LYL

Love Your Life - Guide



PEA – Palmitoiletanolamide
Fisiologia, meccanismi d’azione, supplementazione e applicazioni cliniche

Giovanni Chetta
Le Guide Love Your Life

Edizione 2026

Sommario

Guida alla lettura....4
1. Perché un volume sulla PEA....4
2. Identità chimica e famiglia delle N-aciletanolamine....5
3. Sintesi endogena, degradazione e turnover....5
4. PEA ed endocannabinoidoma....6
5. Bersagli molecolari: PPAR-α, GPR55, TRPV1 e meccanismi indiretti....6
6. Mastociti, microglia e risposta neuro-immunitaria....7
7. PEA e dolore: basi fisiopatologiche....8
8. Dolore neuropatico e sindromi da compressione nervosa....10
9. Dolore muscoloscheletrico e osteoartrosi....11
10. Fibromialgia e dolore nociplastico....11
11. Emicrania e cefalea....11
12. Dolore pelvico, endometriosi e dismenorrea....12
13. Allergia, prurito e cute....12
14. Sonno, stress e funzione cognitiva....12
15. Infezioni respiratorie e modulazione immunitaria....12
16. Neuroprotezione e neurodegenerazione: cosa sappiamo davvero....13
17. Farmacocinetica e biodisponibilità....13
18. Forme di PEA e tecnologie di formulazione....14
19. Modalità di supplementazione e dosaggi....15
20. Associazioni con luteolina, polidatina e altri nutraceutici....17
21. Sicurezza, tollerabilità e interazioni....17
22. Popolazioni speciali e precauzioni....18
23. PEA nella medicina del terreno e nella medicina integrata....18
24. Scelta pratica del prodotto....19
25. Limiti delle evidenze e domande aperte....19
26. In sintesi....20
Glossario....22
Bibliografia....23
L'Autore....25

Guida alla lettura

Questa guida affronta la palmitoiletanolamide (PEA) come mediatore lipidico endogeno prima ancora che come sostanza da supplementazione. La distinzione è importante: la PEA appartiene alla fisiologia della risposta adattativa locale e la sua integrazione orale tenta di sostenere un sistema già presente nell'organismo, non di introdurre un segnale biologico completamente estraneo. Il volume parte quindi da sintesi, degradazione e bersagli molecolari e arriva alla clinica, alle formulazioni e alle modalità d'uso.

Le evidenze non hanno tutte lo stesso peso. I dati più solidi riguardano soprattutto il dolore e alcune condizioni neuro-infiammatorie, mentre per altre applicazioni gli studi sono preliminari, piccoli o basati su formulazioni diverse. Quando una conclusione deriva da studi randomizzati e controllati viene indicato esplicitamente; quando il supporto è soprattutto preclinico o osservazionale la distinzione viene mantenuta. Le sigle sono definite alla prima comparsa in ciascun capitolo e raccolte nuovamente nel Glossario.

Un'attenzione particolare è dedicata alle forme commerciali. La PEA è scarsamente solubile in acqua e la dimensione delle particelle o le tecnologie di dispersione possono modificare dissoluzione e assorbimento. Micronizzazione, ultramicronizzazione e sistemi dispersibili non devono però essere trasformati in slogan: i confronti clinici diretti tra tecnologie sono ancora limitati e la scelta del prodotto va ricondotta a qualità, standardizzazione, dose realmente erogata e formulazione studiata.

1. Perché un volume sulla PEA

I recettori cannabinoidi di tipo 1 e 2 (CB1 e CB2) appartengono al sistema endocannabinoide classico; la palmitoiletanolamide (PEA) non è un loro agonista diretto. Il peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-α) è invece il bersaglio diretto meglio documentato, mentre il transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) partecipa alla modulazione della nocicezione.

La palmitoiletanolamide merita un volume autonomo perché occupa una posizione particolare tra fisiologia lipidica, sistema endocannabinoide allargato, immunologia e modulazione del dolore. Non è un cannabinoide classico e non agisce come agonista diretto dei recettori cannabinoidi CB1 e CB2. È invece una N-aciletanolamina endogena che partecipa alla regolazione locale dell'infiammazione, della nocicezione e della risposta gliale. Questa natura "autacoide", cioè di mediatore prodotto localmente per ristabilire l'omeostasi, spiega perché la palmitoiletanolamide (PEA) sia stata studiata in condizioni apparentemente molto diverse tra loro. [1–4]

Il punto più interessante non è attribuirle una generica azione antinfiammatoria. La PEA interviene su nodi che collegano immunità e sistema nervoso: mastociti, microglia, astrociti, recettore nucleare PPAR-α, canale TRPV1 e mediatori dell'endocannabinoidoma. Il risultato potenziale è una riduzione dell'amplificazione patologica del segnale piuttosto che un semplice blocco di una singola via. Questa impostazione è coerente con un approccio di medicina del terreno, nel quale si cerca di modificare le condizioni che mantengono una risposta disfunzionale senza confondere il supporto fisiologico con una terapia sostitutiva o con un farmaco sintomatico.

2. Identità chimica e famiglia delle N-aciletanolamine

La palmitoiletanolamide (PEA) è l'etanolamide dell'acido palmitico. Appartiene alle N-aciletanolamine (NAE), una famiglia di lipidi bioattivi che comprende anche l'anandamide, o arachidonoiletanolamide (AEA), e l'oleoiletanolamide (OEA). La PEA condivide con queste molecole una matrice metabolica comune ma presenta un profilo recettoriale differente. In particolare non è considerata un ligando ad alta affinità dei recettori cannabinoidi classici. [2,3]

La sua natura fortemente lipofila ha conseguenze pratiche. In una polvere non formulata, la scarsa bagnabilità e la bassa solubilità in acqua possono rallentare la dissoluzione nel tratto gastrointestinale e limitare la quota disponibile per l'assorbimento. Proprio da questo limite nascono le forme micronizzate, ultramicronizzate e le più recenti tecnologie di dispersione.

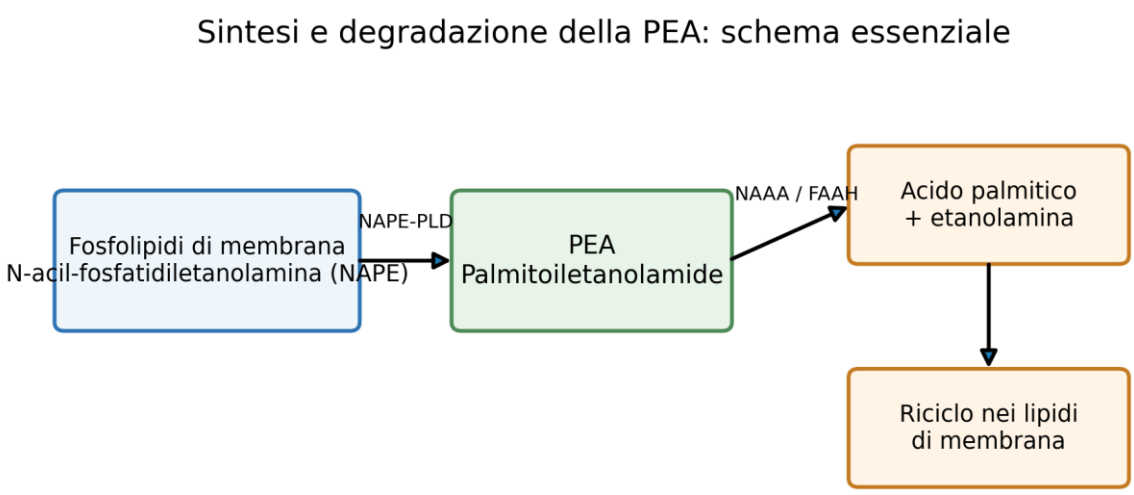
Caratteristica	PEA
Classe chimica	N-aciletanolamina; amide dell'acido palmitico con etanolamina
Natura biologica	Mediatore lipidico endogeno prodotto in molti tessuti
Rapporto con i cannabinoidi	Composto "endocannabinoid-like"; non è un agonista classico CB1/CB2
Proprietà fisica rilevante	Elevata lipofilia e scarsa solubilità in acqua
Conseguenza formulativa	La dimensione delle particelle e la dispersione influenzano la dissoluzione orale

3. Sintesi endogena, degradazione e turnover

La palmitoiletanolamide (PEA) viene sintetizzata "on demand" a partire da fosfolipidi di membrana. Una via centrale coinvolge la N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), convertita in PEA dalla N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipasi D (NAPE-PLD), enzima che libera la N-aciletanolamina dal precursore fosfolipidico. La degradazione è affidata soprattutto alla N-aciletanolamide-idrolasi acida (NAAA) e, in misura variabile secondo il tessuto, alla fatty acid amide hydrolase (FAAH), cioè l'idrolasi delle ammidi degli acidi grassi. I prodotti finali, acido palmitico ed etanolamina, possono rientrare nel metabolismo lipidico cellulare. [2–4]

Il valore fisiologico del sistema non dipende soltanto dalla concentrazione assoluta di PEA. Conta il rapporto tra sintesi, rilascio locale, degradazione e sensibilità dei bersagli. In un tessuto sottoposto a stress o infiammazione la PEA può aumentare come risposta compensatoria. In altre condizioni la risposta può essere insufficiente rispetto all'intensità dello stimolo o alterata dalla persistenza del danno. La supplementazione viene quindi interpretata come tentativo di sostenere un tono pro-omeostatico già fisiologicamente previsto.

In termini funzionali si può parlare di una richiesta locale di segnale PEA: durante danno, stress o infiammazione il tessuto può aumentare la produzione del mediatore come risposta compensatoria. Se la risposta endogena non è sufficiente a contenere l'attivazione di mastociti, cellule gliali e circuiti nocicettivi, il sistema può rimanere in uno stato di amplificazione. Questo modello fornisce un razionale alla supplementazione, ma non dimostra l'esistenza di una "carenza di PEA" misurabile o universalmente correggibile con una dose standard.



La PEA è un mediatore lipidico endogeno prodotto “on demand” in risposta a stress e danno tissutale.

Sintesi e degradazione della PEA: il mediatore nasce da fosfolipidi di membrana ed è inattivato principalmente da NAAA e FAAH.

4. PEA ed endocannabinoidoma

Per comprendere la palmitoiletanolamide (PEA) è più corretto parlare di endocannabinoidoma che di solo sistema endocannabinoide. L’endocannabinoidoma comprende i cannabinoidi endogeni classici, come anandamide (AEA) e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), i loro enzimi di sintesi e degradazione, recettori e canali sensibili a lipidi correlati e una rete più ampia di N-aciletanolamine. La PEA si inserisce in questa rete con effetti diretti su alcuni bersagli e con effetti indiretti sul tono di AEA e 2-AG. [2–4]

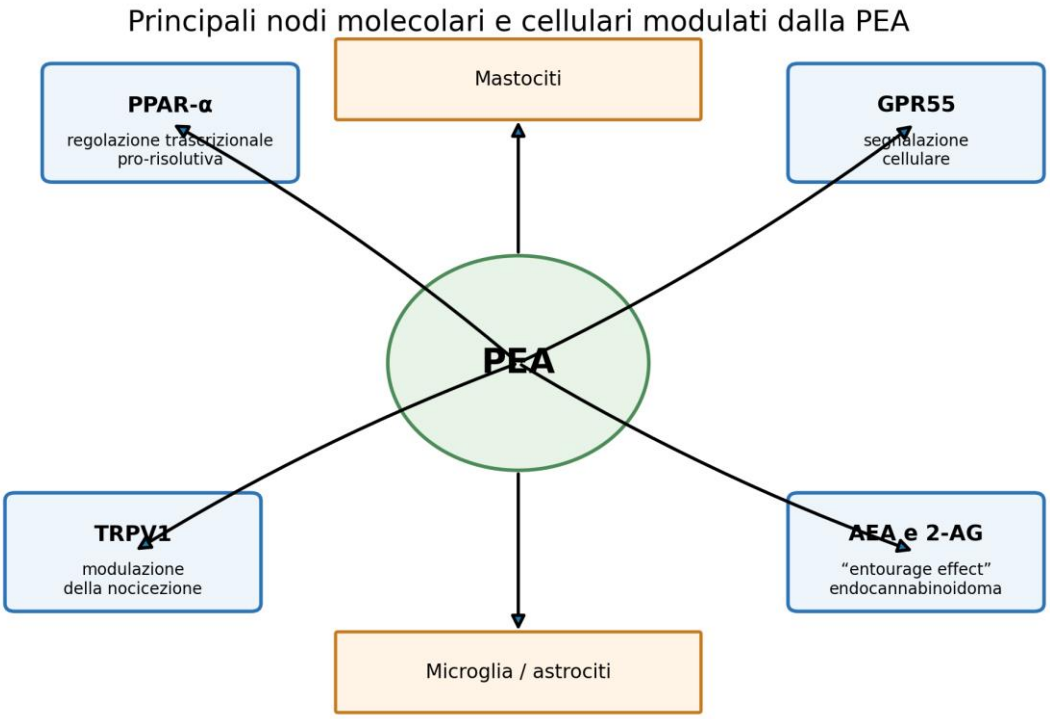
L’espressione “entourage effect” viene usata per descrivere la capacità della PEA di potenziare indirettamente segnali endocannabinoidi senza agire come un cannabinoide classico. Il concetto è utile ma va impiegato con precisione: non significa che la PEA si comporti come tetraidrocannabinolo o cannabidiolo e non implica effetti psicoattivi. La PEA non è nota per produrre l’alterazione percettiva tipica degli agonisti del recettore cannabinoide di tipo 1 (CB1).

5. Bersagli molecolari: PPAR-α, GPR55, TRPV1 e meccanismi indiretti

Il bersaglio meglio documentato è il peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-α), recettore nucleare che regola l’espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico e nella risposta infiammatoria. L’attivazione di PPAR-α contribuisce alla riduzione di segnali pro-infiammatori e alla modulazione dell’attività gliale. [2–4]

La palmitoiletanolamide (PEA) può inoltre interagire con il G protein-coupled receptor 55 (GPR55), recettore accoppiato a proteina G, e modulare il transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1),

canale ionico implicato nella nocicezione e nella sensibilizzazione periferica. Parte dell'effetto su TRPV1 sembra avvenire indirettamente, attraverso la rete delle N-aciletanolamine e dell'anandamide. Anche le variazioni di 2-AG e AEA partecipano all'effetto complessivo. La conseguenza è una modulazione multi-bersaglio che non può essere ridotta a un singolo recettore.

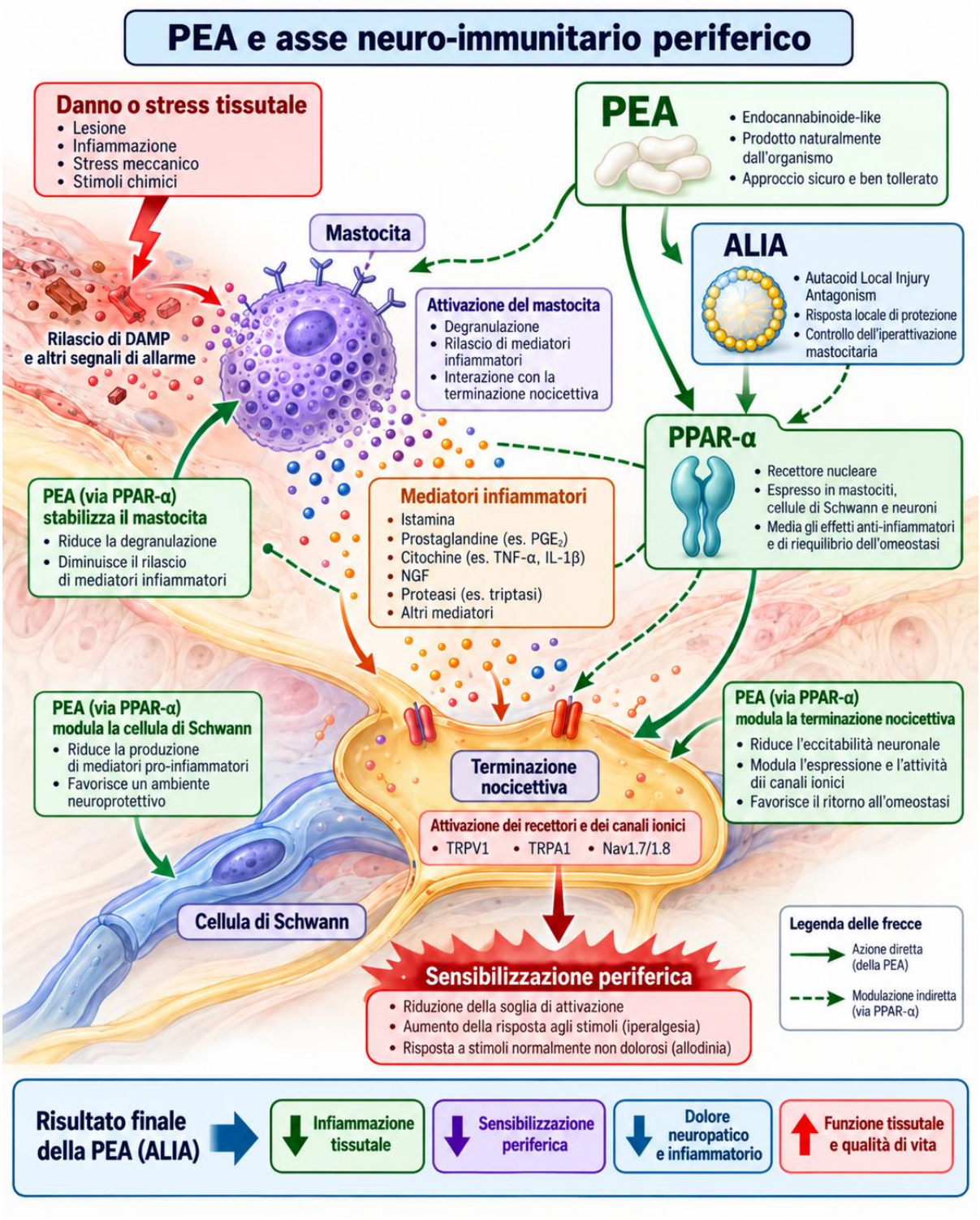


Principali bersagli molecolari e cellulari associati alla PEA. Le frecce indicano una rete di modulazione e non equivalgono a un agonismo diretto di uguale intensità su tutti i bersagli.

6. Mastociti, microglia e risposta neuro-immunitaria

La storia biologica della palmitoiletanolamide (PEA) è strettamente legata al concetto di ALIA, acronimo di Autacoid Local Injury Antagonism, cioè antagonismo autacoide locale del danno. Il modello, sviluppato a partire dai lavori di Rita Levi-Montalcini e collaboratori sui mastociti, propone che alcuni mediatori lipidici endogeni limitino localmente l'attivazione eccessiva delle cellule immunitarie. La PEA è divenuta il prototipo di questa regolazione. [2,4]

I mastociti non sono soltanto cellule dell'allergia. Sono sensori tissutali che rilasciano istamina, proteasi, citochine, fattori di crescita e mediatori lipidici e comunicano con terminazioni nervose, vasi e cellule stromali. Nel sistema nervoso centrale e nel midollo spinale il ruolo analogo di amplificazione può essere svolto dalla microglia e, in parte, dagli astrociti. Una loro attivazione persistente facilita neuroinfiammazione e sensibilizzazione. La PEA tende a ridurre questa iper-reattività piuttosto che a sopprimere indiscriminatamente l'immunità.



PEA e asse neuro-immunitario periferico: il modello ALIA descrive una risposta autacoide locale che tende a limitare l'iperattivazione mastocitaria e l'amplificazione nocicettiva. Le frecce distinguono azioni dirette e modulazioni indirette.

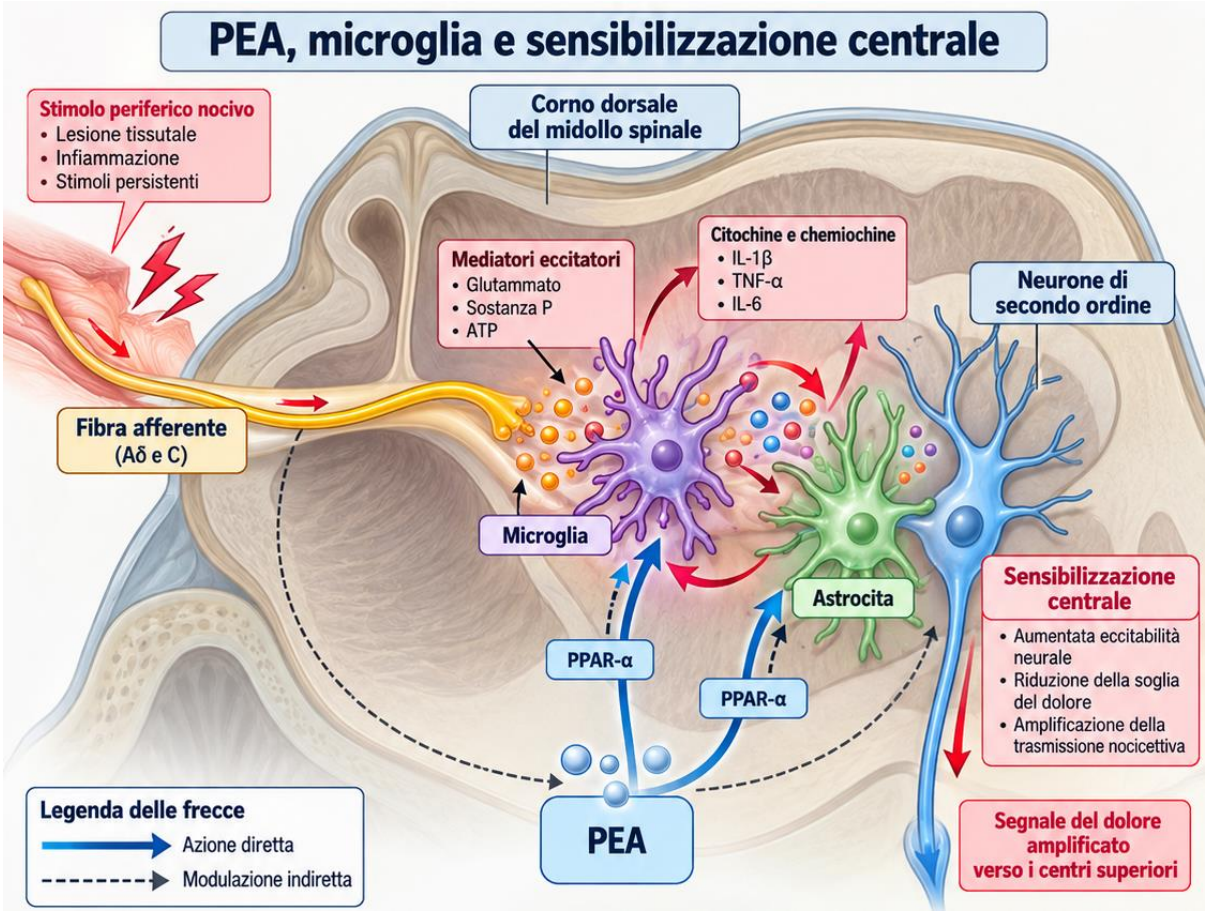
7. PEA e dolore: basi fisiopatologiche

In questo capitolo PPAR-α indica il peroxisome proliferator-activated receptor alpha, recettore nucleare; TRPV1 indica il transient receptor potential vanilloid 1, canale ionico della nocicezione.

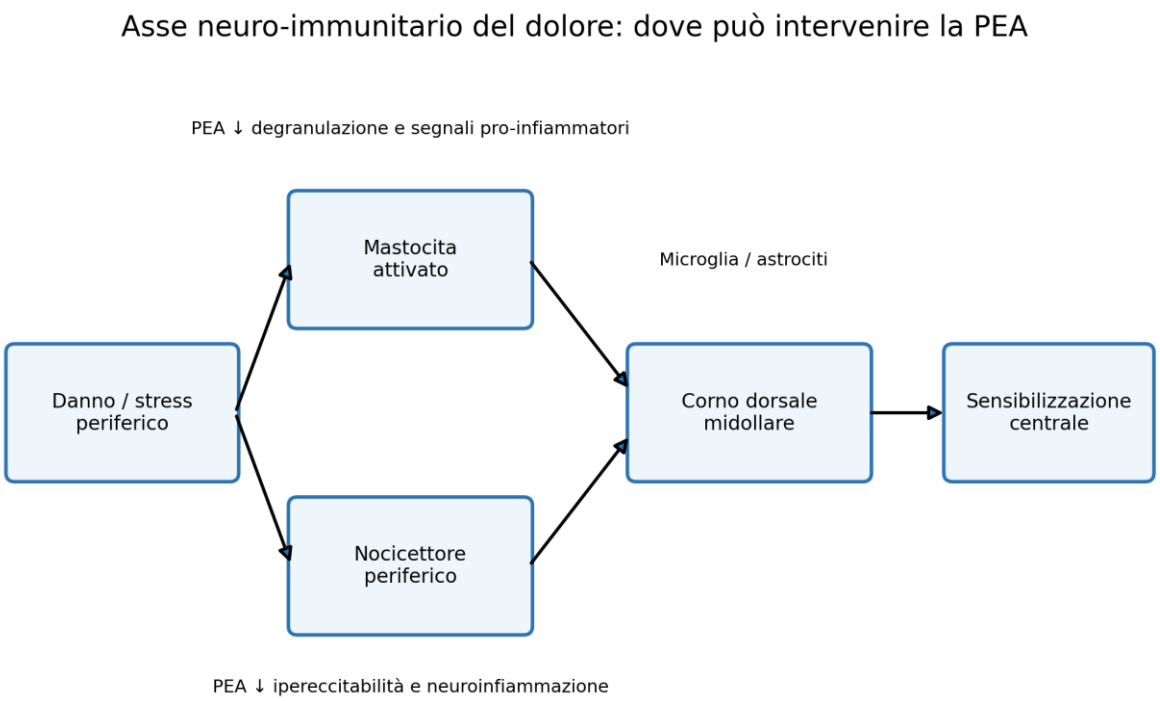
Il dolore cronico raramente dipende da un unico meccanismo. Nocicezione periferica, infiammazione, danno nervoso, sensibilizzazione spinale, facilitazione centrale, sonno disturbato e stress possono alimentarsi reciprocamente. La palmitoiletanolamide (PEA) è stata studiata proprio perché interferisce con più anelli di questa catena: riduce l'attivazione mastocitaria, modula la glia, influenza PPAR-α e TRPV1 e può attenuare la facilitazione del segnale nocicettivo. [1,5,6]

Le meta-analisi dei trial randomizzati indicano un segnale favorevole sul dolore cronico, ma la qualità metodologica è eterogenea. Alcuni studi sono piccoli, altri usano formulazioni e dosi differenti e molti non consentono un confronto diretto tra PEA standard, micronizzata, ultramicronizzata o dispersibile. La lettura corretta è quindi duplice: esiste una base clinica consistente per un effetto analgesico, ma l'ampiezza dell'effetto e la formulazione ottimale non sono definite con la stessa precisione. [1,5,6]

Una meta-analisi pubblicata nel 2025 ha incluso 18 studi e 1.196 partecipanti, analizzando separatamente dolore nocicettivo, neuropatico e nociplastico. Il beneficio sul dolore è emerso in modo significativo soprattutto a 6 e 8 settimane e nei follow-up più lunghi, mentre per la qualità di vita sono state osservate differenze già a 4–8 settimane. Il dato sostiene l'idea che nei quadri cronici una valutazione dopo pochi giorni possa essere prematura e che la risposta vada giudicata con un intervallo prestabilito e con outcome funzionali oltre alla sola scala del dolore. [26]



Corno dorsale del midollo spinale: fibre afferenti, microglia, astrociti e neurone di secondo ordine partecipano alla sensibilizzazione centrale. La PEA è studiata come modulatore della reattività gliale e dei segnali neuroinfiammatori.



Schema dell'asse neuro-immunitario del dolore. La PEA può intervenire in più punti dell'amplificazione periferica e centrale.

8. Dolore neuropatico e sindromi da compressione nervosa

Il dolore neuropatico nasce da una lesione o da una malattia del sistema somatosensoriale. Sciatalgia, neuropatie periferiche e sindromi da intrappolamento nervoso sono state tra le prime aree cliniche di impiego della palmitoiletanolamide (PEA). In questi contesti l'interesse deriva dalla combinazione di azione sulla neuroinfiammazione locale e possibile riduzione della sensibilizzazione nocicettiva. [7,8]

I dati storici su sciatalgia e compressione nervosa comprendono studi controllati e ampie coorti, ma non tutti soddisfano gli standard metodologici oggi richiesti. Più recentemente, trial randomizzati hanno studiato formulazioni dispersibili in neuropatia diabetica. Nel complesso il segnale è interessante soprattutto come coadiuvante, mentre non è corretto presentare la PEA come sostituto automatico di trattamenti indicati per la causa della neuropatia.

Scenario	Razionale biologico	Lettura delle evidenze
Neuropatia diabetica	Neuroinfiammazione periferica, stress metabolico, sensibilizzazione	Trial recenti favorevoli; formulazione e popolazione vanno considerate
Sciatalgia / radicolopatia	Infiammazione del nervo e ganglio dorsale, componente gliale	Evidenza clinica storica ampia ma di qualità eterogenea
Tunnel carpale e intrappolamenti	Danno/compressione, edema intraneurale, sensibilizzazione	Segnale clinico favorevole; non sostituisce la correzione meccanica quando necessaria
Dolore post-lesionale del midollo	Neuroinfiammazione centrale e spasticità	Risultati non uniformi; alcuni RCT non hanno mostrato benefici chiari

9. Dolore muscoloscheletrico e osteoartrosi

Nell'osteoartrosi il dolore non dipende soltanto dalla cartilagine. Sinovia, osso subcondrale, capsule, entesi, muscoli e innervazione articolare contribuiscono al quadro. Un trial randomizzato in osteoartrosi del ginocchio ha studiato dosi di 300 e 600 mg/die di palmitoiletanolamide (PEA), osservando miglioramenti in diversi punteggi clinici rispetto al placebo. Il dato è coerente con il razionale anti-neuroinfiammatorio ma non dimostra rigenerazione cartilaginea né sostituisce esercizio terapeutico, controllo del carico e gestione della composizione corporea. [9]

Nel dolore muscoloscheletrico cronico la PEA ha quindi maggiore senso quando viene inserita in una strategia che affronta contemporaneamente biomeccanica, attività fisica, sonno, infiammazione sistemica e sensibilizzazione. Questo è uno dei punti nei quali l'approccio di medicina del terreno diventa più concreto: il nutraceutico può abbassare il "rumore" neuro-infiammatorio, mentre il recupero funzionale richiede stimoli meccanici adeguati e progressivi.

10. Fibromialgia e dolore nociplastico

La fibromialgia è un esempio di dolore nociplastico, nel quale l'elaborazione del segnale nocicettivo è alterata senza che una singola lesione periferica spieghi l'intero quadro. Microglia, neuroinfiammazione, sonno, stress, sistema autonomico e attività fisica possono contribuire alla persistenza dei sintomi. In uno studio randomizzato l'aggiunta di palmitoiletanolamide (PEA) 600 mg due volte/die e acetil-L-carnitina 500 mg due volte/die a una terapia stabile con duloxetina e pregabalin ha migliorato indici clinici rispetto alla sola terapia farmacologica. Poiché l'intervento era combinato non è possibile attribuire l'intero effetto alla PEA. [10]

Da questo dato emerge un principio generale: nelle sindromi complesse i dati vanno letti per ciò che sono. Una combinazione efficace può essere clinicamente utile senza dimostrare la superiorità di ogni singolo componente. Per la PEA rimane plausibile un ruolo di supporto alla modulazione neuro-immunitaria, da integrare con exercise physiology, sonno, strategie di gestione dello stress e correzione delle comorbidità.

11. Emicrania e cefalea

L'emicrania coinvolge sistema trigemino-vascolare, neuropeptidi, infiammazione neurogena e sensibilizzazione centrale. Un trial randomizzato del 2024 ha valutato una palmitoiletanolamide (PEA) formulata con tecnologia dispersibile assunta all'inizio dell'attacco: 600 mg, con possibilità di una seconda dose dopo due ore. Rispetto al placebo sono stati osservati più episodi risolti a 2 e 8 ore, minore intensità del dolore in alcuni time point e minore uso di farmaci di salvataggio. [11]

Il dato è promettente ma non autorizza a generalizzare automaticamente dose e schema a tutte le forme di PEA. La biodisponibilità della formulazione usata è parte integrante dell'intervento. Inoltre l'emicrania richiede una valutazione distinta tra trattamento dell'attacco e prevenzione. In prevenzione restano centrali sonno regolare, gestione dei trigger, attività fisica compatibile, controllo dell'eccesso di caffeina e, quando indicato, terapie farmacologiche specifiche.

12. Dolore pelvico, endometriosi e dismenorrea

Nel dolore pelvico cronico associato a endometriosi sono state studiate soprattutto combinazioni di palmitoiletanolamide (PEA) micronizzata con trans-polidatina. Trial piccoli e studi preliminari hanno riportato riduzioni di dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia. Un trial randomizzato post-laparoscopia ha confrontato PEA 400 mg + trans-polidatina 40 mg due volte/die con placebo e celecoxib. [12,13]

Più recentemente una PEA dispersibile è stata studiata anche nel dolore mestruale acuto. Questi dati ampliano l'interesse ginecologico ma devono essere separati dal trattamento dell'endometriosi come malattia. La PEA può modulare dolore e infiammazione, mentre la diagnosi, il controllo della progressione e le scelte ormonali o chirurgiche appartengono a un percorso specialistico.

13. Allergia, prurito e cute

La relazione tra palmitoiletanolamide (PEA) e mastociti ha portato a studiare rinite allergica, prurito ed eczema. In un trial randomizzato sulla rinite allergica stagionale, 350 mg/die di una PEA dispersibile per due settimane non hanno prodotto una differenza significativa nel punteggio totale dei sintomi nasali rispetto al placebo. Questo risultato negativo è importante perché ricorda che un forte razionale biologico non garantisce un beneficio clinico in ogni indicazione. [14]

In dermatologia esistono anche studi topici con formulazioni contenenti PEA. L'applicazione locale è concettualmente interessante perché sfrutta un mediatore già presente nella cute e potenzialmente attivo su prurito, mastociti e nocicezione cutanea. Tuttavia formulazioni, veicoli e concentrazioni sono molto differenti e non consentono di trattare la PEA topica come categoria uniforme.

14. Sonno, stress e funzione cognitiva

La palmitoiletanolamide (PEA) è stata studiata anche in ambiti non direttamente dolorosi. In un trial randomizzato di otto settimane, una formulazione dispersibile da 350 mg/die ha ridotto la latenza di addormentamento e il tempo necessario a sentirsi pienamente svegli al mattino, senza differenze nette tra gruppi per molte misure globali di quantità e qualità del sonno. [15]

In giovani adulti sani, un successivo studio crossover ha valutato 600 mg/die di PEA formulata e ha riportato variazioni del brain-derived neurotrophic factor (BDNF), cioè fattore neurotrofico derivato dal cervello, e di alcuni parametri cognitivi. Questi dati sono interessanti ma non trasformano la PEA in un nootropo generalizzabile. Per sonno e cognizione le basi rimangono ritmo circadiano, esposizione alla luce, attività fisica, controllo dello stress e adeguata durata del sonno. [16]

15. Infezioni respiratorie e modulazione immunitaria

COVID-19 indica Coronavirus Disease 2019, la malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2.

La palmitoiletanolamide (PEA) venne studiata già negli anni Sessanta e Settanta nelle infezioni respiratorie virali. L'interesse moderno è riemerso con formulazioni a maggiore dispersione. Un

trial randomizzato su 426 adulti ha somministrato 300 mg due volte/die per dodici settimane e ha osservato meno episodi di infezione delle alte vie respiratorie e una riduzione di alcuni sintomi. Un altro trial in adulti con recente COVID-19 non ospedalizzati ha studiato 600 mg due volte/die per quattro settimane e ha documentato modifiche di alcuni biomarcatori infiammatori. [17,18]

Questi risultati non vanno interpretati come prova di attività antivirale diretta. La PEA è meglio descritta come modulatore della risposta dell'ospite. La distinzione è importante: ridurre un'eccessiva risposta infiammatoria e modificare un biomarcatore non equivale a inibire la replicazione virale. La prevenzione delle infezioni e la terapia delle forme clinicamente rilevanti seguono indicazioni specifiche indipendenti dalla supplementazione.

16. Neuroprotezione e neurodegenerazione: cosa sappiamo davvero

La palmitoiletanolamide (PEA) e soprattutto la combinazione co-ultramicronizzata PEA-luteolina sono state studiate in modelli di neurodegenerazione, ischemia, trauma e neuroinfiammazione. La luteolina aggiunge una componente antiossidante che la PEA non possiede in modo diretto. Per molti anni il supporto è stato prevalentemente preclinico o osservazionale. Nel 2025 è stato pubblicato un trial di fase 2, randomizzato e controllato con placebo, in 48 persone con demenza frontotemporale, nel quale PEA-luteolina co-ultramicronizzata 700 mg + 70 mg due volte/die per 24 settimane ha mostrato un minore peggioramento di alcuni esiti clinici rispetto al placebo. [19]

Il dato è rilevante ma non basta per trasformare la combinazione in terapia standard della demenza frontotemporale. Si tratta di un singolo studio di fase 2, monocentrico e di dimensioni limitate. In neurologia la soglia di prova deve rimanere alta: segnali promettenti meritano conferma in studi multicentrici, con campioni più ampi e follow-up più lungo.

17. Farmacocinetica e biodisponibilità

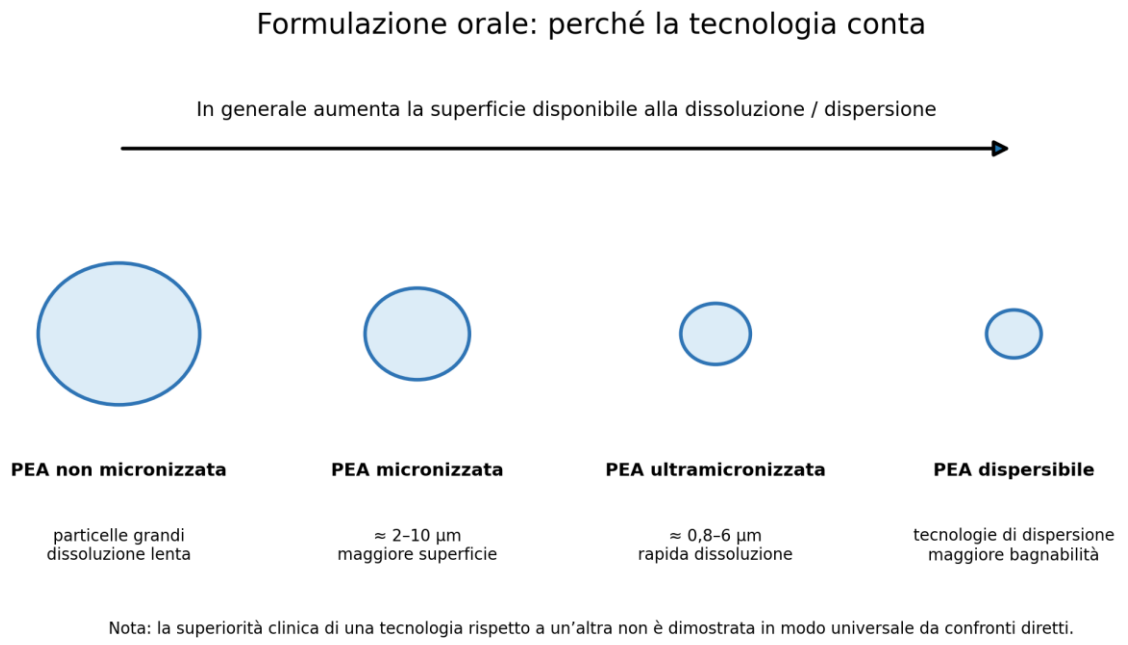
La farmacocinetica della palmitoiletanolamide (PEA) è uno dei punti più delicati. La molecola è lipofila, scarsamente solubile in acqua e soggetta a metabolismo presistemico. Dopo somministrazione orale, la dissoluzione può diventare il passaggio limitante. Ridurre la dimensione delle particelle aumenta la superficie esposta ai fluidi gastrointestinali e può accelerare la dissoluzione. [3,20,21]

Gli studi animali mostrano generalmente concentrazioni plasmatiche più elevate con PEA micronizzata o ultramicronizzata rispetto alla forma non micronizzata. Nell'uomo i dati farmacocinetici sono meno abbondanti. Tecnologie di dispersione che aumentano la bagnabilità della PEA hanno mostrato un incremento dell'assorbimento rispetto a formulazioni standard. È però essenziale distinguere tra farmacocinetica e risultato clinico: una maggiore area sotto la curva o un picco plasmatico più alto non dimostrano automaticamente una maggiore efficacia in tutte le indicazioni.

La PEA può inoltre agire in modo locale e tessuto-specifico. Di conseguenza la concentrazione plasmatica non è necessariamente un surrogato perfetto dell'attività biologica. Il problema è analogo a quello di altri mediatori lipidici endogeni: il compartimento plasmatico è solo una parte del sistema.

18. Forme di PEA e tecnologie di formulazione

Micronizzata, ultramicronizzata e dispersibile non sono sinonimi. La tecnologia di formulazione modifica proprietà fisiche come dimensione delle particelle, bagnabilità e dissoluzione; non dimostra da sola una superiorità clinica universale.



Confronto concettuale tra PEA non micronizzata, micronizzata, ultramicronizzata e dispersibile. La dimensione delle particelle è solo uno dei determinanti della biodisponibilità.

Formulazione	Tecnologia / caratteristica	Cosa sostengono i dati	Punti di forza pratici	Cosa non inferire
PEA convenzionale	Matrice standard; particelle relativamente grandi	Base biologica e alcuni dati clinici/preclinici	Semplicità formulativa	Non equivalenza farmacocinetica con forme ottimizzate
PEA micronizzata (m-PEA)	Riduzione della dimensione delle particelle	Diversi studi clinici, soprattutto nel dolore	Maggiore superficie e migliore dispersione	La micronizzazione non implica superiorità universale
PEA ultramicronizzata (um-PEA)	Distribuzione particellare ulteriormente ridotta	Ampia letteratura preclinica e clinica; dati specifici di formulazione	Dissoluzione e assorbimento potenzialmente favoriti	Non trasferire automaticamente i risultati a ogni prodotto "ultra"
PEA dispersibile	Tecnologie che aumentano bagnabilità e dispersione in acqua	Dati farmacocinetici umani e diversi RCT per specifiche tecnologie	Praticità e assorbimento documentato per alcune formulazioni	Non tutti i prodotti dispersibili sono equivalenti
PEA + luteolina	Co-formulazione / co-ultramicronizzazione	Studi sulla combinazione, soprattutto neuroinfiammatoria	Razionale complementare: PEA + flavonoide	Non attribuire alla sola PEA l'effetto della combinazione

PEA + trans-polidatina	Associazione di due attivi	Studi soprattutto nel dolore pelvico/endometriosi	Razionale anti-infiammatorio e antiossidante complementare	Non inferire l'effetto della sola PEA

Micronizzata e ultramicronizzata. Nella letteratura, la palmitoiletanolamide (PEA) micronizzata viene spesso descritta con particelle nell'intervallo circa 2–10 µm, mentre l'ultramicronizzata viene riportata con distribuzioni che scendono fino a circa 0,8–6 µm. I valori dipendono dal processo produttivo e non devono essere usati come definizione regolatoria universale. [21]

Sistemi dispersibili. Alcune formulazioni impiegano eccipienti lipidici e agenti di dispersione per aumentare la bagnabilità in ambiente acquoso. La tecnologia LipiSperse, impiegata in diversi studi con PEA commercializzata come Levagen+, ha dati umani di maggiore assorbimento rispetto a PEA standard e un numero crescente di trial clinici. Poiché la tecnologia è proprietaria, i risultati non vanno automaticamente trasferiti a qualunque prodotto etichettato semplicemente "PEA". [16–18,22]

Biodisponibilità e risultato clinico devono rimanere concetti distinti. Una maggiore area sotto la curva, un picco plasmatico più alto o una migliore dispersione costituiscono dati farmacocinetici; non autorizzano a moltiplicare o ridurre automaticamente la dose né a dichiarare una superiorità clinica in tutte le condizioni. Inoltre molti risultati appartengono a tecnologie specifiche e non alla categoria generica "PEA".

Co-ultramicronizzazione. Nel prodotto PEA-luteolina co-ultramicronizzato, la tecnologia mira a ottenere una stretta associazione tra le due sostanze in particelle fini. L'obiettivo non è solo aumentare l'assorbimento ma combinare la modulazione neuro-immunitaria della PEA con l'attività antiossidante della luteolina. Il razionale è particolarmente studiato in neurologia. [19,23]

19. Modalità di supplementazione e dosaggi

Non esiste una singola dose "ufficiale" valida per tutte le indicazioni e tutte le formulazioni. Nei trial umani le dosi di palmitoiletanolamide (PEA) orale spaziano spesso da 300 a 1200 mg/die, con studi che arrivano a 1200 mg due volte/die in contesti specifici o con combinazioni. La maggior parte dei protocolli sul dolore utilizza 600–1200 mg/die, mentre alcune formulazioni ad aumentata dispersione sono state studiate a 300–700 mg/die. [1,9–18]

La dose deve quindi essere letta insieme alla tecnologia. Se due prodotti erogano entrambi 600 mg di PEA ma uno è non micronizzato e l'altro è una formulazione con assorbimento documentato, non è corretto presumere equivalenza farmacocinetica. Al tempo stesso non è corretto convertire in modo automatico una differenza di biodisponibilità in una proporzione matematica di efficacia clinica.

Obiettivo / contesto studiato	Schema presente in studi clinici	Osservazioni
Dolore cronico / neuropatico	Spesso 600 mg una o due volte/die; durata da settimane a mesi	Molti studi usano PEA micronizzata (m-PEA) o PEA ultramicronizzata (um-PEA); eterogeneità elevata

Obiettivo / contesto studiato	Schema presente in studi clinici	Osservazioni
Osteoartrosi del ginocchio	300 o 600 mg/die divisi in due dosi per 8 settimane	Trial controllato con placebo
Fibromialgia, in add-on	600 mg due volte/die con acetil-L-carnitina	Effetto della combinazione, non della sola PEA
Emicrania acuta con PEA dispersibile	600 mg all'esordio; seconda dose prevista dopo 2 ore nello studio	Protocollo specifico della formulazione studiata
Sonno	350 mg/die per 8 settimane in un RCT	Beneficio su alcuni esiti, non su tutte le misure del sonno
Rinite allergica	350 mg/die per 2 settimane	Trial negativo sul punteggio totale dei sintomi nasali
Infezioni alte vie respiratorie	300 mg due volte/die per 12 settimane	Uso preventivo studiato; non attività antivirale diretta
PEA-luteolina in DFT	700 mg + 70 mg due volte/die per 24 settimane	Studio di fase 2; non generalizzabile ad altre PEA

Con o senza cibo? La letteratura clinica non stabilisce una regola universale. Poiché le formulazioni differiscono, è preferibile seguire le condizioni d'uso con cui il prodotto è stato studiato. In pratica, il punto più importante è la regolarità dell'assunzione nei protocolli cronici. Per prodotti con specifici sistemi di dispersione non è opportuno improvvisare modifiche della modalità di assunzione rispetto alle indicazioni del produttore o dello studio di riferimento.

Dose di carico. In alcune esperienze cliniche con PEA micronizzata o ultramicronizzata viene utilizzata una fase iniziale a dose maggiore, a esempio 600 mg due volte/die, seguita da una riduzione a 600 mg/die dopo alcune settimane. Questo schema è diffuso nella pratica e presente in parte della letteratura ma non costituisce uno standard universale validato per ogni indicazione.

Durata e rivalutazione. Per dolore e neuroinfiammazione i trial variano da poche settimane a diversi mesi. La meta-analisi del 2025 ha rilevato differenze significative sul dolore soprattutto a 6–8 settimane, con segnali anche nei follow-up più lunghi. Nei quadri cronici non è quindi corretto giudicare l'efficacia dopo pochi giorni. In assenza di una diversa indicazione clinica, è utile stabilire in anticipo una finestra di rivalutazione, spesso nell'ordine di 4–8 settimane, e indicatori concreti: intensità del dolore, sonno, uso di analgesici di salvataggio, funzione, distanza camminata, qualità di vita o altri outcome pertinenti. [26]

Impiego come add-on. Nei quadri neuropatici, muscoloscheletrici o nociplastici la PEA va considerata, quando appropriato, come parte di una strategia più ampia. La supplementazione non sostituisce la correzione di una compressione nervosa, la riabilitazione, l'esercizio terapeutico, il trattamento di una causa metabolica o infiammatoria né una terapia farmacologica indicata. Il valore clinico consiste nella possibile modulazione di uno dei meccanismi che mantengono il dolore.

Dose iniziale e mantenimento. Una dose iniziale più elevata seguita da una riduzione viene usata in alcuni protocolli, ma non rappresenta una regola generale. Lo schema deve dipendere dalla formulazione, dall'indicazione, dalla risposta e dalla tollerabilità. Non esiste una conversione

universalmente validata tra milligrammi di PEA convenzionale, micronizzata, ultramicronizzata o dispersibile.

20. Associazioni con luteolina, polidatina e altri nutraceutici

palmitoiletanolamide (PEA) e luteolina. La luteolina è un flavonoide con attività antiossidante e modulatrice di vie infiammatorie. La combinazione con PEA è stata sviluppata soprattutto per condizioni neuro-infiammatorie. È importante distinguere che il prodotto co-ultramicronizzato non è equivalente alla somma casuale di due capsule separate, perché la letteratura clinica riguarda una specifica formulazione. [19,23]

PEA e trans-polidatina. La polidatina è un glucoside del resveratrolo. L'associazione è stata studiata in dolore pelvico ed endometriosi, con schemi tipici di PEA 400 mg + trans-polidatina 40 mg due volte/die. Anche qui l'evidenza riguarda la combinazione. [12,13]

PEA e acetil-L-carnitina. L'associazione è razionale nei quadri di dolore neuropatico perché agisce su piani differenti: la PEA sulla componente neuro-immunitaria, l'acetil-L-carnitina su metabolismo neuronale e segnali neurotrofici. Un trial in fibromialgia ha studiato entrambe in aggiunta a terapia farmacologica. [10]

Altre sinergie. In un programma personalizzato possono essere valutati omega-3, magnesio, vitamina D quando carente, curcuminoidi, acido alfa-lipoico, acetil-L-carnitina, glicina o interventi sul microbiota. La scelta non deve diventare un accumulo di integratori: ogni aggiunta deve avere un obiettivo, un razionale, un indicatore di risposta e una verifica delle possibili interferenze.

21. Sicurezza, tollerabilità e interazioni

La palmitoiletanolamide (PEA) è generalmente ben tollerata negli studi clinici. La revisione farmacologica del 2016 rilevava l'assenza di segnali di reazioni avverse gravi nei trattamenti brevi disponibili, pur sottolineando che i numeri erano insufficienti per escludere eventi rari soprattutto nei trattamenti prolungati. La revisione sistematica più recente dei trial randomizzati conferma un profilo di tollerabilità complessivamente favorevole. [1,3]

Gli effetti indesiderati riportati sono in genere lievi e non specifici, a esempio disturbi gastrointestinali. Le interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti non sono ben documentate, ma "non documentato" non significa "impossibile". L'assenza di un metabolismo noto come forte inibitore o induttore degli enzimi del citocromo P450 rende meno probabili interazioni farmacocinetiche importanti rispetto a molti fitocomposti, tuttavia la letteratura specifica sulle interazioni è ancora limitata.

Particolare attenzione va usata quando la PEA è associata a luteolina, polidatina o altri componenti: il profilo di interazione è quello dell'intera formulazione. A esempio, un prodotto con polifenoli non può essere valutato come se contenesse solo PEA. Analogamente gli eccipienti delle formulazioni dispersibili possono essere rilevanti in soggetti con intolleranze o allergie.

Aspetto	Indicazione pratica
Tollerabilità	Generalmente buona nei trial; sorvegliare comunque sintomi gastrointestinali o reazioni inattese

Aspetto	Indicazione pratica
Farmaci concomitanti	Non sono note interazioni maggiori tipiche della PEA, ma i dati sono limitati e va valutato il quadro complessivo
Anticoagulanti / antiaggreganti	La PEA isolata non è nota per un forte effetto anticoagulante; attenzione alle combinazioni con altri polifenoli o sostanze
Sedativi / psicofarmaci	Non è un sedativo classico; in associazioni complesse valutare risposta individuale
Allergie	Controllare eccipienti, veicoli lipidici e componenti aggiunti
Chirurgia	Comunicare sempre l'uso di integratori al team clinico; sospensioni preoperatorie dipendono dalla formulazione complessiva

22. Popolazioni speciali e precauzioni

Gravidanza e allattamento. La presenza fisiologica della palmitoiletanolamide (PEA) non equivale a prova di sicurezza della supplementazione ad alte dosi. I dati clinici sono insufficienti e l'uso deve essere valutato con il medico.

Età pediatrica. Esistono studi in popolazioni pediatriche per alcune condizioni, ma dosi, formulazioni e indicazioni non sono uniformi. Un volume rivolto all'adulto non deve trasformare i dosaggi degli adulti in dosaggi pediatrici per semplice proporzione di peso.

Anziani e politerapia. Il profilo di tollerabilità è favorevole ma aumenta la necessità di verificare formulazione completa, funzione epatica e renale, fragilità, aderenza e numero totale di integratori. La priorità è ridurre la complessità terapeutica non necessaria.

Malattie epatiche o renali. Non esistono solide tabelle di aggiustamento della dose come per molti farmaci. Nei quadri clinicamente rilevanti è prudente una valutazione individuale e il monitoraggio del contesto, soprattutto quando il prodotto contiene altri attivi.

23. PEA nella medicina del terreno e nella medicina integrata

La palmitoiletanolamide (PEA) si presta bene a un modello di medicina del terreno perché agisce su un sistema di regolazione locale e non su un singolo sintomo. Questo non significa attribuirle la capacità di "riequilibrare tutto". Significa inserirla dove esiste un terreno caratterizzato da neuroinfiammazione, iperattività mastocitaria, dolore persistente o sensibilizzazione e contemporaneamente correggere i fattori che alimentano quel terreno.

Il programma integrato deve considerare almeno: qualità del sonno e sincronizzazione circadiana; attività fisica e carico meccanico; composizione corporea e insulino-resistenza; stato di vitamina D e magnesio quando indicato; apporto di acidi grassi essenziali; salute intestinale e barriera; stress cronico; fumo e alcol; farmaci che influenzano dolore, sonno e metabolismo. La PEA può essere un nodo della strategia ma non deve diventare l'alibi per trascurare questi determinanti.

Nel dolore neuropatico il terreno include anche meccanica e vascolarizzazione del nervo. Nel dolore nociplastico contano sonno, sistema autonomico e ricondizionamento graduale.

Nell'osteoartrosi contano forza muscolare, mobilità e carico. Nella cefalea contano ritmi, trigger e sensibilizzazione. Lo stesso nutraceutico assume quindi un significato diverso secondo il contesto fisiopatologico.

24. Scelta pratica del prodotto

La confezione deve permettere di capire quanti milligrammi di palmitoiletanolamide (PEA) effettiva vengono assunti, quale forma viene usata e quali eccipienti sono presenti. La sola dicitura "PEA micronizzata" non descrive necessariamente distribuzione delle particelle, purezza o processo produttivo. Quando un prodotto richiama una tecnologia specifica è utile verificare che la forma commerciale corrisponda effettivamente a quella impiegata negli studi citati.

Criterio	Cosa verificare
Quantità reale	mg di PEA per capsula/bustina, non solo peso totale della miscela
Forma	Non micronizzata, micronizzata, ultramicronizzata, dispersibile o co-formulata
Tecnologia	Nome e standardizzazione della tecnologia quando rilevante; corrispondenza con studi clinici
Purezza e qualità	Specifiche di materia prima, Good Manufacturing Practice (GMP), controlli contaminanti, lotto e scadenza
Eccipienti	Oli, lecitine, emulsionanti, silice, aromi, allergeni
Associazioni	Luteolina, polidatina, carnitina o altri attivi modificano dose, obiettivo e sicurezza
Dose giornaliera	Calcolare la PEA effettiva assunta e confrontarla con la formulazione studiata
Outcome	Definire prima cosa deve migliorare e quando rivalutare

Errore frequente: confrontare solo i milligrammi. Due prodotti con la stessa quantità nominale possono non essere equivalenti. Errore opposto: assumere che la formulazione più sofisticata sia sempre superiore. La scelta razionale usa dati di qualità, farmacocinetica quando disponibile, studi clinici della specifica formulazione e rapporto costo-beneficio.

25. Limiti delle evidenze e domande aperte

RCT indica Randomized Controlled Trial, studio clinico randomizzato e controllato.

La palmitoiletanolamide (PEA) ha una letteratura più ampia di quanto spesso si creda, ma rimangono limiti importanti. La revisione sistematica dei trial randomizzati pubblicata nel 2025 ha identificato 47 RCT, con il segnale più consistente sul dolore e sul benessere generale. La varietà di popolazioni e formulazioni rende però difficile ottenere una stima unica dell'effetto. [1]

- Mancano studi head-to-head sufficienti tra PEA non micronizzata, micronizzata, ultramicronizzata e tecnologie dispersibili.

- La farmacocinetica umana è meno definita rispetto a quella di molti farmaci e non è chiaro quale esposizione plasmatica corrisponda al massimo beneficio tissutale.
- Molte indicazioni emergenti derivano da studi piccoli, singoli centri o combinazioni con altri attivi.
- I follow-up lunghi sono relativamente pochi e non permettono di descrivere con la stessa precisione gli eventi avversi rari dell'uso cronico.
- La standardizzazione commerciale è eterogenea: la parola "PEA" in etichetta non identifica una formulazione unica.
- Per molte condizioni manca il confronto diretto con le terapie standard meglio validate.

La direzione di ricerca più utile non consiste nel moltiplicare le indicazioni, ma nel definire quale formulazione, quale dose e quale fenotipo di paziente rispondano meglio. La fisiologia suggerisce che la PEA potrebbe essere particolarmente rilevante quando mastociti, glia e sensibilizzazione hanno un ruolo dominante, ma questa ipotesi deve essere verificata con biomarcatori e trial stratificati.

Tipo di evidenza	Cosa possiamo concludere	Cosa non possiamo concludere
RCT sulla PEA isolata	L'effetto osservato è attribuibile alla PEA entro i limiti dello studio e della formulazione	Che tutte le formulazioni di PEA siano equivalenti
PEA + luteolina	L'effetto riguarda la specifica combinazione studiata	Che lo stesso effetto derivi dalla sola PEA
PEA + trans-polidatina	L'effetto riguarda la combinazione e il protocollo studiato	Che la trans-polidatina sia irrilevante o che basti la sola PEA
Dati preclinici	Sostengono plausibilità biologica e meccanismi	Dimostrano efficacia clinica nell'uomo
Farmacocinetica	Descrive assorbimento ed esposizione sistemica	Che maggiore esposizione significhi automaticamente maggiore efficacia clinica
Meta-analisi	Riassume l'effetto medio degli studi inclusi e la sua incertezza	Che eterogeneità di formulazioni, indicazioni e qualità metodologica scompaia

26. In sintesi

- La palmitoiletanolamide (PEA) è una N-aciletanolamina endogena e un mediatore lipidico pro-omeostatico, non un cannabinoide psicoattivo.
- Il bersaglio diretto meglio documentato è il peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-α); il G protein-coupled receptor 55 (GPR55), il transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) e l'endocannabinoidoma contribuiscono alla rete di effetti.
- Mastociti, microglia e astrociti sono nodi centrali per comprendere l'azione su neuroinfiammazione e dolore.

- L’evidenza clinica più consistente riguarda il dolore, pur con eterogeneità di studi e formulazioni.
- La scarsa solubilità rende formulazione e tecnologia parte sostanziale della supplementazione.
- Micronizzata, ultramicronizzata e dispersibile non sono sinonimi; le tecnologie non sono automaticamente intercambiabili.
- I dosaggi clinici variano spesso tra 300 e 1200 mg/die, ma devono essere interpretati in rapporto alla formulazione specifica e all’indicazione.
- PEA-luteolina e PEA-polidatina sono combinazioni con letteratura propria e non devono essere descritte come PEA isolata.
- Il profilo di tollerabilità è generalmente favorevole, mentre i dati su interazioni rare e uso molto prolungato restano meno completi.
- Nel modello di medicina del terreno la PEA ha senso come modulatore inserito in un programma che affronta sonno, esercizio, metabolismo, microbiota, stress e cause meccaniche del dolore.

Glossario

2-AG: 2-arachidonoilglicerolo, endocannabinoide che attiva i recettori cannabinoidi CB1 e CB2.

AEA: Anandamide o arachidonoiletanolamide, endocannabinoide appartenente alle N-aciletanolamine.

ALIA: Autacoid Local Injury Antagonism, concetto di regolazione locale del danno tramite mediatori autacoidi.

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, fattore neurotrofico derivato dal cervello.

CB1 / CB2: Recettori cannabinoidi di tipo 1 e 2.

COVID-19: Coronavirus Disease 2019, malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2.

Endocannabinoidoma: Rete allargata che comprende endocannabinoidi, lipidi correlati, enzimi, recettori e canali di segnalazione.

FAAH: Fatty Acid Amide Hydrolase, idrolasi delle ammidi degli acidi grassi.

GMP: Good Manufacturing Practice, buone pratiche di fabbricazione applicate alla produzione e al controllo di qualità.

GPR55: G Protein-Coupled Receptor 55, recettore accoppiato a proteina G.

m-PEA: PEA micronizzata.

NAE: N-aciletanolamine, famiglia di mediatori lipidici che include PEA, AEA e OEA.

NAAA: N-Acylethanolamine-Hydrolyzing Acid Amidase, enzima che degrada la PEA.

NAPE: N-acil-fosfatidiletanolamina, precursore fosfolipidico delle N-aciletanolamine.

NAPE-PLD: N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipasi D, enzima coinvolto nella sintesi di N-aciletanolamine.

Nociplastico: Dolore dovuto ad alterata nocicezione senza chiara evidenza di danno tissutale o lesione del sistema somatosensoriale sufficienti a spiegare il quadro.

OEA: Oleoiletanolamide, N-aciletanolamina endogena coinvolta soprattutto in segnali metabolici e sazietà.

PEA: Palmitoiletanolamide, N-aciletanolamina endogena con attività pro-omeostatica e modulatrice della neuroinfiammazione.

P450: famiglia di enzimi citocromo P450 coinvolti nel metabolismo di numerosi farmaci e xenobiotici.

PPAR-α: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha, recettore nucleare che regola geni del metabolismo lipidico e dell'infiammazione.

RCT: Randomized Controlled Trial, studio clinico randomizzato e controllato.

TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid 1, canale ionico coinvolto in nocicezione, termopercezione e sensibilizzazione.

um-PEA: PEA ultramicronizzata.

Bibliografia

1. Iannotti FA, et al. Palmitoylethanolamide supplementation for human health: a state-of-the-art systematic review of randomized controlled trials in patient populations. Brain Behav Immun Health. 2025; doi:10.1016/j.bbih.2024.100927.
2. Petrosino S, Schiano Moriello A. Palmitoylethanolamide: a nutritional approach to keep neuroinflammation within physiological boundaries. Int J Mol Sci. 2020;21:9526.
3. Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. Br J Clin Pharmacol. 2016;82:932-942.
4. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. Br J Pharmacol. 2017;174:1349-1365.
5. Artukoglu BB, et al. Efficacy of palmitoylethanolamide for pain: a meta-analysis. Pain Physician. 2017;20:353-362.
6. Lang-Illievich K, et al. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. Nutrients. 2023;15.
7. Keppel Hesselink JM, et al. Palmitoylethanolamide in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome. J Pain Res. 2015;8:729-734.
8. Andresen SR, et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2016;157:2097-2103.
9. Steels E, et al. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. Inflammopharmacology. 2019;27:475-485.
10. Di Carlo M, et al. Palmitoylethanolamide and acetyl-L-carnitine act synergistically with duloxetine and pregabalin in fibromyalgia: results of a randomised controlled study. Clin Exp Rheumatol. 2023.
11. Briskey D, et al. Effectiveness of palmitoylethanolamide (Levagen+) compared to placebo for reducing pain, duration, and medication use during migraines. Pharmaceuticals. 2024;17:145.
12. Cobellis L, et al. Effectiveness of micronized N-palmitoylethanolamine-transpolydatin in chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot randomized study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158:82-86.
13. Lo Monte G, et al. Administration of micronized palmitoylethanolamide-transpolydatin in chronic pelvic pain in women affected by endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013.
14. Briskey D, et al. The effect of Levagen+ palmitoylethanolamide supplementation on symptoms of allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled trial. Nutrients. 2023;15:4940.
15. Rao A, et al. Palmitoylethanolamide for sleep disturbance: a double-blind, randomised, placebo-controlled interventional study. Sleep Sci Pract. 2021.
16. Kim N, et al. Formulated palmitoylethanolamide supplementation improves parameters of cognitive function and BDNF levels in young healthy adults: a randomised cross-over trial. Nutrients. 2024;16:489.
17. Briskey D, et al. The efficacy of palmitoylethanolamide (Levagen+) on the incidence and symptoms of upper respiratory tract infection: a double blind randomized placebo-controlled trial. Nutrients. 2023.
18. Fessler SN, et al. Palmitoylethanolamide reduces proinflammatory markers in unvaccinated adults recently diagnosed with COVID-19: a randomized controlled trial. J Nutr. 2022.
19. Assogna M, et al. Phase 2 study of palmitoylethanolamide combined with luteolin in frontotemporal dementia patients. Brain Commun. 2025;7:fcaf080.
20. Fowler CJ. The basal pharmacology of palmitoylethanolamide. Int J Mol Sci. 2020;21:7942.
21. Petrosino S, et al. Oral ultramicronized palmitoylethanolamide: plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect. Front Pharmacol. 2018;9:249.

22. Briskey D, et al. Human pharmacokinetic work on a dispersible palmitoylethanolamide formulation (LipiSperse/Levagen+) and subsequent clinical studies; see formulation-specific trial literature cited above.

23. Cordaro M, et al. An update of palmitoylethanolamide and luteolin effects in preclinical and clinical studies of neuroinflammatory events. Antioxidants. 2020;9:216.

24. Rao A, Erickson J, Briskey D. Palmitoylethanolamide (Levagen+) for acute menstrual pain: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. Women Health. 2025;65:237-245.

25. Skaper SD, et al. Palmitoylethanolamide and related ALIAmides: prohomeostatic lipid compounds for animal health and wellbeing. Vet Sci. 2020;7:78.

26. Viña I, López-Moreno M. Meta-Analysis of Palmitoylethanolamide in Pain Management: Addressing Literature Gaps and Enhancing Understanding. Nutr Rev. 2025;83(7):e1604-e1618. doi:10.1093/nutrit/nuae203.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.