

Palmitoiletanolamide: ruolo endogeno, profilo farmacologico ed evidenze sull'efficacia clinica

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

L'**infiammazione** è il **processo fisiologico** che sottende la maggior parte dei fenomeni biologici. È **funzionale** allo stato di salute quando è finalizzata a un preciso evento biologico, quando ha un tempo di inizio e di risoluzione ben precisi e scanditi, quando l'intensità è limitata, quando il dolore che l'accompagna non interferisce con la qualità della vita quotidiana. Nella vita della donna, ne è esempio preciso l'infiammazione che sottende e accompagna l'ovulazione, la mestruazione, il riassorbimento del muscolo uterino nel post parto.

L'**infiammazione** diventa **patologica e patogena** quando si crea una disregolazione nel rapporto tra mediatori pro-infiammatori e quelli anti-infiammatori, condizione in cui il processo infiammatorio si automantiene in modo afinalistico ("non resolving") come patologia cronica in sé; quando è di intensità marcata e/o quando è prolungata (per persistenza della noxa che l'ha attivata e/o per inadeguatezza/anomalia dei processi di difesa che l'accompagnano). Quando tende a coinvolgere organi vicini ("comorbidità") (Graziottin et al. 2013; Graziottin et al. 2014). E quando, se non diagnosticata e trattata, tende ad estendersi al midollo spinale e al cervello, creando **neuroinfiammazione, depressione e comportamento di malattia ("sickness behaviour")** (Walker et al 2013)

L'infiammazione accompagna in vario grado **tutte le patologie**, tra cui le **cardiovascolari, autoimmuni, infettive, neurodegenerative e oncologiche**. Patologie che si esacerbano dopo la menopausa e con il progredire del processo di invecchiamento.

L'infiammazione aumenta soprattutto in caso di **menopausa precoce**, specialmente se **iatrogena**. In tal caso molteplici fattori patogeni concorrono all'incremento dello stato infiammatorio distrettuale e sistemico.

Per tutti questi motivi, è essenziale conoscere le caratteristiche principe e i fattori endogeni che sono in grado di ottimizzare il decorso dell'infiammazione, con lo scopo di mantenerla entro i limiti fisiologici e/o di riportarvela, se prolungata, eccessiva, patogena e quindi distruttiva per l'organismo.

Obiettivo del lavoro è analizzare concisamente le evidenze relative a un mediatore endogeno lipidico che, on demand, viene prodotto durante il processo di infiammazione, la **palmitoiletanolamide**. Saranno riassunte le evidenze sul suo **ruolo endogeno** nei processi di risoluzione dell'infiammazione, le **caratteristiche farmacologiche** e le **evidenze di efficacia clinica**, con focus sulle **patologie associate a neuroinfiammazione**. Tema di particolare interesse nelle donne in post menopausa.

Palmitoiletanolamide: ruolo endogeno

La palmitoiletanolamide (PEA), ammido dell'acido palmitico con l'etanolanmina, è una molecola presente in molti alimenti della dieta comune come uova, soia, pomodori, piselli, arachidi etc. (Kilaru et al 2007). È anche prodotta da molte cellule dell'organismo dei mammiferi ed è particolarmente abbondante nei tessuti cerebrali (Bachur et al 1965). La produzione della PEA e di altre aciletanolammidi (NAE) avviene a partire da precursori fosfolipidici presenti nella membrana plasmatica (Hansen e Diep 2009; Ahn et al 2008; Wang e Ueda 2009).

La PEA viene sintetizzata on demand in seguito a stimoli in grado di evocare una risposta immunitaria. Fa parte dei **mediatori lipidici** responsabili della **risoluzione dell'infiammazione**, un programma attivo e coordinato che si esplica già nelle prime ore dopo l'inizio della risposta infiammatoria: **"The beginning programs the end"** (Serhan e Savill 2005; Buckley et al 2013).

I **mediatori antinfiammatori** o pro-risolutori contrastano attivamente l'azione dei mediatori pro-infiammatori. A livello cellulare, questo si traduce nella stimolazione della fagocitosi dei leucociti apoptotici, la promozione dell'apoptosi delle cellule danneggiate sino alla **neuroprotezione**. A livello clinico, l'**azione anti-infiammatoria** e pro-risolutoria endogena si traduce nella **riduzione del dolore** (Piomelli e Sasso 2014).

PEA: infiammazione e alterazione dei livelli endogeni

I **livelli endogeni della PEA** sono alterati nelle **condizioni patologiche** accompagnate da **danno cellulare** e da **processi infiammatori**.

Nei **tessuti infiammati**, e in seguito ad ischemia tissutale, i **livelli di PEA aumentano significativamente** (Kondo et al 1998; Epps et al 1979). Aumenti della PEA sono stati osservati nei tessuti cerebrali di animali cui è stato indotto uno stato simile alla sclerosi multipla e in seguito a contusione spinale (Loría et al 2008; Garcia-Ovejero et al 2009). Nelle **malattie neurologiche**, aumenti di PEA sono stati osservati nel liquor di pazienti con schizofrenia, emicrania cronica e sclerosi multipla (Leweke et al 1999; Sarchielli et al 2007; Di Filippo et al 2008). Nella sclerosi multipla i livelli di PEA risultano aumentati anche nel plasma (Jean-Gilles et al 2009).

A livello addomino-pelvico, i livelli di PEA aumentano nel **duodeno di pazienti celiaci** (D'Argenio et al 2007) e nel **colon di pazienti con colite ulcerosa** (Darmani et al 2005).

A livello cutaneo, **aumenti di PEA** sono stati osservati negli animali affetti da **neuropatia diabetica** (Darmani et al 2005), **dopo esposizione a sostanze irritanti** (Petrosino et al 2010) e in caso di **dermatite atopica** (Abramo et al 2014).

Non mancano situazioni patologiche in cui i **livelli di PEA si riducono** in modo drammatico. Ciò avviene, ad esempio, nel **fluido sinoviale di pazienti con artrosi o artrite reumatoide**, nei quali i livelli di PEA rispetto ai soggetti senza patologie articolare sono circa **mille volte più bassi** (Richardson et al 2008).

Le alterazioni dei livelli di PEA nelle condizioni accompagnate da processi infiammatori suggeriscono che **l'apporto esogeno della molecola possa favorire/accelerare il processo di risoluzione dell'infiammazione e il ripristino dell'omeostasi tissutale.**

Ruolo della PEA esogena

La **somiglianza chimica della PEA con l'endocannabinoide anandamide** (Devane et al 1992) e le evidenze sulle **interazioni tra PEA e il sistema degli endocannabinoidi** (Jonsson et al 2001; Petrosino et al 2010; Skaper e Di Marzo 2012) hanno favorito la realizzazione di una serie di studi farmacologici i cui risultati hanno confermato l'efficacia della PEA nella promozione dei processi di risoluzione dell'infiammazione nelle condizioni sperimentali caratterizzate da un elevato coinvolgimento delle cellule mastocitarie (Mazzari et al 1996). Crescenti evidenze indicano infatti come la somministrazione esogena della PEA abbia un ruolo chiave **nel promuovere i processi di risoluzione dell'infiammazione, con conseguente riduzione del dolore.**

Ad esempio, è stato riportato che la somministrazione sistemica di dosaggi compresi tra 0.1 e 10 mg/kg inibisce, in modo dose-dipendente, l'extravasazione plasmatica indotta da sostanza P o da anafilassi cutanea passiva (Aloe et al 1993; Mazzari et al 1996), lo sviluppo di edema tissutale e/o l'aumento di mediatori pro-infiammatori conseguenti all'applicazione cutanea o sottocutanea di sostanze come la carragenina, il destrano, la formalina e l'1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene etc. (Mazzari et al 1996; Calignano et al 1998; Conti et al 2002; Costa et al 2002; LoVerme et al 2005; D'Agostino et al 2009; Petrosino et al 2010).

Effetti antinfiammatori e antidolorifici della PEA sono anche stati descritti in condizioni caratterizzate da **infiammazione neurogenica e dolore pelvico** (Jaggar et al 1998; Farquhar-Smith et al 2001; Capasso et al 2001; Farquhar-Smith et al 2002; Haller et al 2006; Pessina et al 2014; Borrelli et al 2015). È importante sottolineare che, a differenza dei farmaci antinfiammatori, la **PEA preserva l'effetto analgesico e antinfiammatorio anche in caso di dolore cronico e/o neuropatico** (Jaggar et al 1998; Capasso et al 2001; Costa et al 2008; De Filippis et al 2010; De Filippis et al 2011; Luongo et al 2013; Bettoni et al 2013; Di Cesare Mannelli et al 2013).

Oltre ai processi periferici, la PEA è in grado di **contenere i processi di neuroinfiammazione che coinvolgono il sistema nervoso centrale (CNS)** nei casi di malattie neurodegenerative, psichiatriche e in seguito a traumi.

Processi di neuroinfiammazione sono anche presenti nelle condizioni in cui la **persistenza di stimoli neurogenici periferici**, come avviene ad esempio nel **dolore pelvico cronico**, stimoli l'insorgenza di **alterazioni centrali**. La **microglia**, insieme ai **mastociti cerebrali e periferici**, fa parte delle cellule immunitarie che pilotano i processi di **neuroinfiammazione centrale**.

PEA, sinergia con molecole naturali con proprietà antiossidanti

Tra le molecole che le cellule immunitarie secernono nei tessuti nel corso dei processi infiammatori, gli agenti ossidanti svolgono un ruolo importante nell'immunità innata. Tuttavia, le specie ossidanti producono nei tessuti infiammati una grande varietà di effetti dannosi, la cui intensità concorre a originare fenomeni patologici e ampliare la risposta infiammatoria. Il danno tissutale si determina in seguito agli effetti delle specie molecolari dotate di notevole reattività, derivate dall'ossigeno e dall'azoto, su proteine, lipidi e acidi nucleici. In condizioni caratterizzate da *low grade inflammation*, l'utilizzo di prodotti in grado di minimizzare gli esiti tossici delle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto possono concorrere al ripristino dell'omeostasi tissutale. Tra le molecole naturali in grado di contrastare i processi di perossidazione ci sono diversi flavonoidi, come la **luteolina** e la **polidatina**.

La **luteolina** è un flavone normalmente presente in forma glicosilata in alimenti comunemente presenti nella dieta come il sedano, le carote, l'insalata, gli spinaci, la cipolla, l'origano, il rosmarino, il pepe verde, la camomilla, l'olio d'oliva, e in piante come il caprifoglio, il *Chrysanthemum morifolium*, la bardana (Ferracane et al 2009; Miean e Mohamed 2001; Chen et al 2007; López-Lázaro 2009). E' stato dimostrato che la luteolina ha numerosi effetti biologici: fra questi, l'effetto protettivo sui processi ossidativi che coinvolgono il DNA in presenza di radicali liberi (Romanová et al 2001; Ghanta et al 2007) e gli effetti anti-infiammatori e anti-ossidanti (Harris et al 2006). La luteolina si colloca tra i più potenti ed efficaci polifenoli in grado di **inibire la produzione di citochine proinfiammatorie** e di monossido nitrico indotti dalla endotossina lipopolissaccaride (Xagorari et al 2001; Riachi e De Maria 2015).

La **polidatina** (3,5,4'-diidrossistilbene-3-O-β-D-glucopiranoside) è un glucoside del resveratrolo in cui il gruppo glicosidico è legato in posizione C-3 in sostituzione di un gruppo ossidrilico. È la forma predominante in cui il resveratrolo è presente in natura. È stato suggerito che il glucoside possa essere idrolizzato a resveratrolo già nel duodeno o nel colon (Meng et al 2004); in alternativa, si pensa che il piceide possa essere assimilato come tale ed essere successivamente idrolizzato a livello degli enterociti (Henry-Vitrac et al 2006). Le proprietà biologiche della polidatina sono state dimostrate in molti studi e includono attività **antiossidanti**, **antinfiammatorie** (Du et al 2009; Kerem et al 2006), e **neuroprotettive** (Li et al 2012; Li et al 2014; Du et al 2013).

Le proprietà farmacodinamiche della **PEA** e quelle dei flavonoidi **luteolina** e **polidatina** appaiono complementari, suggerendo che, se somministrati in combinazione, possano contrastare i due principali **cospiratori delle malattie croniche: *low grade inflammation* e stress ossidativo**. A conferma di questa ipotesi, molti studi hanno dimostrato che il trattamento congiunto della PEA più polidatina o più luteolina, ha un effetto superiore rispetto alle molecole usate singolarmente (Impellizzeri et al 2013; Crupi et al 2013; Lo Monte et al 2013). È stato anche dimostrato che le proprietà farmacologiche delle molecole PEA+luteolina (**PEA_Lut**) e PEA+polidatina (**PEA_Pol**) diventano sinergiche quando PEA e flavoni vengono sottoposti

simultaneamente al processo di micronizzazione con tecnica jet mill nel rapporto in massa di 10:1. La PEA è scarsamente solubile in mezzi acquosi e difficile da formulare utilizzando approcci tradizionali. Le forme micronizzata e ultramicronizzata presentano una ridotta dimensione particellare rispetto alla molecola nativa e maggiore biodisponibilità. Inoltre, l'associazione con i flavoni stabilizza le due molecole e ne potenzia le attività farmacologiche (Impellizzeri et al 2014).

La PEA, opportunamente formulata nelle forme **micronizza e ultra micronizzata** (PEA-um), o co-ultramicronizzata insieme a molecole con proprietà antiossidanti quali **olidatina** e **luteolina**, è in grado di **ridurre la neuroinfiammazione**. Agisce, infatti, sulla microglia, oltre che sui mastociti, riducendone l'attivazione e limitando il rilascio di mediatori pro-infiammatori nei tessuti cerebrali coinvolti.

Per esempio, il trattamento con PEA riduce significativamente il volume d'infarto di animali sottoposti a occlusione transitoria dell'arteria cerebrale media: un effetto che, oltre a essere correlato a un ridotto deficit neurologico, è associato a una riduzione dei marker pro-infiammatori (enzima iNOS, fattore di trascrizione NFkB, etc) e di morte cellulare (Schomacher et al 2008; Garg et al 2010; Ahmad et al 2012a).

Nel modello di **ischemia cerebrale**, come nei modelli di trauma spinale o cranico, la **PEA riduce l'infiltrazione di cellule immunitarie**, in particolare di mastociti, e l'attivazione gliale nel midollo spinale e nell'encefalo (Genovese et al 2008; Esposito et al 2011; Ahmad et al 2012a; Ahmad et al 2012b; Paterniti et al 2013).

Nei modelli sperimentali di **malattia di Alzheimer** la **PEA riduce la neurotossicità indotta da beta amiloide (A β)**: anche in queste condizioni l'effetto è associato a una significativa riduzione di molteplici marcatori pro-infiammatori (iNOS, IL-1 β e TNF- α ; protein chinasi pJNK e pp38MAPK; fattore trascrizionale NFkB etc) (Scuderi et al 2011; Scuderi et al 2012; Scuderi e Steardo 2013). In vivo la **PEA previene i deficit mnemonici indotti dal frammento amiloideo** (D'Agostino et al 2012). A conferma dell'effetto protettivo della PEA nella malattia di Alzheimer è l'evidenza dell'inibizione dell'enzima butirrilcolinesterasi, che inattiva l'acetilcolina, presente anche nelle cellule gliali, da parte della PEA (Romani et al 2011).

Una **ridotta neuroinfiammazione** è evidente nei modelli di **sclerosi multipla** (Baker et al 2000; Baker et al 2001; Loria et al 2008; Rahimi et al 2015) e **morbo di Parkinson** (Esposito et al 2012). In entrambe le condizioni, l'effetto è accompagnato da un miglioramento dell'attività motoria e, nei modelli di sclerosi multipla, da una ridotta spasticità. Imputabile a un controllo sulla produzione di citochine e fattori neurotrofici è anche l'effetto antidepressivo e ansiolitico della PEA recentemente riportato (Yu et al 2011; Crupi et al 2013).

La capacità della **PEA** di modulare sia l'attivazione mastocitaria, periferica e centrale, che microgliale, spinale e sovraspinale, rende la molecola **efficace** nelle diverse condizioni patologiche accomunate dalla presenza di **processi infiammatori periferici, disfunzioni di tipo neuroimmunitario o neuroinfiammazione del SNC**, eventi tutti associati a un'**iperattivazione di mastociti periferici e/o centrali e/o un'attivazione microgliale** (Skaper e Facci 2012; Skaper e Di Marzo 2013).

PEA ultramicronizzata (PEA-um): evidenze di efficacia

Le caratteristiche farmacologiche della PEA e i risultati pre-clinici hanno stimolato una serie di studi clinici che hanno impiegato la PEA nelle forme **micronizzata** e **ultra micronizzata** e che si sono focalizzati prevalentemente su condizioni patologiche associate a neuroinfiammazione e dolore cronico e/o neuropatico (Skaper et al 2014; Freitag e Miller 2014).

In particolare, uno studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato, controllato con 2 dosi di PEA vs placebo ha evidenziato l'**effetto analgesico dose-dipendente della PEA micronizzata** (PEA-m) in pazienti affetti da **lombosciatalgia di origine compressiva** (Guida et al 2010). Nelle stesse condizioni, la terapia con PEA-m ha consentito una **notevole riduzione dell'uso di FANS**, suggerendo la possibilità di un uso contemporaneo, anche al fine di ridurre l'uso dei FANS i quali, se assunti per lunghi periodi, possono indurre importanti effetti collaterali (Canteri et al 2010).

I risultati ottenuti in pazienti con lombosciatalgia sono stati confermati su un ampio numero di pazienti con dolore cronico associato a diverse condizioni patologiche, come **la radicolopatia, l'artrosi, la sindrome da fallimento chirurgico spinale, la neuropatia post erpetica, la neuropatia diabetica e il dolore oncologico** (Gatti et al 2012; Marini et al 2012).

Questi ultimi dati, ottenuti con PEA-ultramicronizzata (PEA-um), hanno mostrato che **l'effetto farmacologico non è dipendente dall'eziologia del dolore**, suggerendo un meccanismo d'azione della molecola su eventi comuni alle varie condizioni dolorose (Gatti et al 2012; Marini et al 2012). In particolare, **il ruolo principe di PEA è agire riducendo l'iperattivazione mastocitaria e microgliale che sottende condizioni infiammatorie e algogene molto diverse**.

In linea con questa ipotesi, l'effetto analgesico della PEA-m e/o PEA-um è stato descritto nella neuralgia del nervo pudendo di origine compressiva (Calabrò et al 2010), nel dolore pelvico cronico associato all'endometriosi (Indraccolo et al 2010; Murina et al 2013; Lo Monte et al 2012; Giugliano et al 2013), in pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale (STC).

Nella STC, il miglioramento del dolore indotto da PEA-m è associato al miglioramento del tempo sia della latenza motoria distale che della velocità di conduzione sensoriale (Conigliaro et al 2011). La capacità della PEA-m di **normalizzare l'attività elettrofisiologica neuronale** emerge anche da uno studio di recente pubblicazione, in cui si sottolinea come l'effetto della PEA non sia esclusivamente di tipo sintomatico (Truini et al 2011).

Infine, **l'associazione della PEA-um con farmaci standard per il dolore neuropatico**, quali pregabalin e oxycodone, ha permesso di evidenziare **effetti farmacologici analgesici** con dosi molto basse di questi farmaci, suggerendo un effetto additivo o sinergico tra i farmaci per il dolore neuropatico, che agiscono sulle cellule neuronali, e la PEA, che agisce prevalentemente su cellule non neuronali (Desio 2010; Desio 2011).

Menopausa e *low grade inflammation*

L'**infiammazione e la neuroinfiammazione** sono processi fisiologici finalizzati a riparare i danni tissutali conseguenti a stimoli nocivi. Gli **stati infiammatori persistenti**, tuttavia, anche se di lieve entità, possono avere **conseguenze avverse** per l'organismo.

Molti studi recenti riportano che uno stato di **infiammazione di basso grado ("low-grade inflammation")** si sviluppa con l'avanzare dell'età. Si tratta di un **aumento cronico, sistemico**, sebbene spesso non imponente, dei livelli di **mediatori pro-infiammatori come TNF- α , IL-1, IL-6**, etc. (Stowe et al 2010).

Questo aumento, osservato con l'invecchiamento in persone di entrambi i sessi, rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di fragilità, disabilità funzionali, malattie metaboliche, eventi cardiovascolari, malattie neurodegenerative.

I **cambiamenti età-dipendenti nel sistema immunitario** coinvolgono non solo le cellule residenti nei tessuti periferici, in primis i mastociti, sensori dell'equilibrio omeostatico dei tessuti e orchestratori dei processi infiammatori, ma anche cellule immunocompetenti del sistema nervoso centrale, come la microglia.

I **mastociti e la microglia cambiano, con l'età, la propria reattività**. I mastociti negli anziani mostrano un'aumentata sensibilità verso i mediatori infiammatori rispetto ai giovani e, di conseguenza, un **aumentato stato di degranolazione** (Nguyen et al 2005; Grizzi et al 2013).

Inoltre, in tessuti come la cute e nei nervi periferici, la **densità mastocitaria aumenta con l'età**, predisponendo questi tessuti a una maggiore reattività (Ceballos et al 1999; Luo et al 2002; Gunin et al 2011). Anche la microglia modifica con l'età le proprie capacità ricettive e reattive (Eggen et al 2013). Nell'invecchiamento, la **microglia è presente prevalentemente come fenotipo attivato (microglia primed o iper-attivata)**. La risposta della microglia *primed* a uno stimolo è più intensa, ossia vengono prodotti **livelli più alti di citochine pro-infiammatorie**. L'iper-produzione dura per molto tempo.

Negli anziani l'**alterata reattività dei mastociti e della microglia e il loro cross-talk**, diretto o mediato dai neuroni somatosensoriali, promuove i fenomeni di **low grade inflammation**, la cui persistenza determina uno stato di **infiammazione non finalizzata e non risolutrice** ("non resolving inflammation").

È la **low grade non resolving inflammation** che accompagna e influenza la **progressione delle malattie croniche ricorrenti nell'anziano** e frequentemente in **comorbilità con il dolore cronico** (Michaud et al 2013; Morrissey et al 2014; Berghella et al 2014).

Nelle donne la **low grade non resolving inflammation** è **esacerbata dal declino delle funzioni ovariche e dall'insorgenza della menopausa**, che contribuiscono significativamente alla disregolazione delle cellule immunitarie (Abu-Taha 2009). Poiché l'aspettativa di vita media nei Paesi occidentali è superiore agli 80 anni, le donne spendo-

no più di un terzo della propria vita nella menopausa. Per questo le possibili implicazioni delle variazioni ormonali sulle malattie croniche è particolarmente rilevante per la salute pubblica.

La *low grade non resolving inflammation* in menopausa ha un impatto negativo su diversi organi e sistemi, in particolare sul **sistema cardiovascolare**, sul **metabolismo osseo** e sul **tessuto adiposo** (Pfeilschifter et al 2002). La prevalenza delle malattie cardiovascolari e i fattori di rischio come l'ipertensione aumentano rapidamente con l'insorgenza della menopausa e continuano ad aumentare nel periodo successivo (Stevenson 2011; Lima et al 2012).

La **perdita di densità ossea nelle donne in menopausa** è **più rapida** rispetto agli uomini della stessa età, ed è causa di un aumento della fragilità ossea e di incremento del rischio di fratture (Lane et al 2006). L'**osteoartrite**, una delle principali cause di disabilità nelle persone anziane, è **più frequente nelle donne con menopausa** rispetto agli uomini della stessa età (Neogi e Zhang 2013). La sarcopenia è più precoce, marcata e invalidante rispetto agli uomini (Beaudart et al 2014).

Le donne in menopausa hanno un **rischio doppio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2** rispetto alle coetanee non in menopausa (Carr 2003). Più del 60% delle donne anziane manifesta **disordini multipli che includono ipertensione, osteoartrite, diabete e osteoporosi** (van Dijk et al 2015).

La coesistenza di tutte queste condizioni, pilotate da processi infiammatori e neuroinfiammatori di basso grado, aumenta il rischio di morte o di invalidità, la scarsa qualità della vita e l'insorgenza di eventi avversi indotti dai farmaci.

La **palmitoiletanolamide** nelle forme micronizzata e ultra micronizzata, aiuta a ridurre l'infiammazione di basso grado. Rappresenta un approccio innovativo per **limitare la progressione delle patologie croniche associate alla menopausa e il dolore ad esse associato**. Con l'obiettivo di aumentare l'**aspettativa di salute**, obiettivo principe della longevità.

Conclusioni

Gli studi clinici dimostrano la capacità della PEA, nelle **forme micronizzata e ultramicronizzata**, di contrastare la sintomatologia dolorosa e/o le alterazioni elettrofisiologiche presenti in diverse patologie che **coinvolgono il sistema nervoso periferico e/o centrale** e che sono **sostenute da un'eccessiva attivazione mastocitaria**, quasi sempre associata a quella microgliale.

Gli studi hanno anche confermato l'ottima tollerabilità dei prodotti contenenti PEA-m e PEA-um, anche quando somministrati in associazione a farmaci antinfiammatori e analgesici/ anticonvulsivanti.

Questi risultati suggeriscono l'uso della PEA nelle forme micronizzata e ultramicronizzata come strumento terapeutico innovativo **per il trat-**

tamento di tutte le condizioni caratterizzate dalla presenza di processi neuroinfiammatori e stati dolorosi cronici.

I prodotti a base di PEA-m e PEA-um presentano un profilo farmacologico e clinico di particolare interesse **per le donne in postmenopausa**: soggetti che, più di tutti, necessitano di una farmacologia di modulazione finalizzata **alla prevenzione e/o alla normalizzazione** delle alterazioni che coinvolgono **l'equilibrio tra i sistemi neuronale ed immunitario**.

Bibliografia

- Abramo F, Campora L, Albanese F, della Valle MF, Cristino L, Petrosino S, Di Marzo V, Miragliotta V. Increased levels of palmitoylethanolamide and other bioactive lipid mediators and enhanced local mast cell proliferation in canine atopic dermatitis. *BMC Vet Res.* 2014;10:21.
- Abu-Taha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Cerda-Nicolas JM, Issekutz AC, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, Sanz MJ. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. *J Immunol.* 2009;183(2):1393-402.
- Ahmad A, Crupi R, Impellizzeri D, Campolo M, Marino A, Esposito E, Cuzzocrea S. Administration of palmitoylethanolamide (PEA) protects the neurovascular unit and reduces secondary injury after traumatic brain injury in mice. *Brain Behav Immun.* 2012b;26(8):1310-21.
- Ahmad A, Genovese T, Impellizzeri D, Crupi R, Velardi E, Marino A, Esposito E, Cuzzocrea S. Reduction of ischemic brain injury by administration of palmitoylethanolamide after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res.* 2012a;1477:45-58.
- Ahn K, McKinney MK, Cravatt BF. Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system. *Chem Rev.* 2008;108(5):1687-707.
- Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions.* 1993;39 Spec No:C145-7.
- Bachur Nr, Masek K, Melmon KI, Udenfriend S. Fatty acid amides of ethanolamine in mammalian tissues. *J Biol Chem.* 1965;240:1019-24.
- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000;404(6773):84-7.
- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, Khanolkar A, Layward L, Fezza F, Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J.* 2001; 15(2):300-2.
- Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, Buckinx F, Locquet M, Bruyère O. Prevalence of sarcopenia: the impact of different diagnostic cut-off limits. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14(4):425-31.
- Berghella AM, Contasta I, Marulli G, D'Innocenzo C, Garofalo F, Gizzi F, Bartolomucci M, Laglia G, Valeri M, Gizzi M, Friscioni M, Barone M, Del Beato T, Secinaro E, Pellegrini P. Ageing gender-specific "Biomarkers of Homeostasis", to protect ourselves against the diseases of the old age. *Immun Ageing.* 2014;11(1):3.
- Bettoni I, Comelli F, Colombo A, Bonfanti P, Costa B. Non-neuronal cell modulation relieves neuropathic pain: efficacy of the endogenous lipid palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(1):34-44.
- Borrelli F, Romano B, Petrosino S, Pagano E, Capasso R, Coppola D, Battista G, Orlando P, Di Marzo V, Izzo AA. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent. *Br J Pharmacol.* 2015;172(1):142-58
- Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN, Stockinger B, Tak PP. The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):59-66.
- Calabrò RS, Gervasi G, Marino S, Mondo PN, Bramanti P. Misdiagnosed chronic pelvic pain: pudendal neuralgia responding to a novel use of palmitoylethanolamide. *Pain Med.* 2010;11(5):781-4
- Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature.* 1998;394(6690):277-81.
- Canteri L, Petrosino S, Guida G. Reducción del consumo de antiinflamatorios y analgésicos en el tratamiento del dolor neuropático crónico en pacientes afectados por lumbociatalgia de tipo compresivo y en tratamiento con Normast® 300 mg. *Dolor* 2010; 25(4):227-34
- Capasso R, Izzo AA, Fezza F, Pinto A, Capasso F, Mascolo N, Di Marzo V. Inhibitory effect of palmitoylethanolamide on gastrointestinal motility in mice. *Br J Pharmacol.* 2001 ;134(5):945-50.
- Carr M. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2404-11.

- Ceballos D, Cuadras J, Verdú E, Navarro X. Morphometric and ultrastructural changes with ageing in mouse peripheral nerve. *J Anat.* 1999;195 (Pt 4):563-76.
- Chen HQ, Jin ZY, Wang XJ, Xu XM, Deng L, Zhao JW. Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. *Neurosci Lett.* 2008 26;448(2):175-9.
- Conigliaro R, Drago V, Foster PS, Schievano C, Di Marzo V. Use of the Palmitoylethanolamide in the Entrapment Neuropathy of the Median in the Wrist. *Minerva Medica.* 2011; 102(2):141-7.
- Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol.* 2002;135(1):181-7.
- Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain.* 2008;139(3):541-50.
- Costa B, Conti S, Giagnoni G, Colleoni M. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclooxygenase systems. *Br J Pharmacol.* 2002;137(4):413-20.
- Crupi R, Paterniti I, Ahmad A, Campolo M, Esposito E, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide and luteolin in an animal model of anxiety/depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets;* 2013;12(7):989-1001.
- D'Agostino G, La Rana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, Esposito E, Raso GM, Cuzzocrea S, Lo Verme J, Piomelli D, Meli R, Calignano A. Acute intracerebroventricular administration of palmitoylethanolamide, an endogenous peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist, modulates carrageenan-induced paw edema in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 322(3):1137-43.
- D'Agostino G, Russo R, Avagliano C, Cristiano C, Meli R, Calignano A. Palmitoylethanolamide protects against the amyloid-25-35-induced learning and memory impairment in mice, an experimental model of Alzheimer disease. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(7):1784-92.
- D'Argenio G, Petrosino S, Gianfrani C, Valenti M, Scaglione G, Grandone I, Nigam S, Sorrentini I, Mазzarella G, Di Marzo V. Overactivity of the intestinal endocannabinoid system in celiac disease and in methotrexate-treated rats. *J Mol Med (Berl).* 2007;85(5):523-30.
- Darmani NA, Izzo AA, Degenhardt B, Valenti M, Scaglione G, Capasso R, Sorrentini I, Di Marzo V. Involvement of the cannabimimetic compound, N-palmitoyl-ethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions: review of the available pre-clinical data, and first human studies. *Neuropharmacology.* 2005;48(8):1154-63.
- De Filippis D, Endocannabinoid Research Group, D'Amico A, Cipriano M, Petrosino S, Orlando P, Di Marzo V, Iuvone T. Levels of endocannabinoids and palmitoylethanolamide and their pharmacological manipulation in chronic granulomatous inflammation in rats. *Pharmacol Res.* 2010;61(4):321-8.
- De Filippis D, Luongo L, Cipriano M, Palazzo E, Cinelli MP, de Novellis V, Maione S, Iuvone T. Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. *Mol Pain.* 2011;7:3.
- Desio P. Associazione tra pregabalin e palmitoylethanolamide per il trattamento del dolore neuropatico. *Pathos* 2010;7(4):9-14
- Desio P. Associazione dell'ossicodone a lenta titolazione con Palmitoylethanolamide per il trattamento del low back pain. *Anestesia e Medicina critica (AMC).* 2011; 1(2):62-71
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258(5090):1946-9.
- Di Cesare Mannelli L, D'Agostino G, Pacini A, Russo R, Zanardelli M, Ghelardini C, Calignano A. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: pain relief and neuroprotection share a PPAR-alpha-mediated mechanism. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:328797
- Di Filippo M, Pini LA, Pelliccioli GP, Calabresi P, Sarchielli P. Abnormalities in the cerebrospinal fluid levels of endocannabinoids in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1224-9.
- Du J, Sun LN, Xing WW, Huang BK, Jia M, Wu JZ, Zhang H, Qin LP. Lipid-lowering effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* in hyperlipidemic hamsters. *Phytomedicine.* 2009;16(6-7):652-8.
- Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: a review of pharmacology and pharmacokinetics. *Pharm Biol.* 2013;51(11):1347-54.
- Eggen BJ, Raj D, Hanisch UK, Bodecke HW. Microglial phenotype and adaptation. *J Neuroimmunopharmacol.* 2013;8(4):807-23
- Epps DE, Schmid PC, Natarajan V, Schmid HH. N-Acylethanolamine accumulation in infarcted myocardium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1979;90(2):628-33.
- Esposito E, Impellizzeri D, Mazzon E, Paterniti I, Cuzzocrea S. Neuroprotective activities of pal-

mitoylethanolamide in an animal model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012;7(8):e41880.

- Esposito E, Paterniti I, Mazzone E, Genovese T, Di Paola R, Galuppo M, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide on release of mast cell peptidases and neurotrophic factors after spinal cord injury. *Brain Behav Immun*. 2011;1099-112.

- Farquhar-Smith WP, Jaggar SI, Rice AS. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain*. 2002;97(1-2):11-21.

- Farquhar-Smith WP, Rice AS. Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. *Anesthesiology*. 2001 94(3):507-13; discussion 6A.

- Ferracane R, Graziani G, Gallo M, Fogliano V, Ritieni A. Metabolic profile of the bioactive compounds of burdock (*Arctium lappa*) seeds, roots and leaves. *J Pharm Biomed Anal*. 2010;51(2):399-404

- Freitag CM, Miller RJ. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate neuropathic pain: a link to chemokines? *Front Cell Neurosci*. 2014;8:238.

- Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Petrosino S, Docagne F, Hagen C, Bisogno T, Watanabe M, Guaza C, Di Marzo V, Molina-Holgado E. The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats. *Neurobiol Dis*. 2009;33(1):57-71.

- Garg P, Duncan RS, Kaja S, Koulen P. Intracellular mechanisms of N-acylethanolamine-mediated neuroprotection in a rat model of stroke. *Neuroscience*. 2010;166(1):252-62

- Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogeneses. *Pain Med*. 2012;13(9):1121-30.

- Genovese T, Esposito E, Mazzone E, Di Paola R, Meli R, Bramanti P, Piomelli D, Calignano A, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide on signaling pathways implicated in the development of spinal cord injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):12-23.

- Ghanta S, Banerjee A, Poddar A, Chattopadhyay S. Oxidative DNA damage preventive activity and antioxidant potential of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni, a natural sweetener. *J Agric Food Chem*. 2007;55(26):10962-7

- Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wenger JM, Marci R. The adjuvant use of N-Palmitoylethanolamine and transpodyatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;168(2):209-13.

- Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Inflammation and Chronic Pelvic Pain: A Biological Trigger for Depression in Women? *J Depress Anxiety* 2013;3:142.

- Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(7):472-7.

- Grizzi F, Di Caro G, Laghi L, Hermonat P, Mazzola P, Nguyen DD, Radhi S, Figueroa JA, Cobos E, Annoni G, Chiriva-Internati M. Mast cells and the liver aging process. *Immun Ageing*. 2013;10(1):9.

- Guida G, de Fabiani A, Lanaia F, Alexandre A, Vassallo GM, Cantieri L, de Martino M, Rogai M, Petrosino S. La palmitoiletanolamida (Normast®) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: estudio clínico multicéntrico. *Dolor*. 2010; 25:35-42

- Gunin AG, Kornilova NK, Vasilieva OV, Petrov VV. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, and cd45-positive cells in human dermis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(4):385-92.

- Haller VL, Cichewicz DL, Welch SP. Non-cannabinoid CB1, non-cannabinoid CB2 antinociceptive effects of several novel compounds in the PQQ stretch test in mice. *Eur J Pharmacol*. 2006;546(1-3):60-8.

- Hansen HS, Diep TA. N-acylethanolamines, anandamide and food intake. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(6):553-60. 4.

- Harris GK, Qian Y, Leonard SS, Sbarra DC, Shi X. Luteolin and chrysin differentially inhibit cyclooxygenase-2 expression and scavenge reactive oxygen species but similarly inhibit prostaglandin-E2 formation in RAW 264.7 cells. *J Nutr*. 2006;136(6):1517-21.

- Henry-Vitrac C, Desmouliere A, Girard D, Merillon JM, Krisa S. Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2006;45(7):376-82.

- Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M, Crupi R, Siracusa R, Esposito E, Cuzzocrea S. Micronized/ultramicronized palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. *J Neuroinflammation*. 2014;11(1):136.

- Impellizzeri D, Esposito E, Di Paola R, Ahmad A, Campolo M, Peli A, Morittu VM, Britti D, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide and luteolin ameliorate development of arthritis caused by injection of collagen type II in mice. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R192.

- Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150(1):76-9

- Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain*. 1998;76(1-2):189-99.

- Jean-Gilles L, Feng S, Tench CR, Chapman V, Kendall DA, Barrett DA, Constantinescu CS. Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):212-5.
- Jonsson KO, Vandevoorde S, Lambert DM, Tiger G, Fowler CJ. Effects of homologues and analogues of palmitoylethanolamide upon the inactivation of the endocannabinoid anandamide. *Br J Pharmacol.* 2001;133(8):1263-75.
- Kerem Z, Bilkis I, Flaishman MA, Sivan L. Antioxidant activity and inhibition of alpha-glucosidase by trans-resveratrol, piceid, and a novel trans-stilbene from the roots of Israeli Rumex bucephalophorus L. *J Agric Food Chem.* 2006;54(4):1243-7.
- Kilaru A, Blancaflor EB, Venables BJ, Tripathy S, Mysore KS, Chapman KD. The N-acylethanolamine-mediated regulatory pathway in plants. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1933-55.
- Kondo S, Sugiura T, Kodaka T, Kudo N, Waku K, Tokumura A. Accumulation of various N-acylethanolamines including N-arachidonoylethanolamine (anandamide) in cadmium chloride-administered rat testis. *Arch Biochem Biophys.* 1998;354(2):303-10.
- Lane N. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:53-11.
- Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport.* 1999;10(8):1665-9.
- Li RP, Wang ZZ, Sun MX, Hou XL, Sun Y, Deng ZF, Xiao K. Polydatin protects learning and memory impairments in a rat model of vascular dementia. *Phytomedicine.* 2012;19(8-9):677-81
- Li T, Liu Y, Li G, Wang X, Zeng Z, Cai S, Li F, Chen Z. Polydatin attenuates ipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(12):8401-10
- Lima R, Wofford M, Reckelhoff J. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(3):254-60
- Lo Monte G, Soave I, Marci R. Utilizzo del N-Palmitoiletanolamide (PEA)-transpolidatina nel trattamento del dolore pelvico cronico in donne affette da endometriosi:risultati preliminari. *Minerva Ginecol* 2012;65(4):453-63.
- López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(1):31-59.
- Loria F, Petrosino S, Mestre L, Spagnolo A, Correa F, Hernangómez M, Guaza C, Di Marzo V, Dacagne F. Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide. *Eur J Neurosci.* 2008;28(4):633-41.
- LoVerme J, La Rana G, Russo R, Calignano A, Piomelli D. The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sci.* 2005;77(14):1685-98.
- Luo Y, Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Morphological analysis of skin in senescence-accelerated mouse P10. *Med Electron Microsc.* 2002;35(1):31-45.
- Luongo L, Guida F, Boccella S, Bellini G, Gatta L, Rossi F, de Novellis V, Maione S. Palmitoylethanolamide reduces formalin-induced neuropathic-like behaviour through spinal glial/microglial phenotypical changes in mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;
- Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain.* 2012 Spring;26(2):99-104.
- Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 1996;300(3):227-36.
- Meng X, Maliakal P, Lu H, Lee MJ, Yang CS. Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. *J Agric Food Chem.* 2004;52(4):935-42.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):877-82.
- Miean KH, Mohamed S. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *J Agric Food Chem.* 2001; 49(6):3106-12.
- Morrissey MB, Viola D, Shi Q. Relationship between pain and chronic illness among seriously ill older adults: expanding role for palliative social work. *J Soc Work End Life Palliat Care.* 2014;10(1):8-33.
- Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici G, Tognocchi C. Vestibulodynia: Synergy Between Palmitoylethanolamide + Transpolydatin and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(2):111-6.
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(1):1-19.
- Nguyen M, Pace AJ, Koller BH. Age-induced reprogramming of mast cell degranulation. *J Immunol.* 2005; 175(9):5701-7
- Paterniti I, Impellizzeri D, Crupi R, Morabito R, Campolo M, Esposito E, Cuzzocrea S. Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *J Neuroinflammation;* 2013;10(1):20.
- Pessina F, Capasso R, Borrelli F, Aveta T, Buono L, Valacchi G, Fiorenzani P, Di Marzo V, Orlando P, Izzo AA. Protective Effect of Palmitoylethanolamide, a Naturally Occurring Molecule, in a Rat Model of Cystitis. *J Urol.* 2014. pii: S0022-5347(14)04930-1. doi: 10.1016/j.juro.2014.11.083.

- Petrosino S, Iuvone T, Di Marzo V. N-palmitoyl-ethanolamine: Biochemistry and new therapeutic opportunities. *Biochimie*. 2010;92(6):724-7.
- Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002;23(1):90-119.
- Piomelli D, Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat Neurosci*. 2014;17(2):164-74.
- Rahimi A, Faizi M, Talebi F, Noorbakhsh F, Naderi N. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2015. pii: S0306-4522(15)00085-8.
- Riachi LG, De Maria CA. Peppermint antioxidants revisited. *Food Chem*. 2015;176C:72-81.
- Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, Kendall DA, Scammell BE, Reeve AJ, Chapman V. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R43.
- Romani R, Galeazzi R, Rosi G, Fiorini R, Pirisinu I, Ambrosini A, Zolese G. Anandamide and its congeners inhibit human plasma butyrylcholinesterase. Possible new roles for these endocannabinoids? *Biochimie*. 2011;93(9):1584-91.
- Romanová D, Vachálková A, Cipák L, Ovesná Z, Rauko P. Study of antioxidant effect of apigenin, luteolin and quercetin by DNA protective method. *Neoplasma*. 2001;48(2):104-7.
- Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML, Calabresi P. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(6):1384-90.
- Schomacher M, Müller HD, Sommer C, Schwab S, Schäbitz WR. Endocannabinoids mediate neuroprotection after transient focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2008;1240:213-20.
- Scuderi C, Esposito G, Blasio A, Valenza M, Arietti P, Steardo L Jr, Carnuccio R, De Filippis D, Petrosino S, Iuvone T, Di Marzo V, Steardo L. Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by β -amyloid peptide. *J Cell Mol Med*. 2011;15(12):2664-74.
- Scuderi C, Steardo L. Neuroglial Roots of Neurodegenerative Diseases: Therapeutic Potential of Palmitoylethanolamide in Models Of Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; In press
- Scuderi C, Valenza M, Esposito G, Carratù MR, Steardo L. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglia cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- α . *J Neuroinflammation* 2012;9:49.
- Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol*. 2005;6(12):1191-7.
- Skaper SD, Di Marzo V. Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1607):3193-200.
- Skaper SD, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide: Biochemistry, Pharmacology and Therapeutic Use of a Pleiotropic Anti-Inflammatory Lipid Mediator. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(1):4-6.
- Skaper SD, Facci L. Mast cell-glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1607):3312-25.
- Skaper SD, Facci L, Fusco M, Della Valle MF, Zusso M, Costa B, Giusti P. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2014;22(2):79-94.
- Stevenson J. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas* 2011;70(2):197-205.
- Stowe RP, Peek MK, Cutchin MP, Goodwin JS. Plasma cytokine levels in a population-based study: relation to age and ethnicity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(4):429-33.
- Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, Cesa SL, Leone C, Carboni C, Federici P, Petrucci MT, Cruccu G. Palmitoylethanolamide Restores Myelinated-Fibre Function in Patients with Chemotherapy-Induced Painful Neuropathy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(8):916-20.
- van Dijk GM, Kavousi M, Troup J, Franco OH. Health issues for menopausal women: the top 11 conditions have common solutions. *Maturitas*. 2015;80(1):24-30.
- Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2013;66(1):80-101.
- Wang J, Ueda N. Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009;89(3-4):112-9.
- Xagorari A, Papapetropoulos A, Mauromatis A, Economou M, Fotsis T, Roussos C. Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296(1):181-7.
- Yu HL, Deng XQ, Li YJ, Li YC, Quan ZS, Sun XY. N-palmitoylethanolamide, an endocannabinoid, exhibits antidepressant effects in the forced swim test and the tail suspension test in mice. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):834-9.

PROGRAMMA

- 08.00 - 08.45** Registrazione dei partecipanti
- 08.45 - 09.00** **Introduzione e obiettivi del corso**
Alessandra Graziottin (Milano)
Anna Maria Paoletti (Cagliari)
- 09.00 - 09.30** **Lettura inaugurale**
La menopausa precoce nell'adolescente
Vincenzina Bruni (Firenze)
- 09.30 - 11.00** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA
Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni
- 09.30 - 09.50** **Menopausa precoce iatrogena e comorbidità, sessuali e non**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 09.50 - 10.10** **Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile**
Giovanni Biggio (Cagliari)
- 10.10 - 10.30** **Menopausa precoce, insonnia, ansia e depressione**
Claudio Mencacci (Milano)
- 10.30 - 11.00** **Discussione**
- 11.00 - 11.30** **Coffee break**
- 11.30 - 12.30** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ
Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu
- 11.30 - 11.50** **Menopausa precoce e salute vulvovaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 11.50 - 12.10** **Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione**
Eleonora Porcu (Bologna)
- 12.10 - 12.30** **Discussione**
- 12.30 - 13.45** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE
Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina
- 12.30 - 12.50** **Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)
- 12.50 - 13.10** **Menopausa precoce e artrosi aggressiva**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 13.10 - 13.30** **Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo**
Marco Gambacciani (Pisa)
- 13.30 - 13.45** **Discussione**
- 13.45 - 14.30** **Lunch**

14.30 - 16.10

SIMPOSIO:

MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI

Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

14.30 - 14.50

Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

14.50 - 15.10

Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

15.10 - 15.30

Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare

Marco Gambacciani (Pisa)

15.30 - 15.50

Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio)

Daniele Grassi (Modena)

15.50 - 16.10

Discussione

16.10 - 16.30

Coffee break

16.30 - 18.30

SIMPOSIO:

MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE

Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini

16.30 - 16.50

Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché

Franca Fruzzetti (Pisa)

16.50 - 17.10

DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce

Tommaso Simoncini (Pisa)

17.10 - 17.30

Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia

Chiara Micheletti (Milano)

17.30 - 17.45

Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna

Claudio Gustavino (Genova)

17.45 - 18.00

Ruolo degli integratori in post menopausa precoce

Dania Gambini (Milano)

18.00 - 18.30

Discussione

18.30

Conclusioni e Valutazioni ECM

INDICE

Acido ialuronico: aspetti farmacologici e clinici	pag. 115
Nuovi sviluppi della diagnosi prenatale: implicazioni cliniche, limiti attuali, prospettive future	pag. 124
Acido alfa lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche	pag. 131
Palmitoiletanolamide: ruolo endogeno, profilo farmacologico ed evidenze sull'efficacia clinica	pag. 147
Estriolo: profilo farmacologico e clinico con focus sulla vagina	pag. 161
Estriolo: profilo farmacologico e clinico con focus sulla vescica	pag. 181
Estradiolo e drospirenone per il trattamento di sintomi e segni menopausali. Evidenze farmacologiche e cliniche	pag. 193