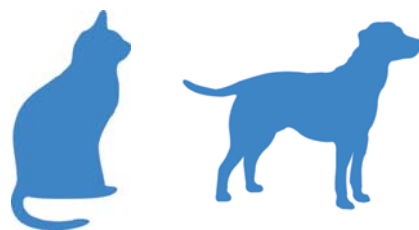


Il ruolo delle ALIAmidi nel controllo del dolore cronico nel cane e nel gatto



La gestione del dolore cronico maladattivo rappresenta una sfida rilevante per il medico veterinario specializzato in animali da compagnia. Tra i molteplici meccanismi patogenetici coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento del dolore cronico, si sta delineando sempre più chiaramente il ruolo svolto dalle cellule non-neuronali, come mastociti e microglia, tanto da considerarle nuovi potenziali bersagli per la gestione del dolore cronico. Le ALIAmidi sono una famiglia di ammidi di acidi grassi il cui nome deriva da un meccanismo d'azione comune, "*Autacoid Local Injury Antagonism*" (ALIA). La molecola capostipite delle ALIAmidi è la palmitoiletanolamide (PEA), un paracannabinoide, prodotto localmente *on demand* quando si rende necessario controllare le risposte immuno-infiammatorie e limitare i segni clinici che ne derivano. Attraverso un meccanismo mediato da molteplici recettori, PEA è in grado di controllare le risposte delle cellule non-neuronali. Alla famiglia delle ALIAmidi appartengono anche altri composti, come ad esempio la palmitoilglucosamina (PGA), capace di aumentare i livelli endogeni di PEA. Numerosi sono gli studi che dimostrano l'effetto anti-iperalgescico della supplementazione di PEA e PGA, soprattutto nelle formulazioni ultramicronizzate e co-micronizzate, a maggiore biodisponibilità (micro-PEA e micro-PGA). Dopo una introduzione sulle ALIAmidi, il presente articolo descrive brevemente il ruolo delle cellule non-neuronali nella cronicizzazione del dolore, riporta una panoramica sulla modalità d'azione di PEA e PGA e ne riassume le principali evidenze precliniche e cliniche nel dolore cronico. Nel complesso, i dati disponibili suggeriscono che la micro-PEA e la micro-PGA possano rappresentare utili strumenti nella gestione dietetica del dolore cronico nei cani e nei gatti.



Giorgia della Rocca¹
Med Vet, professore associato



Federica Bubini Regini²
Med Vet, libero professionista



Alessandra Di Salvo¹
CTF, PhD in Farmacologia e tossicologia veterinaria, professore associato

INTRODUZIONE

Le ALIAmidi sono una famiglia di ammidi di acidi grassi che condividono un meccanismo d'azione comune, ovvero il cosiddetto *Autacoid Local Injury Anta-*

¹Centro di Ricerca sul Dolore Animale (CeRiDA), Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

²Libero professionista, Venezia, Italia

*Corresponding author: giorgia.dellarocca@unipg.it

Ricevuto: 15/12/25 - Accettato: 5/1/26

Le ALIAMidi sono una famiglia di ammidi di acidi grassi che condividono un ruolo pro-omeostatico in diverse patologie sostenute da risposte infiammatorie e neuroinfiammatorie.

gonism (ALIA). L'acronimo venne coniato a metà degli anni '90 dal premio Nobel Rita Levi Montalcini, per definire un meccanismo autocoide autoprotettivo, basato sulla produzione locale di sostanze lipidiche capaci di down-modulare l'iperattività cellulare (principalmente delle cellule immunitarie), scongiurando, così, l'eccessivo perdurare di fenomeni di infiammazione o neuroinfiammazione (*non-resolving neuroinflammation*, vedi paragrafo successivo).^{1,2}

Il capostipite delle ALIAMidi è la palmitoiletanolamide (PEA). Oggi PEA è considerata un "paracannabinoid", cioè una sostanza endogena simile agli endocannabinoidi - come l'arachidonoiletanolamide (AEA) e il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) - che, a differenza di questi ultimi, agisce senza legarsi direttamente ai recettori CB1 o CB2.³ Viene prodotta al bisogno ("on demand") da diversi tipi cellulari, tra cui mastociti, astrociti e microglia, al fine di garantire che le risposte di queste cellule si mantengano - per intensità e durata - entro limiti fisiologici.⁴ Numerosi altri tipi cellulari sono modulati dalla PEA; tra questi, i macrofagi,⁵ i cheratinociti,^{6,7} e i linfociti.^{8,9} Si è osservato, inoltre, che la PEA può proteggere i neuroni, controllare la loro attività sinaptica e desensibilizzare i recettori del dolore.¹⁰

Oltre alla PEA, le ALIAMidi comprendono altre ammidi di acidi grassi, quali, ad esempio, Adelmidrol (diethylamide dell'acido azelaico), palmitoilglucosamina (PGA) e oleoiletanolamide (OEA) (Figura 1). Alcune di queste, come Adelmidrol e PGA, hanno recentemente dimostrato di aumentare i livelli endogeni di PEA.¹¹⁻¹⁴ Altre, invece, stanno emergendo come naturali mediatori preposti al controllo dell'infiammazione su base metabolica, la metainfiammazione.¹⁵ È il caso dell'OEA, che somministrata in forma di miscela con altre ALIAMidi, sta fornendo risultati promettenti nella gestione dell'obesità e delle comorbidità associate.^{2,16,17}

Sebbene i meccanismi molecolari che sostengono queste differenti funzioni delle ALIAMidi possano essere diversi e specifici - e tuttora in fase di studio - nell'insieme le evidenze concordano circa il ruolo pro-omeostatico delle ALIAMidi in diverse patologie sostenute da risposte infiammatorie e neuroinfiammatorie "non resolving".^{2,18} La somministrazione esogena di ALIAMidi si configura, dunque, come un intervento capace di mimare e supportare meccanismi autoprotettivi, principalmente ripristinando i livelli endogeni

di PEA.

Il presente articolo si propone di fornire una panoramica concisa su uno dei più emergenti meccanismi patogenetici nella cronicizzazione del dolore (la neuroinfiammazione) e di riassumere i dati a favore dell'integrazione dietetica di alcune ALIAMidi nella gestione del dolore cronico, grazie alla loro capacità di intervenire su tale meccanismo.

Cellule non neuronali, quali mastociti e microglia, in alcune circostanze possono favorire lo sviluppo di neuroinfiammazione "non resolving", cui può seguire lo sviluppo di dolore cronico.

La neuroinfiammazione "non resolving" nel dolore cronico

Crescenti evidenze dimostrano che particolari cellule del sistema immunitario, intimamente associate o localizzate all'interno del sistema nervoso, giocano un ruolo importante nella cronicizzazione del dolore. Si tratta delle cosiddette cellule "non-neuronali", come i mastociti (all'interno del sistema nervoso e nei tessuti periferici) e la microglia (a livello spinale e soprasspinale). In condizioni fisiologiche, queste cellule supportano il corretto funzionamento dei neuroni (ad esempio attraverso il rilascio di fattori neurotrofici); in condizioni patologiche, invece, possono causare la persistenza del dolore anche dopo la guarigione della lesione originale.¹⁹ Quando non correttamente regolata da meccanismi endogeni pro-risolutivi, l'attivazione prolungata delle cellule non-neuronali provoca, infatti, il rilascio incontrollato di mediatori pro-infiammatori. Il processo è noto come neuroinfiammazione "non resolving", che non va incontro, cioè, al naturale spegnimento una volta terminata la sua funzione protettiva, trasformandosi da meccanismo difensivo ad effetto di danno. Ne conseguono cambiamenti plastici duraturi della connettività sinaptica, con conseguente aumento della trasmissione nocicettiva, alterazioni delle vie di segnalazione del dolore e sviluppo di dolore cronico.^{20,21} Va, inoltre, considerato che esiste un dialogo bidirezionale tra mastociti e microglia.²² In condizioni patologiche, può dare avvio a un vero e proprio circolo vizioso, evento critico nell'abbassamento della soglia nocicettiva e nella sensibilizzazione neuronale, con conseguenti fenomeni di iperalgesia e allodinia.^{23,24} In conclusione, l'iperattivazione delle cellule non-neuronali, non correttamente controbilanciata da adeguati meccanismi pro-risolutivi, determina il persistere di stati neuroinfiammatori, oggi considerati fattori chiave

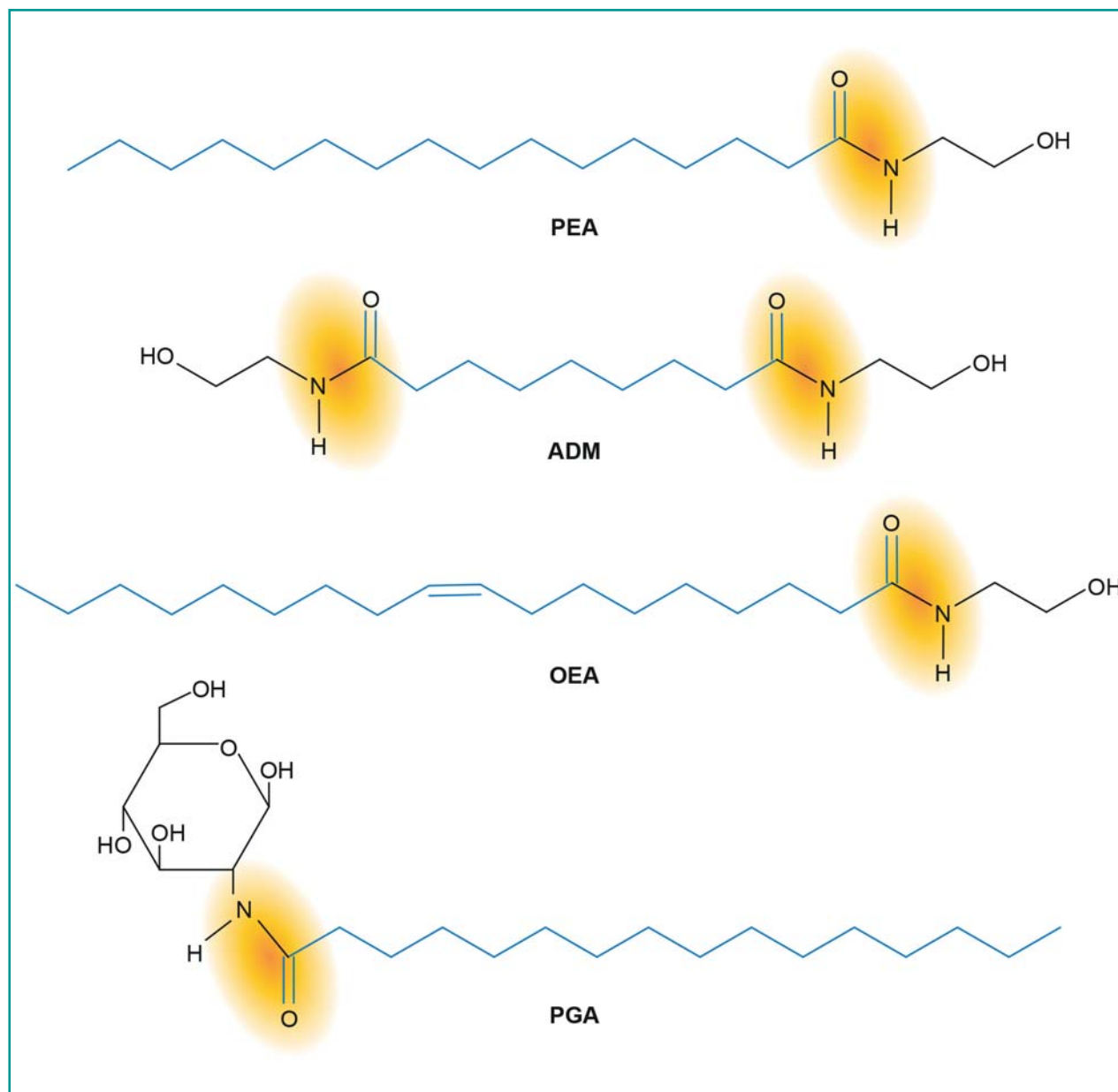


Figura 1 - Struttura chimica delle principali ALIAmidi. Sono evidenziati il legame ammidico (ovale giallo) e l'acido grasso (in blu). ADM = Adelmidrol; OEA = oleoiletanolamide; PEA = palmitoiletanolamide; PGA = palmitoilglucosamina. Mod. da ².

nel mantenimento del dolore.²⁵ Recenti evidenze dimostrano il ruolo della neuroinfiammazione anche nel dolore cronico sia del cane che del gatto.²⁶⁻²⁸

Tuttavia, le cellule non neuronali sono anche dotate di funzioni protettive cruciali nella risoluzione della neuroinfiammazione e del dolore. Infatti, mastociti e microglia sono in grado di ridurre la sensibilizzazione producendo mediatori lipidici pro-risoluzione.⁸ In questo contesto, particolare attenzione è attualmente dedicata agli endocannabinoidi e ai composti lipidici correlati, quali le ALIAmidi e più in particolare alla PEA che, così come altri endocannabinoidi, viene rilasciata localmente durante un danno per controbilanciare gli effetti dei mediatori pro-algici.

Metabolismo endogeno, target e principali meccanismi della PEA nella modulazione del dolore

La PEA è naturalmente contenuta in moltissime fonti alimentari, sia di origine vegetale che animale, dalla soia alle carote, dalle uova alla carne di manzo; inoltre, è stata identificata in pressoché tutti i tessuti e fluidi corporei dei mammiferi, dove viene prodotta localmente «on demand» e degradata per via enzimatica, una volta esaurita la propria funzione.¹⁰

In particolare, la sintesi endogena di PEA avviene a partire da un precursore glicerofosfolipidico nella membrana cellulare, mentre la degradazione dipende da due amidasi, situate rispettivamente nella membra-

na cellulare e nei lisosomi, ovvero l'amido-idrolasi degli acidi grassi (*fatty acid amide hydrolase, FAAH*) e l'amidasi delle N-aciletanolamine (*N-acylethanolamine acid amidase, NAAA*).²⁹

Sebbene i livelli endogeni di PEA siano strettamente regolati, numerose evidenze suggeriscono che, in determinate condizioni, il metabolismo della PEA possa essere alterato. I suoi livelli si modificano, infatti, durante alcuni stati patologici e si ritiene che la loro riduzione contribuisca allo sviluppo della malattia. Ad esempio, un significativo calo del livello di PEA è stato riscontrato in diversi modelli di dolore cronico,³⁰ nonché in pazienti umani affetti da dolore viscerale e somatico.^{31,32} D'altro canto, è stato anche osservato che i livelli di PEA possono aumentare in risposta al danno cellulare, ad esempio in cheratinociti sottoposti a irradiazione UV, in cute lesionata di cani affetti da dermatite atopica, o nel colon di cani con enteropatia cronica, come recentemente evidenziato.² Secondo l'interpretazione attualmente più accreditata, livelli ridotti di PEA sono indicativi di un esaurimento delle capacità di produrre questa sostanza, mentre livelli aumentati rappresentano il naturale tentativo di limitare la gravità della malattia. Coerentemente, la normalizzazione dei livelli di PEA - attraverso l'inibizione delle vie degradative o la sua somministrazione³³⁻³⁵ - si è dimostrata un approccio promettente per il controllo della neuroinfiammazione e del dolore.^{4,10,36,37}

Interagendo con numerosi recettori, la PEA è responsabile del controllo del dolore grazie alla sua capacità di controllare la reattività di cellule non-neuronali, come mastociti e microglia.

Una volta prodotta, la PEA controlla la risposta cellulare attraverso un eterogeneo ventaglio di bersagli recettoriali, tutti afferenti all'endocannabinoidoma (il sistema endocannabinoido allargato).³⁸ I recettori cannabinoidi di tipo 1 e 2 (CB1 e CB2), il recettore nucleare sensibile al proliferatore del perossisoma α (*peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α*), il recettore vanilloide a potenziale transitorio 1 (*transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1*) e i recettori accoppiati alle proteine G 55 e 119 (*G protein-coupled receptors, GPR55, GPR119*)^{2,39} sono tutti target della PEA. Questa eterogenea famiglia è ampiamente studiata negli animali da compagnia (cani e gatti), dove i vari recettori sono stati localizzati sia nel sistema nervoso che in tessuti periferici. In particolare, sono espressi nella cute, lungo il tratto gastrointestinale, in diverse aree cerebrali, nel midollo spinale e nei gangli delle radici dorsali.⁴⁰ Mentre su alcuni di questi recettori, come il

PPAR α , PEA funziona da agonista diretto, su altri (es. CB1, CB2) l'azione è indiretta (Figura 2). In questo caso, l'attivazione recettoriale dipende dalla capacità di PEA di aumentare i livelli, ridurre la degradazione o aumentare l'affinità recettoriale degli endocannabinoidi, come AEA e 2-AG, secondo quello che è stato definito "effetto *entourage*".^{10,39} Tale effetto è stato dimostrato specificamente nel cane, dove la somministrazione orale di PEA in forma biodisponibile (micro-PEA, vedi dopo) ha determinato un aumento significativo di circa 20 volte dei livelli plasmatici dell'endocannabinoide 2-AG (vedi inserto Figura 2).⁶

Questo meccanismo recettoriale *multitarget* e altamente ridondante è responsabile del controllo del dolore da parte della PEA e conferisce a tale molecola una naturale funzione analgesica,⁴¹ primariamente ascrivibile alla sua capacità di controllare la reattività di cellule non-neuronali, come mastociti^{42,43} e microglia spinale (Figura 2).^{36,44-46}

ALIAMIDI per via orale: il problema della biodisponibilità

Come anticipato, le ALIAMIDI sono in genere sostanze altamente lipofile. Sia la PEA che la PGA, ad esempio, hanno un coefficiente di ripartizione (indicato come log P) maggiore di 5.^{47,48} Tale coefficiente è definito come il rapporto tra le concentrazioni di una sostanza disciolta in un solvente lipidico (modello di membrane biologiche) e le concentrazioni disciolte in acqua (modello di fluidi corporei acquosi, come il sangue). Sostanze con logP superiore a 3 attraversano facilmente le membrane, ma incontrano problemi di solubilità nei fluidi gastrointestinali acquosi, e presentano, pertanto, un limitato assorbimento e una scarsa distribuzione ai tessuti corporei una volta assunte per via orale. Una soluzione tecnologica per superare queste limitazioni risiede nella riduzione delle dimensioni delle particelle, tramite micronizzazione (Figura 3).⁴⁹

Nella pratica clinica, dove la via orale è la forma di somministrazione preferita, le ALIAMIDI in formulazione co-micronizzata e ultra-micronizzata (note collettivamente come micro-PEA o micro-PGA) sono privilegiate ed hanno dimostrato biodisponibilità ed efficacia nettamente superiore, rispetto alle rispettive forme non processate.^{10,39,47,48,50,51}

Numerosi studi preclinici hanno evidenziato come la PEA sia in grado di esercitare un chiaro effetto antinocicettivo in modelli animali di dolore cronico di tipo infiammatorio, neuropatico e misto.

Evidenze precliniche a seguito dell'integrazione di PEA e micro-PEA nella gestione del dolore cronico

Il razionale della somministrazione di PEA per il benessere e il sollievo dal dolore fu intuito alla fine degli

anni Novanta dal Premio Nobel Rita Levi Montalcini, che affermò che “*gli effetti osservati della Palmitoiletanolamide sembrano riflettere le conseguenze del rifornimento al tessuto di una quantità sufficiente del fisiologico regolatore dell'omeostasi cellulare*”. Da allora, sono stati condotti nu-

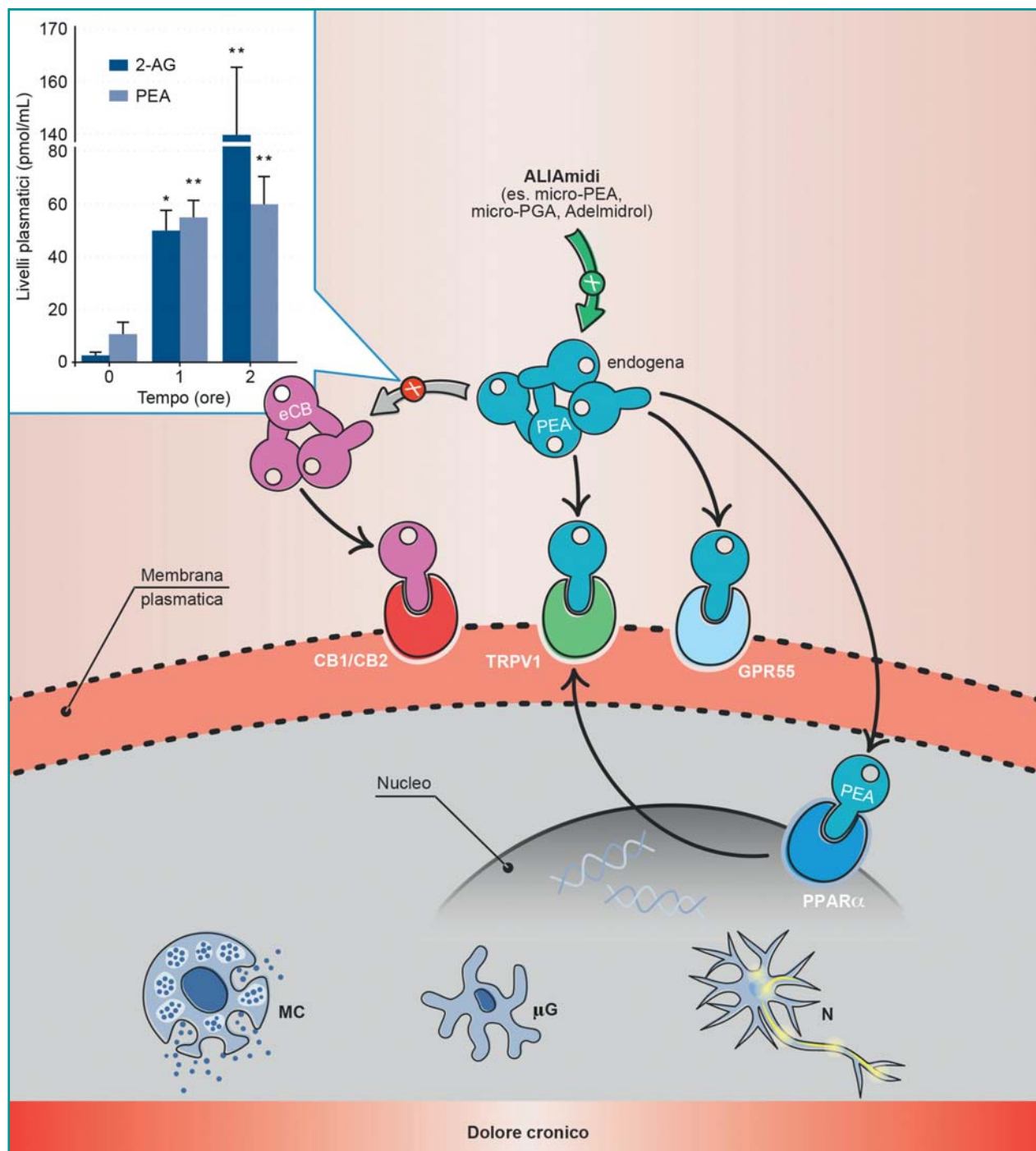


Figura 2 - Agonismo diretto e indiretto della PEA endogena (chiave blu) sui recettori cannabinoidi canonici (CB1, CB2) e su quelli afferenti al più largo sistema dell'endocannabinoidoma, espressi sulla membrana plasmatica (es. TRPV1, GPR55) o nel nucleo (PPAR) delle cellule neuronali e non-neuronali. Il meccanismo recettoriale *multitarget* della PEA consente alla sostanza di controllare le vie del dolore. Le ALIAmidi (come micro-PEA e micro-PGA) aumentano i livelli di PEA endogena (freccia verde), mimandone, così, le azioni autoprotettive. Nell'insero in alto a sinistra, dato esemplificativo dell'effetto *entourage*, cioè dell'aumento di endocannabinoidi (in questo caso 2-AG) dopo somministrazione di micro-PEA al cane. Per ulteriori dettagli, si rimanda al testo. eCB = endocannabinoidi (es. anandamide e 2-arachidonoilglicerolo); MC = mastocita; μ G = microglia; N = neurone 2-AG = 2-arachidonoilglicerolo. Mod. da ^{10,69}.

merosi studi preclinici, che hanno dimostrato che la PEA esercita un chiaro effetto antinocicettivo nei modelli animali di dolore cronico di tipo infiammatorio, neuropatico e misto, sia quando utilizzata come intervento singolo, sia in associazione a farmaci analgesici.^{10,39} Interessante notare che studi condotti in un modello di dolore neuropatico da lesione parziale del nervo hanno evidenziato come la somministrazione di micro-PEA non solo migliori il comportamento algico (misurato mediante allodinia meccanica e iperalgesia termica), ma sia anche in grado di ridurre il correlato deficit mnemonico.⁵²

Altri studi hanno dimostrato che il pre- e co-trattamento con micro-PEA riduce la dose efficace degli oppioidi, ritarda l'insorgenza di tolleranza e migliora l'efficacia analgesica di questi farmaci, probabilmente regolando il *crosstalk* tra mastociti e astrociti.^{53,54} L'aggiunta di micro-PEA ha anche consentito di ridurre le dosi attive di paracetamolo in un modello di dolore neuropatico da lesione del nervo.⁵⁵

Degna di particolare nota è una meta-analisi della IASP, da cui si evince che gli agonisti PPAR α e, più specificatamente la PEA, sono efficaci nell'attenuare i comportamenti associati al dolore, in un'ampia gamma di modelli sperimentali di dolore infiammatorio o neuropatico.⁵⁶ Inoltre, è stato scoperto che l'effetto antinocicettivo della PEA è paragonabile a quello dei cannabinoidi sintetici o dei fitocannabinoidi, come il nabilone e il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ 9-THC).¹⁰

A livello molecolare, vari studi hanno rilevato una riduzione spinale di marcatori di attivazione delle vie del dolore (es. Fos) e di mediatori infiammatori (es. citochine, NGF), nonché la modulazione di fattori pro-infiammatori nucleari (es. *nuclear factor κ B*, NF- κ B) in seguito alla somministrazione di micro-PEA.^{10,39} Inoltre,

in modelli di dolore neuropatico, si è dimostrato che la micro-PEA riduce i segnali elettrofisiologici di ipereccitabilità neuronale a livello spinale. Infine, molti studi preclinici hanno ripetutamente confermato che l'effetto analgesico della PEA transita per i recettori dei cannabinoidi (es. CB1, CB2, PPAR α). Ad esempio, è stato suggerito che l'aumento dell'espressione dei recettori CB2 da parte della microglia, mediato dall'attivazione dei recettori PPAR α , rappresenti uno dei possibili meccanismi alla base dell'effetto analgesico della PEA.¹⁰

Anche la PGA si è dimostrata utile nel mitigare il dolore osteoarticolare e viscerale in svariati studi preclinici.

Evidenze precliniche a seguito dell'integrazione di micro-PGA nella gestione del dolore cronico

La PGA è un glicolipide monosaccaridico di derivazione naturale (presente, ad esempio, nelle leguminose), risultato del legame tra acido palmitico e glucosamina.⁴⁸ La PGA è un'ALIAMide in grado di innalzare i livelli endogeni di PEA, come recentemente dimostrato sia *in vivo*¹³ che *in vitro*.¹⁴ È probabile che questo meccanismo sostenga la sua capacità di ridurre la degranulazione mastocitaria.⁵⁷ A differenza della PEA, la PGA funziona, però, anche da fonte di glucosamina, un amminozucchero implicato nella sintesi della matrice cartilaginea e nella produzione del glicocalice, quello strato ricco di glicolipidi e glicoproteine che ricopre e protegge gli epitelii, come quello enterico e l'urotelio vescicale. Questa caratteristica rende la PGA particolarmente adatta alla gestione del dolore osteoarticolare e viscerale (Figura 4).

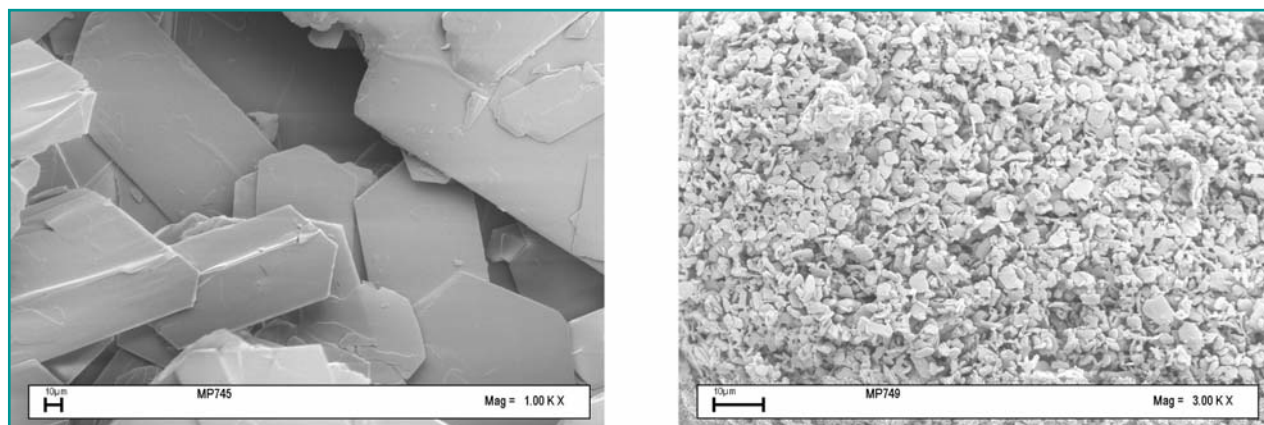


Figura 3 - Immagini al microscopio elettronico a scansione di polvere di PEA in forma non processata (sinistra) e ultramicronizzata (destra). Per gentile concessione dei laboratori di ricerca chimica di Epitech Group SpA.

In forma micronizzata (micro-PGA), la PGA si è dimostrata più attiva della forma non processata nel controllare, ad esempio, il dolore articolare in un modello sperimentale di OA. La micro-PGA, in particolare, ha consentito di ridurre biomarcatori di infiammazione e dolore (come citochine, metalloproteasi ed NGF), riportare a norma la soglia algogena e migliorare la funzione locomotoria già dopo 7 giorni di trattamento.⁴⁸

Nel medesimo modello di OA, l'integrazione per tre settimane di una formulazione di PGA co-m micronizzata con il polifenolo antiossidante curcumina (PGA-cur), ha contrastato l'aumento di NGF e ridotto l'iper-algesia e l'allodinia associate ad OA, migliorando del 45% la funzione locomotoria (Figura 4A).⁵⁸

Oltre a un'azione agonista sul PPAR- α ,⁵⁹ la micro-PGA avrebbe un effetto antagonista sul recettore TLR4 (*Toll-like Receptor 4*), meccanismo chiamato in causa nella sua capacità di ridurre il dolore neuropatico e viscerale.^{59,60} Un importante effetto sulla neuroinfiammazione spinale correlata al dolore viscerale emerge anche da un recente studio condotto in un modello di dolore enterico (disbiosi intestinale da antibiotico-terapia). Due settimane di integrazione dietetica con micro-PGA hanno consentito di normalizzare la sensibilità viscerale (Figura 4B) e la trasmissione del dolore al midollo spinale, riducendo l'espressione dei canali ionici del dolore, Piezo 2.⁶¹

Infine, l'effetto sulla neuroinfiammazione è confermato anche da uno studio condotto in un modello di cistite, dove l'integrazione dietetica con una miscela a

base di micro-PGA e un flavonoide antiossidante da agrumi ha limitato l'attivazione dei neuroni e delle cellule non-neuronali a livello spinale, riducendo sensibilmente il dolore cronico viscerale (Figura 4 C).⁶²

Evidenze cliniche a seguito dell'integrazione di micro-PEA nella gestione del dolore cronico nella specie umana

Sono numerosi gli studi clinici nell'uomo che hanno indagato l'effetto antalgico della somministrazione dietetica di micro-PEA (singolarmente o in combinazione con farmaci antidolorifici, tra cui oppioidi, gabapentinoidi e FANS) in diverse condizioni dolorose. Complessivamente, sono ormai oltre 5000 i pazienti inclusi in tali indagini. I risultati di recenti revisioni sistematiche e meta-analisi mostrano un importante effetto benefico complessivo della micro-PEA sul dolore cronico, sia neuropatico di origine periferica e centrale, che misto (osteoarticolare) e pelvico.^{10,50,63,64} Particolarmente interessanti sono i risultati di una recente revisione narrativa, focalizzata sull'effetto della micro-PEA nel dolore cronico-persistente, quando utilizzata in associazione (*add-on*) a farmaci antalgici, come oppioidi, tramadolo, FANS, paracetamolo, duloxetina e pregabalin. I pazienti co-trattati con micro-PEA sperimentano, infatti, effetti antalgici superiori rispetto a quelli che assumono la sola terapia farmacologica. Un ulteriore aspetto interessante che emerge da questa revisione è il buon profilo di tollerabilità della micro-PEA, tale da consentirne un utilizzo sicuro, anche nei

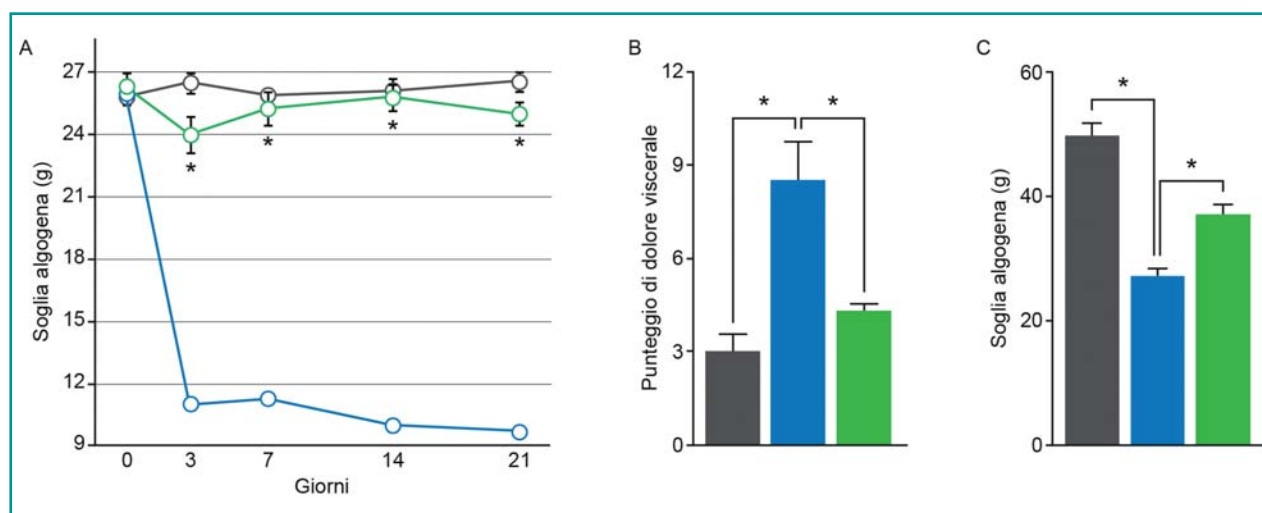


Figura 4 - Effetto antalgico di micro-PGA, utilizzata come tale o con l'aggiunta di sostanze antiossidanti, in tre modelli sperimentali di dolore cronico: (A) dolore da OA, (B) dolore enterico da antibiotico-terapia, (c) dolore viscerale conseguente a cistite da chemioterapia. (A) L'integrazione con PGA-cur (linea verde) previene lo sviluppo di allodinia meccanica (linea blu), consentendo agli animali trattati di mantenere una sensibilità al dolore sovrapponibile a quella del gruppo di controllo sano (linea grigia). (B) L'integrazione con micro-PGA (barra verde) previene l'ipersensibilità viscerale al test di distensione addominale (barra blu). In grigio, il gruppo di controllo sano di confronto. (C) L'integrazione con micro-PGA associata a un flavonoide antiossidante (barra verde) contrasta la riduzione della soglia algogena (barra blu) dovuta allo sviluppo di cistite. In grigio, il gruppo di controllo sano. I dati sono espressi come media \pm errore standard. Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative. Mod. da: (A)⁵⁸, (B)⁶¹ e (C)⁶².

pazienti fragili (anziani, con comorbidità o in terapia polifarmacologica).³⁹

A differenza della micro-PEA, la micro-PGA non ha ancora terminato l'iter regolatorio previsto per l'uso nella specie umana; i dati relativi alla sua integrazione si limitano, pertanto, agli studi preclinici (paragrafo precedente) e a quelli di pertinenza veterinaria (paragrafo successivo).

Anche I risultati di studi clinici condotti nelle specie canina e felina hanno dimostrato l'utilità di PEA e PGA nella gestione del dolore osteoarticolare (cane) e orale (gatto).

Evidenze cliniche a seguito dell'integrazione di micro-PEA e micro-PGA nella gestione del dolore nei cani e nei gatti

Le innumerevoli evidenze finora ottenute con l'uso delle ALLAmidi PEA e PGA nel controllo della neuroinfiammazione e sensibilizzazione nervosa hanno recentemente portato la WSAVA a introdurre la PEA - così come la curcumina, la quercetina e la glucosamina - tra i supplementi utilizzabili nel controllo del dolore negli animali da compagnia.⁶⁵

Cinque studi hanno finora trattato la somministrazione dietetica di ALLAmidi per il sollievo dal dolore in cani e gatti di proprietà. Uno studio in aperto è stato condotto su 13 cani adulti di taglia medio-grande, affetti da dolore cronico da OA e zoppia persistente da oltre un mese. Tutti i cani sono stati integrati per 4 settimane con un mangime complementare contenente PEA co-ultramicronizzata con l'antiossidante naturale quercetina (PEA-q, 24 mg/kg SID). Il questionario *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI) è stato utilizzato per valutare la gravità del dolore cronico (*Pain Severity Score*, PSS) e il suo impatto sulle normali funzionalità del cane (*Pain Interference Score*, PIS). In base al criterio di successo terapeutico stabilito (riduzione di almeno un punto di PSS e PIS), l'integrazione è risultata efficace nel 54,5% dei cani già alla seconda settimana; inoltre, i punteggi CBPI sono diminuiti significativamente durante lo studio. Miglioramenti significativi sono emersi anche a carico della zoppia, valutata sia dal veterinario (scala clinica da 0 a 4) sia nel corso dell'analisi dinamica dell'andatura.⁶⁶

Un altro studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una miscela di PEA (300 mg), daidzeina (50 mg) e genisteina (4 mg), somministrata due volte al giorno per 28 giorni in 12 cani con dolore cronico. Le valutazioni sono state condotte al giorno 0, 14 e 28, includendo esami fisici, CBPI e punteggi di qualità della vita ri-

feriti dal proprietario. I risultati hanno mostrato un netto miglioramento del dolore, testimoniato da una diminuzione del punteggio PSS, PIS e CBPI totale, nonché un miglioramento dei punteggi di qualità della vita e di preoccupazione familiare. Lo studio conclude che la miscela utilizzata è efficace, sicura e ben tollerata nella gestione del dolore cronico del cane.⁶⁷

Un terzo studio in doppio cieco contro placebo è attualmente in corso in gatti con dolore orale, sottoposti a estrazione dentale per radici ritenute, parodontite di stadio 3-4 o lesioni da riassorbimento odontoclastico (qualsiasi tipo/stadio). Il disegno dello studio prevede la somministrazione di una forma di PEA co-micronizzata con l'antiossidante quercetina (PEA-q, 20 mg/kg BID) o placebo per 1 settimana prima e 3 settimane dopo l'estrazione, e l'applicazione quotidiana con un gel orale contenente Adelmidrol al 2% o placebo per 10 giorni dopo l'intervento. Il dolore viene valutato all'inclusione (T0), subito prima dell'estrazione (T1) e 2 settimane dopo (T2), sia dal proprietario (utilizzando la *Composite Oral and Maxillofacial Pain Scale-Canine/Feline*, COPS-C/F), sia dal veterinario specialista algologo (utilizzando la versione abbreviata della scala *Unesp-Botucatu Feline Pain Scale*, UFEPS-SF), quest'ultima applicata anche dopo l'estrazione. Per valutare la qualità della vita del gatto, viene utilizzata la scala *Karnofsky* a T0 e T2. Inoltre, l'andamento del dolore e della qualità di vita viene seguito anche in due follow-up, condotti, rispettivamente, a uno e due mesi dall'intervento chirurgico, tramite somministrazione telefonica al proprietario delle scale COPS-C/F e *Karnofsky*. All'analisi preliminare dei dati relativi ai primi 10 gatti inclusi, si è osservata una diminuzione significativa del dolore nel tempo, senza differenze tra i gruppi. Interessante notare, però, che solo in uno dei due gruppi emergeva una significativa riduzione del dolore misurato con COPS-C/F durante il periodo preoperatorio (quindi sotto trattamento con PEA-q).⁶⁸ Cani con dolore cronico da OA hanno tratto beneficio anche da un'integrazione alimentare a lungo termine con PGA-cur, somministrata come aggiunta a misure conservative. Finora sono stati condotti due studi.^{69,70} Nel primo, PGA-cur (13 mg/kg) è stata aggiunta quotidianamente per 2 mesi al piano di gestione individuale di 181 cani con OA. Dolore e zoppia - valutati dal veterinario - diminuivano in modo significativo; miglioravano anche i comportamenti legati alla difficoltà di movimento e al dolore, valutati dal proprietario.⁷⁰

Nel secondo studio, PGA-cur (30-50 mg/kg al giorno) è stata somministrata per 18 settimane a 58 cani con diagnosi clinica e radiografica di OA e dolore cronico grave, insieme al meloxicam, usato a dosi scalari per le prime 8 settimane. Lo studio ha messo in luce che il

90% dei cani che rispondeva alla dose piena di meloxicam poteva ridurre la dose fino al 25% di quella iniziale, senza sperimentare alcun peggioramento del dolore. Inoltre, il 75% dei cani non mostrava alcuna ri-cutizzazione del dolore dopo 10 settimane dalla sospensione del FANS, confermando così la capacità di PGA-cur di mantenere nel tempo il sollievo dal dolore articolare ottenuto con il meloxicam.⁶⁹

I risultati degli studi clinici sopra riassunti, per quanto ancora in numero limitato, forniscono indicazioni promettenti sull'uso della micro-PEA e della micro-PGA per la gestione del dolore cronico nei cani e nei gatti, utilizzate sia singolarmente che integrate in un piano di trattamento multimodale.

CONCLUSIONI

La recente comprensione del ruolo delle cellule non-neuronali nella cronicizzazione del dolore sta svelando nuovi potenziali bersagli per una sua moderna gestione. Inoltre, sta diventando sempre più chiaro che il po-

tenziamento della segnalazione endocannabinoidale può limitare lo sviluppo di stati di dolore persistente o cronico, principalmente attraverso la modulazione delle cellule non-neuronali. Una di queste strategie è l'uso dietetico delle ALIAMidi in formulazioni biodisponibili, in particolare micro-PEA e micro-PGA. Come esaminato in questo articolo, esistono solide prove a supporto dell'integrazione alimentare con queste sostanze nella gestione del dolore cronico, con sfaccettature diverse a seconda delle caratteristiche specifiche dell'ALIAMide utilizzata.

Sebbene siano necessari ulteriori studi clinici in pazienti veterinari, i risultati rassegnati forniscono le basi per un impiego "evidence-based" delle ALIAMidi nella gestione dietetica del dolore cronico in cani e gatti, sia come trattamento a sé stante, che nell'ambito di un piano di intervento multimodale.

Ringraziamenti

Si ringrazia Sofia Pavan per il supporto grafico.

PUNTI CHIAVE

- La neuroinfiammazione "non resolving", in parte conseguente ad iperattivazione delle cellule non-neuronali, determina il persistere di stati neuroinfiammatori, oggi considerati fattori chiave nella cronicizzazione del dolore.
- Numerose evidenze scientifiche concordano circa il ruolo pro-omeostatico delle ALIAMidi in diverse patologie sostenute da risposte infiammatorie e neuroinfiammatorie "non resolving".
- Esistono numerose prove sia precliniche che cliniche a supporto dell'uso dietetico delle ALIAMidi, in particolare micro-PEA e micro-PGA, nel controllo del dolore cronico.

The role of aliamides in controlling chronic pain in dogs and cats

Summary

The management of maladaptive chronic pain poses a significant challenge for companion animal veterinarians. Among the multiple pathogenetic mechanisms involved in the onset and maintenance of chronic pain, the role played by non-neuronal cells, such as mast cells and microglia, is becoming increasingly clear, so much so that they are now considered novel potential targets for chronic pain management. ALLAmides are a family of fatty acid amides whose name derives from a common mechanism of action, «Autacoid Local Injury Antagonism» (ALLA). The parent molecule of the ALLAmides is palmitoylethanolamide (PEA), a paracannabinoid, produced locally on demand when it is necessary to control immuno-inflammatory responses and limit the ensuing clinical signs. Through a mechanism mediated by a variety of receptors, PEA is able to control the responses of non-neuronal cells. Other compounds also belong to the ALLAmide family, such as palmitoylglucosamine (PGA), which can increase endogenous PEA levels. Several studies demonstrate the anti-hyperalgesic effect of PEA and PGA supplementation, especially in the ultra-micronized and co-micronized formulations, which have greater bioavailability (micro-PEA and micro-PGA). This article introduces the ALLAmides, briefly describes the role of non-neuronal cells in pain chronification, provides an overview of the mechanism of action of PEA and PGA, and reviews the main preclinical and clinical evidence in chronic pain. Overall, the available data suggest that micro-PEA and micro-PGA may represent useful tools in the dietary management of chronic pain in dogs and cats.

BIBLIOGRAFIA

1. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R *et al*. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokinin. Trends in Neurosciences Nov;19(11):514-20, 1996.
2. Della Rocca G, Re G. Palmitoylethanolamide and Related ALIAMides for Small Animal Health: State of the Art. Biomolecules Aug 26;12(9):1186, 2022.
3. Passani MB, Provensi G, Piomelli D. Editorial: The paracannabinoid system: endocannabinoid-like lipids and their functions. Front En-

- doctrinol (Lausanne) 14:1263924, 2023.
4. Petrosino S, Schiano Moriello A. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries-A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* Dec 15;21(24):9526 2020.
 5. Gabriëlsson L, Gouveia-Figueira S, Häggström J *et al.* The anti-inflammatory compound palmitoylethanolamide inhibits prostaglandin and hydroxyicosatetraenoic acid production by a macrophage cell line. *Pharmacology Research & Perspectives* Apr;5(2):e00300, 2017.
 6. Petrosino S, Schiano Moriello A, Cerrato S *et al.* The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *The British Journal of Pharmacology* Apr;173(7):1154-62, 2016.
 7. Petrosino S, Cristino L, Karsak M *et al.* Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis. *Allergy* Jun 1;65(6):698-711, 2010.
 8. Chiurchiù V, Leuti A, Smoun R *et al.* Bioactive lipids ALIAMides differentially modulate inflammatory responses of distinct subsets of primary human T lymphocytes. *Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) Journal* Oct;32(10):5716-23, 2018.
 9. Soga Y, Kamiyama N, Ozaki T *et al.* Lipid mediator palmitoylethanolamide (PEA) inhibits pathogenic T cell differentiation in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* Jan;743:151085, 2025.
 10. Della Rocca G, Gamba D. Chronic Pain in Dogs and Cats: Is There Place for Dietary Intervention with Micro-Palmitoylethanolamide? *Animals (Basel)* Mar 29;11(4):952, 2021.
 11. Petrosino S, Puigdemont A, Della Valle MF *et al.* Adelmidrol increases the endogenous concentrations of palmitoylethanolamide in canine keratinocytes and down-regulates an inflammatory reaction in an in vitro model of contact allergic dermatitis. *The Veterinary Journal* Jan;207:85-91, 2016.
 12. Del Re A, Palenca I, Seguela L *et al.* Oral Adelmidrol Administration Up-Regulates Palmitoylethanolamide Production in Mice Colon and Duodenum through a PPAR- Independent Action. *Metabolites* May 19;12(5):457, 2022.
 13. Palenca I, Basili Franzin S, Zilli A *et al.* N-palmitoyl-d-glucosamine limits mucosal damage and VEGF-mediated angiogenesis by PPAR α -dependent suppression of pAkt/mTOR/HIF1 α pathway and increase in PEA levels in AOM/DSS colorectal carcinoma in mice. *Phytotherapy Research* Nov;38(11):5350-62, 2024.
 14. Schiano Moriello A, Allarà M, Iannotti FA *et al.* Deciphering the interaction between N-palmitoyl-D-glucosamine and the endocannabinoidome. *Scientific Reports* Jul 1;15(1):21094, 2025.
 15. Palenca I, Masulli M, Rurgo S *et al.* Targeting metabolic syndrome with ALIAMides: A novel multi-mechanistic approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy* Nov;192:118611, 2025.
 16. Piantedosi D, Morelli G, Musco N *et al.* Correction: An olive oil-derived NAE mixture (Olaliamid[®]) improves liver and cardiovascular health, and decreases meta-inflammation in naturally obese dogs: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Veterinary Research* Nov 29;21(1):694, 2025.
 17. Melini S, Lama A, Comella F *et al.* Targeting liver and adipose tissue in obese mice: Effects of a N-acylethanolamine mixture on insulin resistance and adipocyte reprogramming. *Biomedicine & Pharmacotherapy* May;174:116531, 2024.
 18. Gugliandolo E, Peritore AF, Piras C *et al.* Palmitoylethanolamide and Related ALIAMides: Prohomeostatic Lipid Compounds for Animal Health and Wellbeing. *Veterinary Sciences* Jun 16;7(2):78, 2020.
 19. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology* Mar;141(3):314-27, 2014.
 20. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neurosciences* Jul;6(7):521-32, 2005.
 21. Ferreira R, Bernardino L. Dual role of microglia in health and disease: pushing the balance toward repair. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:51, 2015.
 22. Lakatos S, Rosta J. Bidirectional Interplay Between Microglia and Mast Cells. *International Journal of Molecular Sciences* Aug 5;26(15):7556, 2025.
 23. Ellis A, Bennett DLH. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia* Jul;111(1):26-37, 2013.
 24. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12:72, 2018.
 25. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of Anesthesia* Feb;33(1):131-9, 2019.
 26. Pedersen TR, Berend M, Rusbridge C. Neuroanatomy of spinal nociception and pain in dogs and cats: a practical review for the veterinary clinician. *Frontiers in Veterinary Science* 12:1534685, 2025.
 27. Rusbridge C. Neuropathic pain in cats: Mechanisms and multimodal management. *Journal of Feline Medicine & Surgery* May;26(5):1098612X241246518, 2024.
 28. Pedersen TR, Agerholm JS, Rusbridge C *et al.* Spatial transcriptomic alterations of the dorsal horn in dogs with neuropathic pain. *Pain Reports* Dec;10(6):e1360, 2025.
 29. Tsuboi K, Uyama T, Okamoto Y *et al.* Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflammation and Regeneration* 38:28, 2018.
 30. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *British Journal of Pharmacology* Jun;174(11):1349-65, 2017.
 31. Fichna J, Wood JT, Papanastasiou M *et al.* Endocannabinoid and cannabinoid-like fatty acid amide levels correlate with pain-related symptoms in patients with IBS-D and IBS-C: a pilot study. *PLoS One* 8(12):e85073, 2013.
 32. Richardson D, Pearson RG, Kurian N *et al.* Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 10(2):R43, 2008.
 33. Zhou P, Xiang L, Yang Y *et al.* N-Acylethanolamine acid amidase (NAAA) inhibitor F215 as a novel therapeutic agent for osteoarthritis. *Pharmacological Research* Jul;145:104264, 2019.
 34. Casili G, Lanza M, Campolo M *et al.* Synergic Therapeutic Potential of PEA-Um Treatment and NAAA Enzyme Silencing in the Management of Neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences* Oct 11;21(20):7486 2020.
 35. Argueta DA, Avalos B, Goel Y *et al.* Neuroprotective, anti-inflammatory, and analgesic activity of palmitoylethanolamide in sickle cell mice. *Blood Advances* Jun 24;9(12):3056-68, 2025.
 36. Das A, Balakrishnan P. Mechanisms and clinical applications of palmitoylethanolamide (PEA) in the treatment of neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2025 Jan;33(1):121-33.
 37. Wang Y, Duan X, Li Z, Pan Y, Deng J. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Pain and Its Clinical Application Prospects. *Drug Design, Development and Therapy* 19:6897-923, 2025.
 38. Maione S, Costa B, Di Marzo V. Endocannabinoids: a unique opportunity to develop multitarget analgesics. *Pain* Dec;154 Suppl 1:S87-93, 2013.
 39. Nobili S, Micheli L, Lucarini E *et al.* Ultramicronized N-palmitoylethanolamine associated with analgesics: Effects against persistent pain. *Pharmacology & Therapeutics* Jun;258:108649, 2024.
 40. Di Salvo A, Chiaradia E, Sforza M *et al.* Endocannabinoid system and phytocannabinoids in the main species of veterinary interest: a comparative review. *Veterinary Research Communications* Oct;48(5):2915-41, 2024.
 41. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* Jul 16;394(6690):277-81, 1998.
 42. Cerrato S, Brazis P, della Valle MF *et al.* Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNF α release from canine skin mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology* Jan 15;133(1):9-15, 2010.
 43. Petrosino S, Schiano Moriello A, Verde R *et al.* Palmitoylethanolamide counteracts substance P-induced mast cell activation in vitro by stimulating diacylglycerol lipase activity. *Journal of Neuroinflammation* Dec 26;16(1):274, 2019.
 44. Zhou G, Fu X, Wang L *et al.* Palmitoylethanolamide ameliorates neu-

- roinflammation via modulating PPAR- α to promote the functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neuroscience Letters* Jun 11;781:136648, 2022.
45. D'Aloia A, Molteni L, Gullo F *et al.* Palmitoylethanolamide Modulation of Microglia Activation: Characterization of Mechanisms of Action and Implication for Its Neuroprotective Effects. *International Journal of Molecular Sciences* Mar 17;22(6):3054, 2021.
 46. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Glia and mast cells as targets for palmitoylethanolamide, an anti-inflammatory and neuroprotective lipid mediator. *Molecular Neurobiology* Oct;48(2):340-52, 2013.
 47. Petrosino S, Cordaro M, Verde R *et al.* Oral Ultramicronized Palmitoylethanolamide: Plasma and Tissue Levels and Spinal Anti-hyperalgesic Effect. *Frontiers in Pharmacology* 9:249, 2018.
 48. Cordaro M, Siracusa R, Impellizzeri D *et al.* Safety and efficacy of a new micronized formulation of the ALLAmide palmitoylglucosamine in preclinical models of inflammation and osteoarthritis pain. *Arthritis Research & Therapy* Nov 28;21(1):254, 2019.
 49. Kumari L, Choudhari Y, Patel P *et al.* Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life (Basel)* Apr 27;13(5):1099, 2023.
 50. Bortoletto R, Comacchio C, Garzitto M *et al.* Palmitoylethanolamide supplementation for human health: A state-of-the-art systematic review of Randomized Controlled Trials in patient populations. *Brain, Behavior, and Immunity* Feb;43:100927, 2025.
 51. Di Stefano V, Steardo L, D'Angelo M *et al.* Palmitoylethanolamide: A Multifunctional Molecule for Neuroprotection, Chronic Pain, and Immune Modulation. *Biomedicines* May 22;13(6):1271, 2025.
 52. Boccella S, Marabese I, Iannotta M *et al.* Metabotropic Glutamate Receptor 5 and 8 Modulate the Ameliorative Effect of Ultramicronized Palmitoylethanolamide on Cognitive Decline Associated with Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences* Apr 9;20(7):1757, 2019.
 53. Micheli L, Lucarini E, Nobili S *et al.* Ultramicronized N-palmitoylethanolamine Contributes to Morphine Efficacy Against Neuropathic Pain: Implication of Mast Cells and Glia. *Current Neuropharmacology* 22(1):88-106, 2024.
 54. Toti A, Micheli L, Lucarini E *et al.* Ultramicronized N-Palmitoylethanolamine Regulates Mast Cell-Astrocyte Crosstalk: A New Potential Mechanism Underlying the Inhibition of Morphine Tolerance. *Biomolecules* Jan 25;13(2):233, 2023.
 55. Peritore AF, Siracusa R, Fusco R *et al.* Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Paracetamol, a New Association to Relieve Hyperalgesia and Pain in a Sciatic Nerve Injury Model in Rat. *International Journal of Molecular Sciences* May 15;21(10):3509, 2020.
 56. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG *et al.* Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain* Jul 1;162(Suppl 1):S26-44, 2021.
 57. Miolo A, Badino P, Barbero R *et al.* Effetti di una nuova forma di glucosamina sulla degranulazione dei mastociti. Studio in vitro. *Veterinaria* 21(6):23-8, 2007.
 58. 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)* Oct 8;10(10):1827, 2020.
 59. Palencia I, Seguela L, Del Re A *et al.* N-Palmitoyl-D-Glucosamine Inhibits TLR-4/NLRP3 and Improves DNBS-Induced Colon Inflammation through a PPAR- α -Dependent Mechanism. *Biomolecules* Aug 22;12(8):1163, 2022.
 60. 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. *International Journal of Molecular Sciences* Feb 2;22(3):1491, 2021.
 61. Ricciardi F, Morace AM, Fusco A *et al.* Modulatory activity of N-palmitoyl-D-glucosamine in bridging gut dysbiosis and pain mechanisms. *Pain* Aug 1;166(12):2863-73, 2025.
 62. Gugliandolo E, Franco GA, Marino Y *et al.* Uroprotective and pain-relieving effect of dietary supplementation with micronized palmitoyl-glucosamine and hesperidin in a chronic model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Frontiers in Veterinary Science* 10:1327102, 2023.
 63. Schweiger V, Schievano C, Martini A, Polati L, Del Balzo G, Simari S, *et al.* Extended Treatment with Micron-Size Oral Palmitoylethanolamide (PEA) in Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* May 28;16(11):1653, 2024.
 64. Viña I, López-Moreno M. Meta-Analysis of Palmitoylethanolamide in Pain Management: Addressing Literature Gaps and Enhancing Understanding. *Nutr Rev.* 2025 Jul 1;83(7):e1604-18.
 65. Monteiro BP, Lascelles BDX, Murrell J *et al.* 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice [Internet]* [cited 2025 Dec 3];64(4):177-254. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/js-ap.13566>, 2023.
 66. 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: 5th World Veterinary Orthopaedic Congress ESVOT-VOS. Barcelona, Spain, p 771-772; 2018.
 67. Shah HJ, Pariyani JK, Shinde KV *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of Palmitoylethanolamide (PEA) combination in managing the pain in dogs. *Int J Vet Sci Anim Husbandry [Internet]*. 2025 [cited 2025 Dec 5];10(5):95-100. Available from: <https://www.veterinarypaper.com/archives/2025/10/5//10-4-57>, 2025.
 68. Gamba D, Colonna F, Weizman K *et al.* ALIAmides within multimodal management of dental pain in cats: study protocol and preliminary data from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [abstract]. *Advancements in Health Research* 2(S1), 2025.
 69. Della Rocca G, Schievano C, Di Salvo A *et al.* Palmitoyl-glucosamine co-micronized with curcumin for maintenance of meloxicam-induced pain relief in dogs with osteoarthritis pain. *BMC Veterinary Research* Feb 7;19(1):37, 2023.
 70. Asperio R. Integrazione dietetica con PGA-Cur: indagine osservazionale su 181 cani con osteoartrite. *Summa* 8:39-48, 2020.