ARTICOLO
DI AGGIORNAMENTO



Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2024;50:97-110; doi: 10.32050/0390-0134-N666

Pre-riabilitazione e pre-supplementazione: razionale clinico nel paziente sarcopenico candidato all'intervento di artroprotesi di ginocchio

Pre-rehabilitation and pre-supplementation: clinical approach in sarcopenic patients scheduled for knee arthroplasty

Francesco Pegreffi[1,2] *(foto)*, Rita Chiaramonte[2], Tiziana Di Leo[2], Carla Gallo[2], Maria Ruscica[3], Paola Mirisola[2], Erika Nerozzi[4], Sabrina Donati Zeppa[5], Alessia Bartolacci[5], Arcangelo Russo[6], Marcello Giuseppe Maggio[7,8]

[1] Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Kore di Enna, Enna; [2] Unità Operativa di Recupero e Riabilitazione Funzionale, Presidio Ospedalerio Umberto I, Enna; [3] Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Asp Enna, Presidio Ospedalerio Umberto I, Enna; [4] Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università degli Studi di Bologna, Bologna; [5] Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Urbino Carlo Bo, Urbino; [6] Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia, Presidio Ospedalerio Umberto I, Enna; [7] Unità di Clinica Geriatrica e Centro cognitivo-motorio, Dipartimento ad attività integrata interaziendale della continuità e della multi complessità, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; [8] Centro interdipartimentale di Medicina del Sonno, Università degli Studi di Parma

Riassunto

La review analizza il razionale clinico per l'implementazione di strategie di pre-riabilitazione e pre-supplementazione nei pazienti sarcopenici candidati all'artroplastica del ginocchio. La sarcopenia, caratterizzata da una progressiva perdita di massa e forza muscolare, è frequentemente associata a esiti infausti come cadute, fratture e aumento della mortalità, ed è particolarmente comune negli anziani fragili affetti da osteoartrosi del ginocchio. Questa condizione, insieme allo stress chirurgico dell'intervento, complica e prolunga il recupero postoperatorio, riducendo la qualità della vita. Nel contesto dell'artroprotesi di ginocchio, la gestione della sarcopenia in fase preoperatoria diventa quindi essenziale. La pre-riabilitazione, attraverso programmi di esercizio fisico specifici, può migliorare la forza muscolare e la funzionalità articolare, riducendo il dolore e accelerando la ripresa funzionale dopo l'intervento. L'integrazione nutrizionale, in particolare con proteine, aminoacidi essenziali, vitamina D e acidi grassi omega-3, è fondamentale per contrastare il catabolismo muscolare e promuovere un recupero più efficace. Questa revisione evidenzia la carenza di studi che combinino interventi di pre-riabilitazione e pre-supplementazione nei pazienti sarcopenici, indicando tuttavia l'importanza di un approccio sinergico. L'analisi della letteratura sottolinea come l'intervento preoperatorio rappresenti una finestra terapeutica cruciale per migliorare gli esiti post-chirurgici, riducendo complicanze e ottimizzando il recupero. La proposta di una strategia combinata rappresenta un nuovo paradigma nella gestione dei pazienti fragili, suggerendo la necessità di ulteriori ricerche e protocolli standardizzati. La collaborazione interdisciplinare tra ortopedici, geriatri, fisiatri e nutrizionisti è fondamentale per un trattamento ottimale dei pazienti sarcopenici candidati alla chirurgia protesica di ginocchio.

Parole chiave: sarcopenia, pre-riabilitazione, pre-supplementazione, artroplastica del ginocchio

Ricevuto: 23 settembre 2024
Accettato: 2 ottobre 2024

Corrispondenza
Francesco Pegreffi
E-mail: francesco.pegreffi@unikore.it

Conflitto di interessi
Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Pegreffi F, Chiaramonte R, Di Leo T, et al. Pre-riabilitazione e pre-supplementazione: razionale clinico nel paziente sarcopenico candidato all'intervento di artroprotesi di ginocchio. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2024;50:97-110; https://doi.org/10.32050/0390-0134-N666

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Summary

The review examines the clinical rationale for implementing pre-rehabilitation and pre-supplementation strategies in sarcopenic patients scheduled for knee arthroplasty. Sarcopenia, characterized by a progressive loss of muscle mass and strength, is frequently associated with adverse outcomes such as falls, fractures, and increased mortality, and is particularly common in frail elderly individuals with knee osteoarthritis. This condition, coupled with the surgical stress of the procedure, complicates and prolongs postoperative recovery, ultimately reducing the patient's quality of life. Therefore, in the context of knee arthroplasty, the preoperative management of sarcopenia is essential. Pre-rehabilitation, through specific exercise programs, can enhance muscle strength and joint function, reduce pain, and accelerate functional recovery following surgery. Nutritional supplementation, particularly with proteins, essential amino acids, vitamin D, and omega-3 fatty acids, is crucial to counteract muscle catabolism and promote more effective recovery. This review highlights the scarcity of studies combining pre-rehabilitation and pre-supplementation interventions in sarcopenic patients, while underscoring the importance of a synergistic approach. The literature analysis emphasizes that the preoperative period represents a critical therapeutic window for improving surgical outcomes, reducing complications, and optimizing recovery. The proposal of a combined strategy represents a new paradigm in the management of frail patients, indicating the need for further research and standardized protocols. Interdisciplinary collaboration among orthopedic surgeons, geriatricians, physiatrists, and nutritionists is fundamental for the optimal treatment of sarcopenic patients undergoing knee arthroplasty.

Key words: *sarcopenia, pre-rehabilitation, pre-supplementation, knee arthroplasty*

Introduzione

La sarcopenia, patologia multifattoriale silente caratterizzata dalla perdita di forza e massa muscolare, è correlata a esiti avversi quali cadute, fratture, disabilità e aumento della mortalità negli anziani e nei pazienti ospedalizzati [1]. Con una prevalenza variabile che oscilla tra l'1% al 29% nella popolazione generale, il 14% al 33% nei soggetti ricoverati in strutture di lungodegenza e il 10% nei pazienti ricoverati in presidi ospedalieri in degenza ordinaria [2], tale condizione di fragilità muscolare deve essere riconosciuta e attentamente valutata in particolar modo quando associata a patologia cronica secondaria.

Nei pazienti con osteoartrosi di ginocchio, precisamente in 1 su 2, si riscontra un quadro sarcopenico [3] (Fig. 1).

Questo dato riveste grande importanza quando l'anziano fragile, che non risponde alla terapia conservativa (farmacologica e riabilitativa), viene sottoposto a intervento chirurgico di protesi di ginocchio. In tale contesto clinico il quadro sarcopenico associato allo stress chirurgico (anestesia e atto operatorio a cielo aperto) rende molto difficoltoso, prolungato nel tempo e spesso incompleto, il recupero funzionale articolare con conseguente riduzione della qualità della vita del paziente [4].

Un'analisi della letteratura scientifica documenta come la sarcopenia costituisca un fattore prognostico negativo nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche, in generale, fungendo da fattore predittivo di complicanze postoperatorie, tra le quali la riduzione della funzionalità articolare [4] e, conseguentemente, della qualità della vita del paziente durante lo svolgimento delle attività quotidiane.

Inoltre, la frequente presenza della sindrome metabolica in fase pre-operatoria nei pazienti anziani fragili (resistenza all'insulina) associata alla sarcopenia, predispone a un aumento del catabolismo nel periodo postoperatorio [5]. In questi casi, numerosi autori raccomandano interventi di educazione preoperatoria, protocolli di analgesia multimodale, programmi di nutrizione funzionale e riabilitazione (mobilizzazione muscolo-scheletrica precoce). Tali azioni vengono messe in atto al fine di favorire il controllo della risposta infiammatoria e di modulare il metabolismo osseo e muscolare per ottenere, come risultato finale, la riduzione da un lato del catabolismo delle proteine [6] e, dall'altro, dell'insulino-resistenza [5].

Di rilevante importanza è anche l'aspetto biochimico clinico, soprattutto in relazione alla riduzione della massa e della funzione muscolare scheletrica legata all'età [7], l'elevata proteolisi muscolare post-operatoria [6] e il trauma chirurgico legato all'intervento di artroplastica totale del

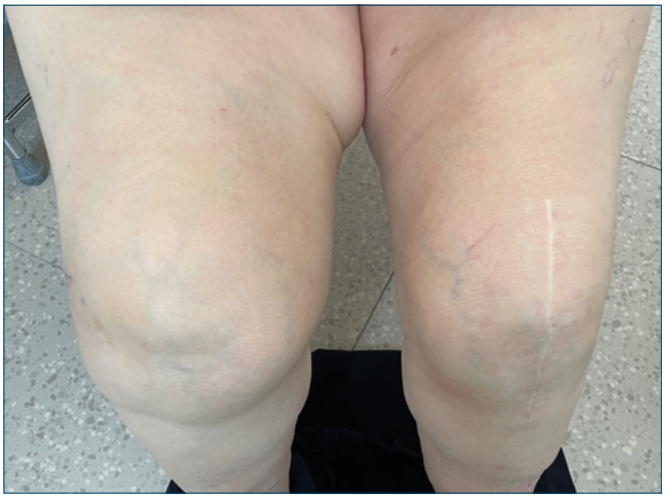


Figura 1. Paziente con protesi ginocchio sinistro. Visibile quadro di ipotrofia quadricipitale.

ginocchio. In tale contesto è comune una "disfunzione muscolare" preesistente, con riduzione della forza (fino al 60%) e dell'attivazione muscolare (fino al 17%) [8].
Un approccio sinergico con programmi di pre-riabilitazione pre-supplementazione potrebbe facilitare la riabilitazione a lungo termine e ridurre la perdita di forza dopo l'intervento chirurgico, nota come inibizione muscolare artrogena [9].
Alla luce di queste considerazioni, il periodo preoperatorio emerge chiaramente come una finestra temporale cruciale, durante la quale è possibile intervenire in modo significativo per migliorare e ottimizzare la salute muscolare dell'individuo.
Questo position paper ha lo scopo di descrivere il razionale clinico che supporta l'intervento riabilitativo preoperatorio integrato alla supplementazione, al fine di ottenere una ripresa funzionale articolare più rapida e completa nel paziente sarcopenico sottoposto a intervento di protesi di ginocchio.

Materiali e metodi

La revisione della letteratura ha seguito i criteri di qualità SANRA [10]. Questo position paper, elaborato tra dicembre 2023 e febbraio 2024, ha preso in esame la letteratura scientifica che descriveva l'efficacia della pre-riabilitazione e del supporto nutrizionale nel periodo preoperatorio nei pazienti anziani sarcopenici con osteoartrosi chirurgica, candidati all'artroplastica del ginocchio.
Una ricerca sistematica è stata condotta nelle banche dati PubMed, Scopus e Web of Science senza restrizioni temporali, impiegando il seguente algoritmo:
"preoperative Exercise" OR "prerehabilitation" AND "nutritional support" OR "dietary supplements" AND "knee arthroplasty" AND "sarcopenia", insieme a termini correlati. Questa ricerca ha prodotto un totale di 469 articoli nella banca dati Web of Science (utilizzando la stringa di ricerca completa), 72 articoli in Web of Science, 37 articoli in PubMed e 1 articolo in Scopus (escludendo "sarcopenia" come parola chiave). Inoltre, 5 articoli sono stati individuati utilizzando i Mesh di PubMed con la stringa "preoperative exercise" AND "nutritional support".
Sono stati selezionati studi in lingua inglese che includessero: la valutazione di interventi di riabilitazione e/o supporto nutrizionale nel periodo preoperatorio all'artroplastica del ginocchio, partecipanti di età pari o superiore a 65 anni e l'analisi di risultati funzionali e delle complicanze postoperatorie. Sono state escluse le "review", i "case report", gli "editorial" e gli "abstract".
Tre revisori indipendenti (RC e TDL e CG) hanno esaminato il testo completo degli articoli selezionati per verificare che venissero rispettati i criteri di inclusione e hanno provveduto all'estrazione e alla sintesi dei dati (autore, anno di pubblicazione, disegno dello studio, dati demografici dei partecipanti, caratteristiche dell'intervento di pre-riabilitazione, regime di supporto nutrizionale e principali risultati).
Le comorbidità dei pazienti inclusi e il numero limitato di studi hanno impedito l'analisi quantitativa e qualitativa sistematica dei dati.

Risultati

Sono stati identificati 12 trial clinici randomizzati (RCT) relativi alla supplementazione nel periodo preoperatorio all'artroplastica del ginocchio (risultati riassunti in Tab. I), mentre 26 studi, 25 trial clinici (CT) e uno studio osservazionale prospettico (risultati riassunti in Tab. II), hanno focalizzato l'attenzione sulla riabilitazione prima dell'intervento di artroplastica del ginocchio. Non esistono studi che analizzano l'intervento combinato di pre-riabilitazione e supplementazione.

Tabella I. Caratteristiche degli studi presi in esame sulla supplementazione nutrizionale nei casi di artroplastica al ginocchio.

Supplementazione	Autori	Disegno dello studio	Dimensione del campione, età	Outcomes	Risultati	Conclusioni
Pirofosfato ferrico sucrosomiale (30 mg) più acido L-ascorbico (70 mg)	Briguglio 2020 [40]	RCT	N = 73 67,3 ± 8.6. Gruppo Intervento: N = 37, Controllo: N = 36	Anemia	I pazienti più anziani senza supplemento hanno perso -2,8 ± 5,1%, mentre il gruppo intervento ha guadagnato +0,7 ± 4,6% di emoglobina rispetto al basale (p = 0,019)	Dopo 30 giorni di terapia con ferro orale più acido L-ascorbico, non sono stati osservati cambiamenti significativi nello stato marziale dopo il trattamento

continua

Tabella I. *Segue.*

Supplementazione	Autori	Disegno dello studio	Dimensione del campione, età	Outcomes	Risultati	Conclusioni
Carbossimaltosio ferrico 1000 mg (peso corporeo ≥ 50 kg) 500 mg (peso corporeo < 50 kg) Per un giorno prima e 3 giorni dopo l'intervento chirurgico Solfato ferroso (200 mg, contenenti 65 mg di ferro elementare) 3 volte al giorno per 3 settimane	Choi 2022 [41]	RCT	110 pt, Gruppo Intervento: N = 54, 71.4 ± 5,7 Controllo: N = 55, 71,8 ± 6,2	Hb ferroQoL	Il gruppo FCM ha dimostrato un numero significativamente maggiore di pazienti rispondenti all'Hb ($p < 0,001$) e un livello di Hb più elevato ($p = 0,008$) a 2 settimane dall'intervento	Nell'anemia postoperatoria, una singola infusione di 5000 e 1000 mg ev di carbossimaltosio ferrico aumenta la risposta dell'Hb e migliora le variabili del metabolismo dell'Hb e del ferro. L'intervento non ha influenzato la velocità di trasfusione o la qualità della vita
Solfato ferroso (200 mg, contenenti 65 mg di ferro) 3 volte al giorno per 3 settimane	Mundy 2005 [42]	RCT	31 pt, Gruppo Intervento: N = 18, 67,8 ± 10,5 Controllo: N = 13, 67,0 ± 9,4	emoglobina e conta assoluta dei reticolociti	La somministrazione di integratori di ferro dopo artroplastica totale elettiva dell'anca o del ginocchio non sembra essere utile	La somministrazione di integratori di ferro dopo anca totale o ginocchio totale elettivo l'artroplastica non sembra essere utile
Ferro isomaltoside somministrato per 30 minuti durante la chiusura della ferita chirurgica	Yoo 2021 [43]	RCT	89 pt Gruppo intervento: N = 44 71 ± 6 Controllo: N = 45 70 ± 7p	Hb	L'incidenza dell'anemia a 30 giorni dall'intervento chirurgico è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato ($p = 0,008$)	La somministrazione intraoperatoria di ferro isomaltoside previene efficacemente l'anemia postoperatoria
Dosi giornaliere di rhEPO combinate con integratore di ferro	Cao 2020 [44]	RCT	102 pt Gruppo A: rhEPO + ferro (3 giorni prima dell'intervento) Gruppo B: rhEPO + ferro (giorno dell'intervento) Gruppo C: solo ferro	Hb, perdite ematiche, livelli di reticolociti, complicazioni	I pazienti del Gruppo A avevano una perdita di sangue totale significativamente inferiore rispetto ai Gruppi B e C (A vs. B: $p = 0,010$; A vs. C: $p < 0,001$). I pazienti del Gruppo A avevano un declino dell'Hb significativamente inferiore rispetto al Gruppo C al terzo e quinto giorno postoperatorio ($p = 0,049$, $p = 0,037$), nonché rispetto al Gruppo B al quinto giorno postoperatorio ($p = 0,048$)	La dose giornaliera di rhEPO combinata con un supplemento di ferro somministrato 3 giorni prima delle procedure TKA potrebbe ridurre significativamente la perdita di sangue perioperatoria e migliorare i livelli di Hb postoperatori, senza aumentare significativamente i rischi di complicazioni

continua

Tabella I. *Segue.*

Supplementazione	Autori	Disegno dello studio	Dimensione del campione, età	Outcomes	Risultati	Conclusioni
Glucosamina solfato						
Glucosamina solfato orale 1500 mg una volta al giorno per almeno 12 mesi e fino a 3 anni	Bruyere 2008 [45]	RCT	275 pt, Gruppo Intevento: N = 144, 62,9 ± 7,6 Controllo: N = 131, 63,6 ± 6,6	Numero di artroplastiche del ginocchio	Un'incidenza significativamente ridotta (P = 0,026) di protesi totali di ginocchio nei pazienti che avevano ricevuto glucosamina solfato	Il trattamento dell'OA del ginocchio con glucosamina solfato per almeno 12 mesi e fino a 3 anni può prevenire l'intervento chirurgico
Aminoacidi Essenziali						
20 g of EAA due volte al giorno fra I pasti 1 settimana primae 2 dopo l'operazione	Dreyer 2013 [18]	RCT	28 pt, Gruppo Intervento: N = 16, 68 ± 5 Controllo: N = 12, 70 5	Atrofia muscolare, forza muscolare e mobilità funzionale	I pazienti trattati con placebo hanno mostrato una maggiore atrofia del muscolo quadricipite, 2 settimane (p = 0,036) e 6 settimane dopo l'intervento chirurgico (p = 0,001)	Il trattamento con EAA ha ridotto l'atrofia muscolare e accelerato il ritorno della mobilità funzionale negli anziani dopo l'intervento chirurgico
EAA 20 g di EAA due volte al giorno, per 7 giorni prima e per 6 settimane dopo l'intervento	Muyskens 2019 [17]	RCT	N = 41	Una biopsia durante l'intervento chirurgico e due biopsie aggiuntive a 1 o 2 settimane dopo l'intervento chirurgico per studiare le cellule satellite e altri marcatori istologici chiave di infiammazione, recupero e fibrosi		
L-arginina (Arg; 14.000 mg) e L-glutammina (Gln; 14.000 mg) (HMB/Arg/Gln), beta-idrossi beta-metilbutirrato (HMB; 2400 mg), (158 kcal di energia) per 5 giorni prima dell'intervento e per 28 giorni dopo l'intervento. I pazienti erano a digiuno il giorno dell'intervento	Nishizaki 2015 [46]	RCT	N = 32	Peso corporeo, bilaterale Estensione del ginocchio Forza, retto femorale Area della sezione trasversale	La forza massima del quadricipite era 1,1 ± 0,62 Nm/Kg prima dell'intervento e 0,7 ± 0,9 Nm/Kg dopo l'intervento 14 giorni nel gruppo di controllo (p = 0,02), e 1,1 ± 0,3 Nm/Kg prima dell'intervento e 0,9 ± 0,4 Nm/Kg dopo l'intervento chirurgico 14 giorni nel gruppo HMB/Arg/Gln	Il consumo di integratori di HMB/Arg/Gln può sopprimere la perdita di forza muscolare dopo TKA. L'intervento con esercizio fisico e nutrizione sembra consentire ai pazienti di mantenere la forza del quadricipite

continua

Tabella I. *Segue.*

Supplementazione	Autori	Disegno dello studio	Dimensione del campione, età	Outcomes	Risultati	Conclusioni
Isoleucina (603 mg, 6,7%), leucina (684 mg, 7,6%), lisina (756 mg, 8,4%), metionina (603 mg, 6,7%), fenilalanina (405 mg, 4,5%), treonina (405 mg, 4,5%), triptofano (207 mg, 2,3%), valina (603 mg, 6,7%), arginina (630 mg, 7%), istidina (315 mg, 3,5%) e amido (1.089 mg, 12,1%) Da 1 settimana prima dell'intervento fino a 2 settimane dopo lo stesso. 3 volte al giorno (dopo ogni pasto) per un totale di 9 g/giorno.	Ueyama 2020 [19]	RCT	60 pt Gruppo Intrevento N = 30 75,9 Controllo N = 30 75,8	Zona del muscolo retto femorale	Miglioramento VAS (p = 0,038), livello di albumina (p = 0,009), area del quadricipite (p = 0,026), diametro muscolare (p = 0,029) dopo 4 settimane dall'intervento	L'integrazione perioperatoria di aminoacidi essenziali previene l'atro muscolo retto femorale phy e accelera il recupero funzionale precoce dopo l'intervento chirurgico
Treonina (405 mg, 4,5%), lisina (756 mg, 8,4%), isoleucina (603 mg, 6,7%), valina (603 mg, 6,7%), metionina (603 mg, 6,7%), triptofano (207 mg, 6,7%), 2,3%), fenilalanina (405 mg, 4,5%), leucina (684 mg, 7,6%), istidina (315 mg, 3,5%), arginina (630 mg, 7%) e glicina (1.089 mg, 12,1%); il resto era amido (2.700 mg, 30%).	Ueyama 2023 [47]	RCT	52 pt Gruppo intervento N = 26 76,4 ± 8,3 Controllo N = 26 75,2 ± 5,5	Rectus femoris muscle area	Miglioramento dell'area del muscolo retto (p = 0,02, p = 0,01), diametro (p = 0,009) dopo 1 anno e 2 anni	L'integrazione perioperatoria di EAA contribuisce al recupero del volume del muscolo retto femorale e della forza del muscolo quadricipite nei 2 anni successivi all'intervento p = 0,01), diametro (p = 0,009) dopo 1 anno e 2 anni
Vitamina D3						
50.000 unità internazionali di Vitamina D3 il mattino dell'intervento	Weintraub 2023 [15]	RCT	107 pt Gruppo Intrevento N = 57 63,7 ± 9,5 Controllo N = 50 64,5 ± 63,7	KSS, TUG	Non è stata riscontrata alcuna differenza nel miglioramento del KSS a 3 settimane (p = 0,6) o a 6 settimane (p = 0,5) rispetto al basale. Non è stata riscontrata alcuna differenza nel cambiamento del TUGT a 3 settimane (p = 0,6) o a 6 settimane (p = 0,6) dal basale.	L'integrazione con vitamina D3 il giorno dell'intervento non ha mostrato differenze statisticamente significative nel KSS funzionale, nei tempi TUGT o nelle complicanze nel periodo postoperatorio precoce rispetto al placebo.

continua

Tabella I. *Segue*.

Supplementazione	Autori	Disegno dello studio	Dimensione del campione, età	Outcomes	Risultati	Conclusioni
Adenosine 5-triphosphate supplements						
ATP 20 mg ATP per 4 settimane	Long 2014 [48]	RCT	232 pt, Gruppo Intervento: N = 119, 60,1 ± 4,5 Controllo: N = 113, 58,9 ± 5,2	Forza del quadricipite, punteggi del dolore	Riduzione della durata del ricovero (p = 0,0027) e del consumo di analgesici (p = 0,021)	L'integrazione orale di ATP potrebbe apportare benefici ai pazienti in convalescenza dopo un'artroplastica del ginocchio

ATP: adenosina trifosfato; EAA: aminoacidi essenziali; Hb: emoglobina; QoL: qualità della vita; KSS: *Knee Society Score*; rhEPO: eritropoietina umana ricombinante; TUG: *Timed up and Go*.

Tabella II. Caratteristiche degli studi sull'effetto della preabilitazione prima dell'artroplastica al ginocchio.

Training	*Timing*: settimane prima dell'intervento	Risultati	Referenze
Allenamento di rafforzamento e resistenza, flessibilità e allenamento aerobico	4-8 settimane	Miglioramento del dolore al ginocchio, della capacità funzionale e della forza del quadricipite	Topp 2009 [32], Swank 2011 [33], Huber 2015 [49]
	8 settimane	Miglioramento della depressione, della cognizione e della qualità della vita	Kim 2021 [34], Brown 2012 [50]
	3 giorni	Riduzione del dolore, miglioramento dello stato funzionale delle articolazioni del ginocchio	Zheng et al. 2022 [35]
	4 e 6 settimane	Riduzione dei giorni persi e aumento del risparmio sui costi	Huang 2011 [51]
	6 settimane	Aumento della mobilità e della funzionalità del ginocchio	Matassi 2012 [52], Jahic 2018 [53]
Programma di potenziamento e aerobico	4 settimane	Migliora il range di movimento del ginocchio	Caville 2016 [54]
	6 settimane	Miglioramento del dolore, della qualità della vita, del ROM	Mat Eil 2016 [55]
Esercizi di potenziamento, aerobico e propriocettivi	12 settimane	Miglioramento della soddisfazione	Doiron-Cadrin 2020 [56]
Programma di potenziamento	4 settimane	Nessun miglioramento del ROM, della forza, del dolore, della funzionalità e della QoL	Beaupre 2004 [38]
Allenamento di resistenza + facilitazione neuromuscolare propriocettiva (PNF))	3-4 settimane	Miglioramento del livello di attività fisica	Gränicher 2020 [29]
Esercizi neuromuscolari e posturali	8 settimane	Nessun beneficio	Villadsen 2013 [57]
Esercizi di diminuizione del flusso sanguigno	6 settimane	Riduzione del dolore, aumento dello stress metabolico, miglioramento della funzione muscolare e della QoL, massa muscolare e forza	Franz 2022 [27]

continua

Tabella II. *Segue*.

Training	*Timing*: settimane prima dell'intervento	Risultati	Referenze
Allenamento di forza ad alta intensità	8 settimane	riduzione del dolore e miglioramento della forza muscolare degli arti inferiori, del ROM e della prestazione funzionale del compito	Catalayud 2017 [36]
	4 settimane	Aumento dei ROM	Scoffer 2016 [58], Scoffer 2020 [37]
Allenamento dell'equilibrio	4 settimane	Aumento drell'equilbrio	Domínguez-Navarro 2021 [39]
Esercizi a casa	8-12 settimane	Aumento della flessione ed estensione del ginocchio, rieducazione dell'andatura e adattamenti domiciliari/ funzionali	Mitchell 2004 [59], Aytekin 2019 [31]
	3settimane	Diminuzione del dolore, miglioramento della forza del quadricipite e miglioramento della qualità della vita	Tungtrongjit 2012 [60]
	2 settimane	Nessun effetto sui giorni di ricovero e sui punteggi WOMAC	Soeter 2017 [61]
Agopuntura ed esercizi di forza	4 settimane	L'agopuntura e la fisioterapia preoperatoria non hanno migliorato l'esito postoperatorio del paziente	Soni 2012 [62]
	6 settimane	Riduzione dello OKS	Williamson et al. [63]

OKS: *Oxford Knee Score questionnaire*; QoL: qualità della vita; ROM: *range of motion*; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.

Discussione

Questa revisione della letteratura rappresenta il primo tentativo di esplorare come le strategie nutrizionali e la riabilitazione possano contribuire nella fase preoperatoria al miglioramento degli esiti chirurgici nei pazienti sarcopenici con osteoartrosi operati di protesi di ginocchio, tentando di focalizzare l'attenzione clinica e operativa in una finestra temporale quella pre-intervento chirurgico) quasi sempre non attenzionata, dal momento che attualmente non esiste una strategia standardizzata specificamente adattata per i pazienti con sarcopenia [4].

Il ripristino della funzionalità articolare del ginocchio non si ottiene solamente sostituendo totalmente l'articolazione con una protesi, ma rinforzando il complesso muscolare indebolito dal quadro sarcopenico e dall'intervento chirurgico stesso (Fig. 2).

Per tale motivo questa revisione, seppur condotta con metodica qualitativa, delinea un chiaro razionale per l'applicazione di interventi dietetici integrati a programmi riabilitativi nella delicata finestra temporale preoperatoria in pazienti sarcopenici anziani con osteoartrosi chirurgica di ginocchio.

Supporto nutrizionale per contrastare la sarcopenia e l'inibizione muscolare artrogenica nel paziente con osteoartrosi del ginocchio: la pre-supplementazione

Un'adeguata ed attenta integrazione alimentare può fornire specifici benefici per la salute nel contesto della sarcopenia e dell'osteoartrosi del ginocchio. L'artrosi del ginocchio induce un'inibizione muscolare (*arthrogenic muscle inhibition*, AMI), un fenomeno che impedisce l'attivazione completa del muscolo quadricipite, con conseguente debolezza muscolare significativa [9].

In fase preoperatoria, quindi, la supplementazione deve mirare ad ottenere effetti benefici a livello muscolare.

Una revisione sull'adozione di modelli dietetici più sani in età avanzata è stata fornita dal gruppo di lavoro della *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) tenutosi l'8 settembre 2016: la dieta deve garantire un'adeguata assunzione di proteine e vitamina D, sottolineando l'evidenza sostanziale che supporta i ruoli delle proteine alimentari e dell'attività fisica come stimoli cruciali per la sintesi delle proteine muscolari [11].

La vitamina D, storicamente riconosciuta per il suo ruolo

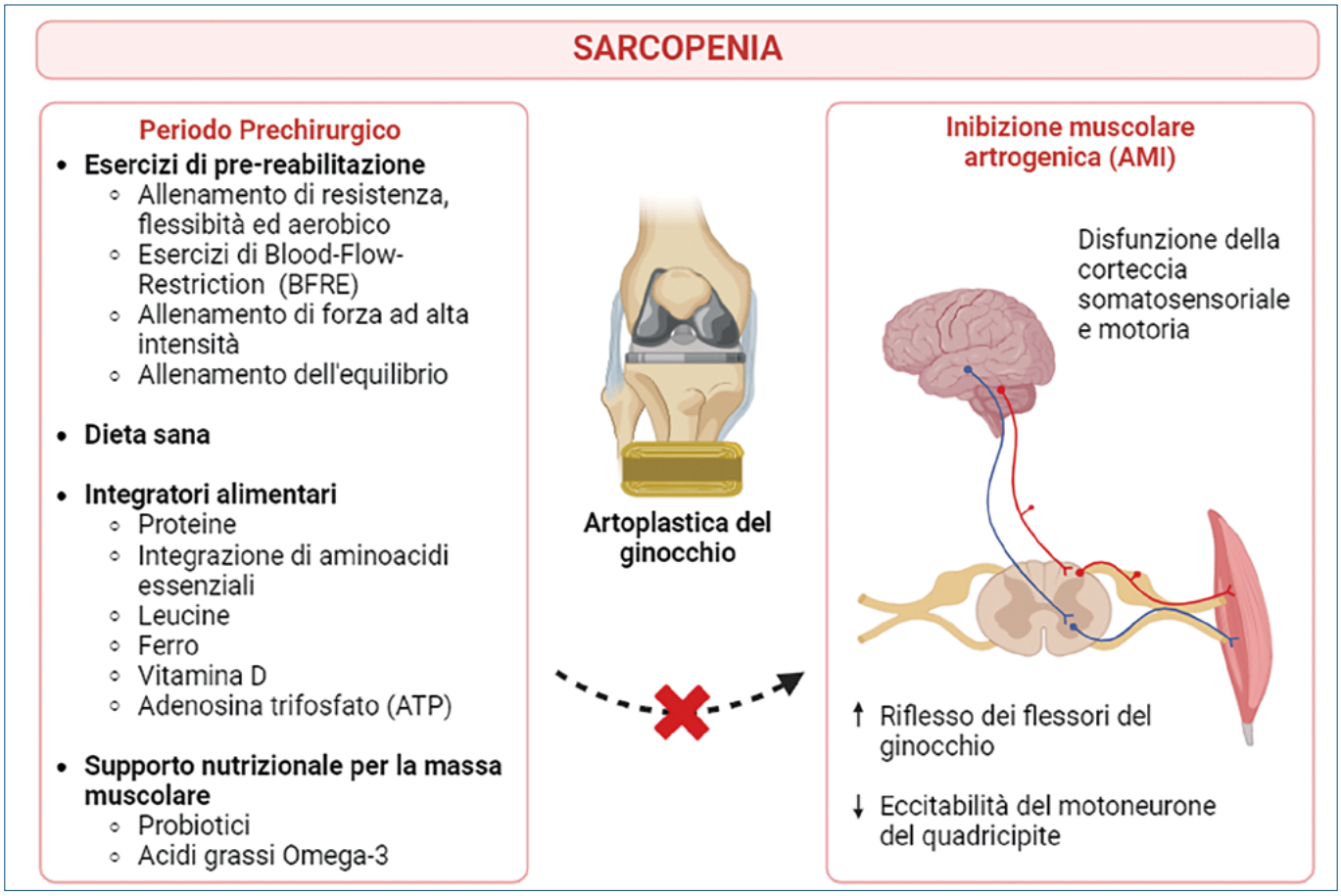


Figura 2. Razionale terapeutico della pre-supplementazione e della pre-riabilitazione.

cruciale nel mantenimento della salute ossea attraverso la regolazione dell'omeostasi del calcio, sta ora emergendo come oggetto di interesse per i suoi effetti extra-scheletrici, in particolare sull'apparato muscolare. Oltre alla sua ben nota funzione sullo scheletro, la vitamina D esercita un'azione simile a quella di un ormone steroideo, regolando l'espressione di oltre 200 geni coinvolti in numerosi processi metabolici, quali la regolazione della secrezione di insulina nel pancreas, la modulazione del sistema immunitario e l'interazione con il microbiota intestinale.

La somministrazione in gocce, capsule molli e film orodispersibili (ODF), sta gradualmente acquisendo grande importanza per gli effetti extra-scheletrici sempre più evidenti non solo nello sport, ma anche negli ambienti preoperatori.

La letteratura evidenzia l'importanza dei valori di vitamina D nella fase preoperatoria, (considerati insufficienti tra 21-29 ng/mL, mentre valori inferiori a 20 ng/mL indicano carenza).

Una carenza in questa fase può influire negativamente sui risultati funzionali dell'artroplastica del ginocchio, con ripercussioni sugli esiti postoperatori. Tuttavia, si è riscontrato che la supplementazione di vitamina D successivamente all'intervento consente un recupero funzionale simile sia nei pazienti con livelli sufficienti che in quelli carenti, dopo tre mesi dall'intervento [12]. Kong e colleghi analizzano il ruolo cruciale della vitamina D nella salute ossea e nel recupero post-operatorio in ambito ortopedico, evidenziando come livelli adeguati di vitamina D siano fondamentali per una funzionalità muscoloscheletrica ottimale e per il recupero post-chirurgico [13]. I pazienti con carenza di vitamina D hanno mostrato tassi significativamente più alti di complicanze postoperatorie (infezioni ed eventi cardiovascolari). Se si considerano i livelli di vitamina D come un fattore di rischio modificabile, si riesce facilmente a capire come la rilevazione di un'eventuale carenza o insufficienza e la tempestiva supplementazione contribuisca a migliorare i risultati chirurgici. Effetti benefici costanti sulla forza e sull'equilibrio sono stati dimostrati con la supplementazione di vitamina D a dosi giornaliere di 800-1000 IU [14].

Tuttavia, la supplementazione con 50.000 IU di vitamina D3 il giorno dell'artroplastica del ginocchio non ha mostrato differenze significative negli esiti funzionali, valutati tramite il *Knee Society Score e il Timed Up and Go Test* [15], supportando maggiormente il razionale della supplementazione in fase preoperatoria (pre-supplementazione).
Generalmente, per il mantenimento della salute della popolazione anziana, si raccomanda il consumo dietetico di almeno 1,0-1,2 grammi di proteine per chilogrammo di peso corporeo al giorno, e per gli individui con malattie gravi o a rischio di malnutrizione a causa di malattie acute o croniche si raccomanda un'assunzione di proteine tra 1,2-1,5 grammi di proteine per chilogrammo di peso corporeo al giorno [16]). La supplementazione di aminoacidi essenziali (EAA prima e dopo l'artroplastica del ginocchio attenua l'atrofia muscolare e influisce positivamente sui marker di infiammazione [17]. È stato dimostrato che 20 grammi di EAA due volte al giorno tra i pasti per una settimana prima, e due settimane dopo l'artroplastica del ginocchio, attenuano l'atrofia muscolare e accelerano il ritorno della mobilità funzionale negli adulti anziani [18]. Recenti studi indicano un significativo incremento della massa del muscolo retto femorale e della forza del muscolo quadricipite dopo la somministrazione di 9 grammi giornalieri di EAA (treonina, lisina, isoleucina, valina, metionina, triptofano, fenilalanina, leucina, istidina, arginina e glicina) [19].
La supplementazione combinata di leucina e vitamina D ha mostrato un beneficio significativo per la forza muscolare e le prestazioni, tra cui la forza della presa e la velocità del passo negli anziani [20].
I probiotici, noti per la loro capacità di promuovere la produzione di metaboliti come acidi grassi a catena corta, acidi biliari secondari e alcuni aminoacidi, hanno dimostrato un grande potenziale nella modulazione della funzione muscolare [21].
L'uso di acidi grassi omega-3 è prezioso nelle popolazioni geriatriche perché promuovono l'anabolismo muscolare scheletrico, mitigano l'atrofia muscolare e facilitano il recupero dalla chirurgia e dal successivo riposo a letto o inattività. Tuttavia, l'efficacia dell'assunzione di acidi grassi omega-3 nel migliorare l'anabolismo muscolare scheletrico può variare a seconda di diversi fattori, tra cui l'assunzione giornaliera di proteine, le tecniche di misurazione, nonché l'età e lo stato metabolico dei partecipanti. Ulteriori studi sono necessari per fornire prove più conclusive [22] anche se lo studio di Huang et al. [23] propone un'integrazione di 2 grammi al giorno di acidi grassi omega-3 per ottenere risultati positivi nelle prestazioni correlate alla sarcopenia tra gli anziani, e ha sottolineato che un lungo periodo di integrazione di acidi grassi omega-3 può migliorare la velocità di camminata [23].
Da menzionare uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo sulla somministrazione di un alimento a scopo medico contenente leucina, acidi grassi omega-3 e il probiotico *Lactobacillus paracasei* PS23 (LPPS23) per il trattamento della sarcopenia negli anziani. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi, ricevendo rispettivamente l'integratore o il placebo per due mesi. I risultati hanno mostrato un aumento significativo della massa magra appendicolare, delle prestazioni fisiche e della forza di presa manuale nel gruppo trattato rispetto al placebo. Inoltre, sono stati osservati miglioramenti negli indici di infiammazione e nel profilo degli aminoacidi. Lo studio, pur non prevedendo un intervento preoperatorio, dimostra come la combinazione di nutraceutici e probiotici potrebbe essere efficace nel contrastare la sarcopenia, riducendo la perdita di massa muscolare e migliorando le funzioni fisiche [24].

Pre-riabilitazione per un recupero post-operatorio più rapido e completo

Mentre un supporto nutrizionale specifico è alla base del recupero metabolico (miglioramento microscopico/ultrastrutturale), un allenamento specifico contribuisce significativamente al recupero del trofismo muscolare (miglioramento macroscopico/strutturale).
Sulla base dell'analisi della letteratura, la forza del quadricipite nella fase preoperatoria può essere considerata un predittore affidabile della ripresa funzionale fino a due anni [25,26] dall'intervento chirurgico di artroplastica totale di ginocchio.
Nella gestione dell'osteoartrosi del ginocchio, soprattutto nella popolazione ad alto rischio come i pazienti fragili o sarcopenici, la riabilitazione diventa essenziale per preservare e migliorare la muscolatura circostante, mitigando così l'impatto negativo della sarcopenia [2].
La preabilitazione mira a migliorare la forza e la resistenza muscolare, prevenendo la progressione della sarcopenia e promuovendo un recupero post-operatorio più rapido. Inoltre, l'obiettivo principale della pre-riabilitazione è migliorare la riserva fisiologica e la forma fisica, mirando a fattori di rischio modificabili per mitigare le complicazioni chirurgiche [4].
A causa delle limitazioni legate al dolore nella mobilità e nell'esercizio, i pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio spesso sperimentano una ridotta funzione muscolare prima dell'intervento [27]. Pertanto, sebbene sia probabile un beneficio dell'allenamento preoperatorio prima della chirurgia del ginocchio, non vi è consenso sul contenuto ottimale, la supervisione e sull'impostazione generale dell'allenamento preoperatorio [28]. Tuttavia, la letteratura ha confermato che la pre-riabilitazione multimodale ha migliorato la capacità funzionale pre- e postoperatoria nei pazienti chirurgici elettivi sottoposti a procedure al ginocchio [27,29,30]. Infatti, la pre-riabilitazione assume un ruolo cruciale nel percorso di trattamento per gli anziani con sar-

copenia e osteoartrosi del ginocchio, riducendo persino la necessità di artroplastica del ginocchio del 20% [31].
L'allenamento di resistenza, la flessibilità e l'allenamento aerobico per 4-8 settimane migliorano il dolore al ginocchio, la capacità funzionale e la forza del quadricipite [32,33]. Otto settimane di esercizi in acqua di forza e resistenza hanno migliorato gli esiti funzionali, oltre a migliorare la depressione e la cognizione [34]. Solo 3 giorni di esercizi aerobici e di rinforzo prima dell'intervento possono ridurre significativamente il dolore, migliorare lo stato funzionale delle articolazioni del ginocchio, ridurre il tempo per alzarsi dal letto per la prima volta dopo l'intervento e il livello dei servizi di assistenza medica [35]. L'allenamento di resistenza combinato con la facilitazione neuromuscolare propriocettiva (PNF), definita come programma di contrazione-rilassamento-antagonista-contrazione (CRAC), per 3-4 settimane prima dell'intervento ha migliorato il livello di attività fisica [29].
Gli esercizi di restrizione del flusso sanguigno (BFRE) utilizzano tourniquet specializzati durante l'esercizio per limitare il flusso venoso e ridurre il flusso sanguigno arterioso, aumentando lo stress metabolico, migliorando la funzione muscolare e la qualità della vita prima dell'artroplastica totale del ginocchio [27]. La preabilitazione BFRE per 6 settimane sembra ridurre il dolore percepito e aumentare significativamente la massa muscolare e la forza prima dell'intervento elettivo al ginocchio, con effetti di supporto sulla percezione del dolore e sulla qualità della vita [27]. Inoltre, la preabilitazione BFRE mostra un'influenza positiva sul miglioramento postoperatorio della massa muscolare scheletrica dopo 3 settimane [27].
L'allenamento di forza ad alta intensità, 8 settimane prima dell'intervento, riduce il dolore e migliora la forza muscolare degli arti inferiori, la ROM e le prestazioni delle attività funzionali, risultando in una riduzione della durata dell'ospedalizzazione e in un recupero fisico e funzionale più rapido dopo l'artroplastica totale del ginocchio [36]. L'allenamento di resistenza ad alta intensità a breve termine per 4 settimane prima dell'intervento aiuta a mantenere la ROM del ginocchio fino a un anno dopo l'intervento [37]. Tuttavia, secondo Beaupre et al. [38] un programma di rafforzamento, 4 settimane prima dell'intervento, non migliora significativamente ROM, forza, dolore, funzione e qualità della vita nei pazienti sottoposti ad artroplastica.
Anche l'allenamento dell'equilibrio è essenziale per ridurre il rischio di cadute. Un allenamento di 4 settimane prima dell'intervento sembra avere effetti prolungati per 6 mesi dopo l'intervento [39].
La limitazione della letteratura disponibile sull'argomento, specialmente riguardo alla preabilitazione e alla supplementazione nutrizionale specificamente nei pazienti sarcopenici sottoposti ad artroplastica del ginocchio, potrebbe limitare la profondità dell'analisi e della sintesi.
La variabilità negli interventi (dosaggio, tempistica, durata) e nelle misure di *outcome* tra gli studi inclusi potrebbe porre sfide nella sintesi dei risultati e nel trarre conclusioni definitive.
La diagnosi di sarcopenia, in particolare nelle sue fasi iniziali, pone sfide. Infatti, la sarcopenia stessa è una condizione multifattoriale influenzata da vari fattori come l'età, la multimorbilità e i livelli di attività fisica, che potrebbero introdurre complessità nell'interpretazione dell'efficacia degli interventi di preabilitazione e supplementazione nutrizionale. Inoltre, la limitata disponibilità di dati longitudinali sugli effetti a lungo termine della preabilitazione e della supplementazione nutrizionale nei pazienti sarcopenici sottoposti ad artroplastica del ginocchio potrebbe ostacolare la possibilità di valutare benefici sostenuti o effetti avversi nel tempo. Inoltre, la decisione di procedere con l'artroplastica del ginocchio nei pazienti con incongruenza tra sintomi clinici e immagini radiologiche complica ulteriormente il percorso terapeutico. In conclusione, questa incertezza diagnostica e complessità decisionale possono introdurre limitazioni nella letteratura disponibile e influenzare la chiarezza delle raccomandazioni riguardanti le strategie di pre-riabilitazione e supplementazione nutrizionale.

Conclusioni

Affrontare le complessità dell'osteoartrosi del ginocchio e della sarcopenia negli anziani sottoposti a interventi ortopedici richiede un approccio multifattoriale. La riabilitazione e supplementazione sono essenziali per salvaguardare la funzione muscolare, accelerare il recupero e, in ultima analisi, migliorare la qualità della vita.
In questo contesto, per la prima volta si propone una strategia combinata di pre-riabilitazione e supplementazione nutrizionale in fase preoperatoria, una fase spesso trascurata nei pazienti fragili e sarcopenici affetti da artrosi, ma che si rivela cruciale per migliorare l'esito post-chirurgico. Questa revisione della letteratura getta solide basi per un nuovo razionale terapeutico che vede i due interventi integrati per preparare meglio il paziente all'intervento, incrementando la forza e la resistenza muscolare, ottimizzando i risultai del gesto chirurgico e migliorando la capacità di recupero funzionale post-operatorio con riduzione delle complicanze.
Sempre più evidenze scientifiche mettono in luce il ruolo della vitamina D nella regolazione della funzione muscolare, insieme ad altri integratori nutrizionali come la leucina, gli acidi grassi e i probiotici, che offrono un contributo sinergico nel miglioramento del metabolismo proteico e della salute muscolare. Questi supplementi, oltre ad agire su percorsi metabolici e infiammatori, possono contrastare la sarcopenia e accelerare il recupero muscolare nel contesto peri-operatorio.

L'utilizzo della fase preoperatoria come una finestra terapeutica rappresenta un'opportunità fondamentale, ma necessita di un maggiore consenso scientifico e di protocolli condivisi, linee guida specifiche e studi clinici dedicati che esplorino l'efficacia di strategie di pre-riabilitazione e supplementazione nutrizionale integrate.
La collaborazione tra specialisti in ortopedia, geriatria, fisiatria e nutrizione è essenziale per avanzare verso una gestione ottimale del paziente fragile sarcopenico candidato ad intervento chirurgico di protesi di ginocchio.

Fonti di finanziamento
Nessuna.

Contributo degli Autori
Gli autori hanno contribuito tutti nella medesima misura alla stesura del lavoro.

Dichiarazione etica
Non applicabile.

Bibliografia

1 Kakehi S, Wakabayashi H, Inuma H, et al. Rehabilitation Nutrition and Exercise Therapy for Sarcopenia. World J Mens Health. 2022;40:1-10. https://doi.org/10.5534/wjmh.200190.

2 Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing. 2014;43:748-59. https://doi.org/10.1093/ageing/afu115.

3 Pegreffi F, Balestra A, De Lucia O, et al. Prevalence of Sarcopenia in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023 15;12:1532. https://doi.org/10.3390/jcm12041532.

4 Koh FH, Chua JM, Tan JL, et al. Paradigm shift in gastrointestinal surgery - combating sarcopenia with prehabilitation: Multimodal review of clinical and scientific data. World J Gastrointest Surg. 2021 27;13:734-755. https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i8.734.

5 Chabot K, Gillis C, Carli F. Prehabilitation: metabolic considerations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2020;23:271-276. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000663.

6 Lida Y, Yamazaki T, Arima H, et al. Predictors of surgery-induced muscle proteolysis in patients undergoing cardiac surgery. J Cardiol. 2016;68:536-541. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.11.011.

7 Cisterna B, Malatesta M. Molecular and Structural Alterations of Skeletal Muscle Tissue Nuclei during Aging. Int J Mol Sci. 2024;25:1833. https://doi.org/10.3390/ijms25031833.

8 Stevens JE, Mizner RL, Snyder-Mackler L. Quadriceps strength and volitional activation before and after total knee arthroplasty for osteoarthritis. J Orthop Res. 2003;21:775-9. https://doi.org/10.1016/S0736-0266(03)00052-4.

9 Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. Semin Arthritis Rheum. 2010;40:250-66. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.10.001.

10 Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. Res Integr Peer Rev. 2019;26(4):5. https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8.

11 Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? Clin Nutr. 2018;37:1121-1132. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.016.

12 Maniar RN, Patil AM, Maniar AR, et al. Effect of Preoperative Vitamin D Levels on Functional Performance after Total Knee Arthroplasty. Clin Orthop Surg 2016;8:153. https://doi.org/10.4055/cios.2016.8.2.153.

13 Kong Y, Han M, Lee M. et al. The Association of Calcium and Vitamin D Use With Implant Survival of Total Knee Arthroplasty: A Nationwide Population-Based Cohort Study. J Arthroplasty 2021;36:542-549.e3. https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.08.003.

14 Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2011;59:2291-300. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x.

15 Weintraub MT, Guntin J, Yang J, et al. Vitamin D3 Supplementation Prior to Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. J Arthroplasty 2023;38:S114-S119. https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.08.020.

16 Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014;33:929-36. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007.

17 Muyskens JB, Foote DM, Bigot NJ, et al. Cellular and morphological changes with EAA supplementation before and after total knee arthroplasty. J Appl Physiol (1985). 2019;127:531-545. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00869.2018.

18 Dreyer HC, Strycker LA, Senesac HA, et al. Essential amino acid supplementation in patients following total knee arthroplasty. J Clin Invest. 2013;123:4654-66. https://doi.org/10.1172/JCI70160.

19 Ueyama H, Kanemoto N, Minoda Y, et al. 2020 Chitranjan S. Ranawat Award: Perioperative essential amino acid supplementation suppresses rectus femoris muscle atrophy and accelerates early functional recovery following total knee arthroplasty. Bone Joint J. 2020;102-B:10-18. https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B6.BJJ-2019-1370.R1.

20 Guo Y, Fu X, Hu Q, et al. The Effect of Leucine Supplementation on Sarcopenia-Related Measures in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17 Randomized

Controlled Trials. Front Nutr. 2022;9:929891. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.929891.

21 Giron M, Thomas M, Dardevet D, et al. Gut microbes and muscle function: can probiotics make our muscles stronger? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13:1460-1476. https://doi.org/10.1002/jcsm.12964.

22 McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease. Front Nutr. 2019;6:144. https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00144.

23 Huang YH, Chiu WC, Hsu YP, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Muscle Mass, Muscle Strength and Muscle Performance among the Elderly: A Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12:3739. https://doi.org/10.3390/nu12123739.

24 Rondanelli M, Gasparri C, Barrile GC, et al. Effectiveness of a Novel Food Composed of Leucine, Omega-3 Fatty Acids and Probiotic Lactobacillus paracasei PS23 for the Treatment of Sarcopenia in Elderly Subjects: A 2-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Nutrients 2022;14(21):4566. https://doi.org/10.3390/nu14214566.

25 Zeni JA Jr, Snyder-Mackler L. Preoperative predictors of persistent impairments during stair ascent and descent after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2010;92:1130-6. https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00299.

26 Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, et al. Preoperative quadriceps strength predicts functional ability one year after total knee arthroplasty. J Rheumatol. 2005;32:1533-9.

27 Franz A, Ji S, Bittersohl B, et al. Impact of a Six-Week Prehabilitation With Blood-Flow Restriction Training on Pre- and Postoperative Skeletal Muscle Mass and Strength in Patients Receiving Primary Total Knee Arthroplasty. Front Physiol. 2022;13:881484. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.881484.

28 Abel R, Niederer D, Offerhaus C, et al. Effects of exercise prehabilitation before anterior cruciate ligament reconstruction on functional outcomes during pre- and postoperative rehabilitation - protocol for a single-blblinded randomised controlled trial. Trials. 2023;24:752. https://doi.org/10.1186/s13063-023-07776-1.

29 Gränicher P, Stöggl T, Fucentese SF, et al. Preoperative exercise in patients undergoing total knee arthroplasty: a pilot randomized controlled trial. Arch Physiother. 2020;10:13. https://doi.org/10.1186/s40945-020-00085-9.

30 Shaarani SR, O'Hare C, Quinn A, et al. Effect of prehabilitation on the outcome of anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med. 2013;41:2117-27. https://doi.org/10.1177/0363546513493594.

31 Aytekin E, Sukur E, Oz N, et al. The effect of a 12 week prehabilitation program on pain and function for patients undergoing total knee arthroplasty: A prospective controlled study. J Clin Orthop Trauma. 2019;10:345-349. https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.04.006.

32 Topp R, Swank AM, Quesada PM, et al. The effect of prehabilitation exercise on strength and functioning after total knee arthroplasty. PM R. 2009;1:729-35. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2009.06.003.

33 Swank AM, Kachelman JB, Bibeau W, et al. Prehabilitation before total knee arthroplasty increases strength and function in older adults with severe osteoarthritis. J Strength Cond Res. 2011;25:318-25. https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e318202e431.

34 Kim S, Hsu FC, Groban L, et al. A pilot study of aquatic prehabilitation in adults with knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty - short term outcome. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22:388. https://doi.org/10.1186/s12891-021.

35 Zheng Y, Huang Z, Dai L, et al. The Effect of Preoperative Rehabilitation Training on the Early Recovery of Joint Function after Artificial Total Knee Arthroplasty and Its Effect Evaluation. J Healthc Eng. 2022;2022:3860991.

36 Calatayud J, Casaña J, Ezzatvar Y, et al. High-intensity preoperative training improves physical and functional recovery in the early post-operative periods after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25:2864-2872. https://doi.org/10.1007/s00167-016-3985-5.

37 Skoffer B, Maribo T, Mechlenburg I, et al. Efficacy of preoperative progressive resistance training in patients undergoing total knee arthroplasty: 12-month follow-up data from a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2020;34:82-90. https://doi.org/10.1177/0269215519883420.

38 Beaupre LA, Lier D, Davies DM, et al. The effect of a preoperative exercise and education program on functional recovery, health related quality of life, and health service utilization following primary total knee arthroplasty. J Rheumatol. 2004;31:1166-73.

39 Domínguez-Navarro F, Silvestre-Muñoz A, Igual-Camacho C, et al. A randomized controlled trial assessing the effects of preoperative strengthening plus balance training on balance and functional outcome up to 1 year following total knee replacement. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2021;29:838-848. https://doi.org/10.1007/s00167-020-06029-x.

40 Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. Supplementation with Sucrosomial Ferric Pyrophosphate Plus L-Ascorbic Acid to Ameliorate the Martial Status: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2020;12:386. https://doi.org/10.3390/nu12020386.

41 Choi KY, Koh IJ, Kim MS, et al. ntravenous Ferric Carboxymaltose Improves Response to Postoperative Anemia Following Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial in Asian Cohort. J Clin Med. 2022;11:2357. https://doi.org/10.3390/jcm11092357.

42 Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2005;87:213-7. https://doi.org/10.1302/0301-620x.87b2.15122.

43 Yoo S, Bae J, Ro DH, et al. Efficacy of intra-operative administration of iron isomaltoside for preventing postoperative anaemia after total knee arthroplasty: A randomised con-

trolled trial. Eur J Anaesthesiol. 2021;38:358-365. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001389.

44 Cao SL, Ren Y, Li Z, et al. Clinical effectiveness of 3 days preoperative treatment with recombinant human erythropoietin in total knee arthroplasty surgery: a clinical trial. QJM. 2020;113:245-252. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz261.

45 Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:254-60. https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.011.

46 Nishizaki K, Ikegami H, Tanaka Y, et al. Effects of supplementation with a combination of β-hydroxy-β-methyl butyrate, L-arginine, and L-glutamine on postoperative recovery of quadriceps muscle strength after total knee arthroplasty. Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24:412-20. https://doi.org/10.6133/apjcn.2015.24.3.01.

47 Ueyama H, Kanemoto N, Minoda Y, et al. Perioperative Essential Amino Acid Supplementation Facilitates Quadriceps Muscle Strength and Volume Recovery After TKA: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. J Bone Joint Surg Am. 2023;105:345-353. https://doi.org/10.2106/JBJS.22.00675.

48 Long G, Zhang GQ. Effects of adenosine triphosphate (ATP) on early recovery after total knee arthroplasty (TKA): a randomized, double-blind, controlled study. J Arthroplasty. 2014;29:2347-51. https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.025.

49 Huber EO, Roos EM, Meichtry A, et al. Effect of preoperative neuromuscular training (NEMEX-TJR) on functional outcome after total knee replacement: an assessor-blinded randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:101. https://doi.org/10.1186/s12891-015-0556-8.

50 Brown K, Topp R, Brosky JA, et al. Prehabilitation and quality of life three months after total knee arthroplasty: a pilot study. Percept Mot Skills. 2012;115:765-74. https://doi.org/10.2466/15.06.10.PMS.115.6.765-774.

51 Huang SW, Chen PH, Chou YH. Effects of a preoperative simplified home rehabilitation education program on length of stay of total knee arthroplasty patients. Orthop Traumatol Surg Res. 2012;98:259-64. https://doi.org/10.1016/j.otsr.2011.12.004.

52 Matassi F, Duerinckx J, Vandenneucker H, et al. Range of motion after total knee arthroplasty: the effect of a preoperative home exercise program. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22:703-9. https://doi.org/10.1007/s00167-012-2349-z.

53 Jahic D, Omerovic D, Tanovic AT, et al. The Effect of Prehabilitation on Postoperative Outcome in Patients Following Primary Total Knee Arthroplasty. Med Arch. 2018;72:439-443. https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.439-443.

54 Cavill S, McKenzie K, Munro A, et al. The effect of prehabilitation on the range of motion and functional outcomes in patients following the total knee or hip arthroplasty: A pilot randomized trial. Physiother Theory Pract. 2016;32:262-70. https://doi.org/10.3109/09593985.2016.1138174.

55 Mat Eil MS, Sharifudin MA, Shokri AA, et al. Preoperative physiotherapy and short-term functional outcomes of primary total knee arthroplasty. Singapore Med J 2016;57:138-143. https://doi.org/10.11622/smedj.2016055.

56 Doiron-Cadrin P, Kairy D, Vendittoli PA, et al. Feasibility and preliminary effects of a tele-prehabilitation program and an in-person prehablitation program compared to usual care for total hip or knee arthroplasty candidates: a pilot randomized controlled trial. Disabil Rehabil. 2020;42:989-998. https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1515992.

57 Villadsen A, Overgaard S, Holsgaard-Larsen A, et al. Postoperative effects of neuromuscular exercise prior to hip or knee arthroplasty: a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2014;73:1130-7. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203.

58 Skoffer B, Maribo T, Mechlenburg I, et al. Efficacy of Preoperative Progressive Resistance Training on Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68:1239-51. https://doi.org/10.1002/acr.22825.

59 Mitchell C, Walker J, Walters S, et al. Costs and effectiveness of pre- and post-operative home physiotherapy for total knee replacement: randomized controlled trial. J Eval Clin Pract. 2005;11:283-92. https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2005.00535.x.

60 Tungtrongjit Y, Weingkum P, Saunkool P. The effect of preoperative quadriceps exercise on functional outcome after total knee arthroplasty. J Med Assoc Thai. 2012 Oct;95 Suppl 10:S58-66.

61 Soeters R, White PB, Murray-Weir M, et al. Hip and Knee Surgeons Writing Committee. Preoperative Physical Therapy Education Reduces Time to Meet Functional Milestones After Total Joint Arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2018;476:40-48. https://doi.org/10.1007/s11999.0000000000000010.

62 Soni A, Joshi A, Mudge N, et al. Supervised exercise plus acupuncture for moderate to severe knee osteoarthritis: a small randomised controlled trial. Acupunct Med. 2012;30:176-81. https://doi.org/10.1136/acupmed-2012-010128.

63 Williamson L, Wyatt MR, Yein K, et al. Severe knee osteoarthritis: a randomized controlled trial of acupuncture, physiotherapy (supervised exercise) and standard management for patients awaiting knee replacement. Rheumatology (Oxford). 2007;46:1445-9. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem119