al ritmo sonno/veglia, dall'appetito alle interazioni con il proprietario o con altri cani (Figura 7).

Conclusione

In conclusione, le ALIAmidi rappresentano una famiglia di sostanze dalle promettenti applicazioni dietetiche nel settore del benessere e della salute animale. Accanto al loro studiatissimo capostipite, la PEA, nuove sostanze della famiglia stanno catturando l'attenzione della comunità scientifica veterinaria, come per esempio la PGA.

Nella forma micronizzata e co-micronizzata con la curcumina (PGA-cur), questa sostanza ha dimostrato di apportare importanti benefici in corso di osteoartrite sia sperimentale che spontanea, intervenendo sui meccanismi multipli che sostengono questo disordine cronico-degenerativo. PGA-cur, attraverso il controllo dei mastociti sinoviali iperattivati in corso di artrosi, si è, infatti, dimostrata in grado di ribilanciare condrodegenerazione, infiammazione di basso grado e sensibilizzazione nervosa. Da un punto di vista clinico-comportamentale, ciò si è tradotto nella riduzione del dolore e della zoppia, nonché in un importante miglioramento della funzionalità motoria.

Sostenuti dall'elevato profilo di sicurezza (DL_{50} orale superiore ai 2000 mg/kg sia per PGA-m che per curcumina), questi dati fanno da apripista all'uso dietetico di PGA-cur nell'ambito del cosiddetto "approccio multimodale", quell'insieme di misure farmacologiche, fisioterapiche, nutrizionali e chirurgiche, tra loro variamente combinate, che sempre più sta emergendo come *gold standard* per la gestione dell'artrosi del cane e del gatto.

**** Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Messina***

Quello dei mangimi medicati è oggi considerato un campo altamente promettente, sia dal punto di vista clinico che di marketing

Foto di zhao hui

Bibliografia

Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions.* 1993, *39 Spec No*, C145-7

Asperio R. Integrazione dietetica con PGA-Cur: indagine osservazionale su 181 cani con osteoartrite. *Summa*. 2020, *8*, 39–48

Britti D, Crupi R, Impellizzeri D, *et al*. A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC Vet Res.* 2017,*13*, 229

Carta G, Murru E, Vargiu R, *et al*. Essential fatty acids deficient diet modulates N-Acylethanolamide profile in rat's tissues. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020, *153*, 102053

Chiocchetti R, Galiazzo G, Tagliavia C, *et al*. Cellular Distribution of Canonical and Putative Cannabinoid Receptors in Canine Cervical Dorsal Root Ganglia. *Front Vet Sci.* 2019, *6*, 313

Cordaro M, Siracusa R, Impellizzeri D, *et al*. Safety and efficacy of a new micronized formulation of the ALIAmide palmitoylglucosamine in preclinical models of inflammation and osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2019, *21*, 254

Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020,*16*, 9–29

Cruccu G, Stefano GD, Marchettini P, *et al*. Micronized Palmitoylethanolamide: A Post Hoc Analysis of a Controlled Study in Patients with Low Back Pain - Sciatica. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2019, *18*, 491–5

Davies M. Veterinary clinical nutrition: success stories: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2016, *75*, 392–7

della Rocca G, Gamba D. Terapia farmacologica del dolore da osteoartrosi. *La Settimana Veterinaria*. 2021, *1176*, 12–6

Fox SM. Multimodal Management of Canine Osteoarthritis. 2nd ed. CRC Press; 2017. 168 p

Fusco M, Skaper SD, Coaccioli S, *et al*. Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation. *Pain Pract*. 2017, *17*, 522–32

Galiazzo G, Giancola F, Stanzani A, *et al*. Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPARα in the canine gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol.* 2018, *150*, 187–205

Gugliandolo E, Barbagallo A, Peritore AF, *et al*. Oral Supplementation with Ultramicronized Palmitoylethanolamide for Joint Disease and Lameness Management in Four Jumping Horses: A Case Report. *Animals (Basel)*. 2020, *10*, E1469

Gugliandolo E, Peritore AF, Impellizzeri D, *et al*. Dietary Supplementation with Palmitoyl-Glucosamine Co-Micronized with Curcumin Relieves Osteoarthritis Pain and Benefits Joint Mobility. *Animals (Basel).* 2020, *10*, 1827

Gugliandolo E, Peritore AF, Piras C, *et al*. Palmitoylethanolamide and Related ALIAmides: Prohomeostatic Lipid Compounds for Animal Health and Wellbeing. *Veterinary Sciences.* 2020, *7*, 78

Gupta R, Srivastava A, Lall R. Nutraceuticals in veterinary medicine. Springer Nature (Switzerland); 2019. 877 p.

Iannotta M, Belardo C, Trotta MC, *et al*. N-palmitoyl-D-glucosamine, a Natural Monosaccharide-Based Glycolipid, Inhibits TLR4 and Prevents LPS-Induced Inflammation and Neuropathic Pain in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021, *22*, 1491
Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M, *et al*. Micronized/ultramicronized palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. *J Neuroinflammation*. 2014,*11*, 136
Ioan-Facsinay A. Initiating pain in osteoarthritis (OA): is it the mast cell? *Osteoarthritis Cartilage*. 2018, *26*, 1–3
Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, *et al*. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci*. 1996,*19*, 514–20
Lo Verme J, Fu J, Astarita G, *et al*. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol*. 2005, *67*, 15–9
Miragliotta V, Ricci PL, Albanese F, *et al*. Cannabinoid receptor types 1 and 2 and peroxisome proliferator-activated receptor-α: distribution in the skin of clinically healthy cats and cats with hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol*. 2018, *29*, 316-e111
Noli C, della Valle MF, Miolo A, *et al*. Effect of dietary supplementation with ultramicronized palmitoylethanolamide in maintaining remission in cats with nonflea hypersensitivity dermatitis: a double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol*. 2019, *30*, 387-e117
Noli C, della Valle MF, Miolo A, *et al*. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study. *Vet Dermatol*. 2015, *26*,432–40
Petrosino S, Cordaro M, Verde R, *et al*. Oral Ultramicronized Palmitoylethanolamide: Plasma and Tissue Levels and Spinal Anti-hyperalgesic Effect. Front Pharmacol. 2018;9:249.
Petrosino S, Schiano Moriello A. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2020, *21*, 9526
Polidoro G, Galiazzo G, Giancola F, *et al*. Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis. *J Feline Med Surg*. 2020, *Nov 11*,1098612X20970510
Solorzano C, Zhu C, Battista N, *et al*. Selective N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase inhibition reveals a key role for endogenous palmitoylethanolamide in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, *106*, 20966–71
Stanzani A, Galiazzo G, Giancola F, *et al*. Localization of cannabinoid and cannabinoid related receptors in the cat gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol*. 2020,*153*, 339–56
Vezzoni A, Crupi F, Boiocchi S, *et al*. Effect of palmitoylethanolamide co-ultra micronized with quercetin in dogs with osteoarthritis by means of dynamic gate analysis and canine brief pain inventory questionnaire. In: *Proceedings of the 5th World Veterinary Orthopaedic Congress ESVOT-VOS. Barcelona, Spain*; 2018, p. 771–2
Zohoori FV. Chapter 1: Nutrition and Diet. *Monogr Oral Sci*. 2020, *28*, 1–13.