

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS ÁCIDOS GRAXOS PLASMÁTICOS POLI-
INSATURADOS ÔMEGA-3 (N3-PUFA) E A FORÇA DE PREENSÃO MANUAL
ISOMÉTRICA DE ACORDO COM OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA EM
INDIVÍDUOS ACIMA DE 50 ANOS: RESULTADOS DA *NATIONAL HEALTH AND
NUTRITION SURVEY (NHANES) 2011-2012.***

RAÍSSA APARECIDA BORGES BATISTA

UBERLÂNDIA/MG

2022

RAÍSSA APARECIDA BORGES BATISTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS ÁCIDOS GRAXOS PLASMÁTICOS POLI-
INSATURADOS ÔMEGA-3 (N3-PUFA) E A FORÇA DE PREENSÃO MANUAL
ISOMÉTRICA DE ACORDO COM OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA EM
INDIVÍDUOS ACIMA DE 50 ANOS: RESULTADOS DA *NATIONAL HEALTH AND
NUTRITION SURVEY (NHANES) 2011-2012.***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Geórgia das Graças Pena.

Co-orientador: Prof. Dr. Erick Prado de Oliveira.

UBERLÂNDIA/MG

2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

B333
2022 Batista, Raíssa Aparecida Borges, 1994-
Associação entre os ácidos graxos plasmáticos poli-
insaturados ômega-3 (N3-PUFA) e a força de prensão
manual isométrica de acordo com os níveis de hemoglobina
glicada em indivíduos acima de 50 anos: resultados da
National Health and Nutrition Survey (NHANES)2011-2012.
[recurso eletrônico] / Raíssa Aparecida Borges Batista.
- 2022.

Orientadora: Geórgia das Graças Pena.
Coorientador: Erick Prado de Oliveira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.93>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Pena, Geórgia das Graças,1980-
, (Orient.). II. Oliveira, Erick Prado de,1983-
(Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.
Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 001/PPCSA				
Data:	21.01.2022	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	16:00h
Matrícula do Discente:	11912CSD016				
Nome do Discente:	Raíssa Aparecida Borges Batista				
Título do Trabalho:	Associação entre os ácidos graxos plasmáticos poli-insaturados ômega-3 (n3-pufa) e a força muscular de acordo com os níveis de hemoglobina glicada em indivíduos acima de 50 anos: resultados da National Health and Nutrition Survey (NHANES) 2011-2012				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2 - DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	NUTRIÇÃO CLÍNICA				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Paula Cândido Nahas (UNA), Guilherme Morais Puga (UFU) e Geórgia das Graças Pena (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Geórgia das Graças Pena, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Paula Cândido Nahas, Usuário Externo**, em 21/01/2022, às 16:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Morais Puga, Presidente**, em 21/01/2022, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Geórgia das Graças Pena, Professor(a) do Magistério Superior**, em 21/01/2022, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3320714** e o código CRC **D4B85815**.

DEDICATÓRIA

A Deus que me capacitou, a minha família que me apoiou, a minha orientadora por me auxiliar na conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus que me capacitou e me deu forças para concluir este trabalho.

A minha família e em especial ao meu marido pelo apoio e incentivo para finalização dessa etapa.

A minha orientadora, prof^ª. Dr^ª. Geórgia das Graças Pena, pela paciência e dedicação, por me ensinar e ajudar prontamente em todas as minhas necessidades e pelos sábios conselhos.

Ao meu co-orientador, prof. Dr. Erick Prado de Oliveira, pelas grandiosas considerações e ensinamentos.

A Flavia M. S. de Branco e Rafaela Nehme por terem auxiliado e contribuído no desenvolvimento deste trabalho.

Os meus sinceros agradecimentos a todos vocês que fizeram parte desse momento.

“Tudo posso naquele que me fortalece.”

Filipenses 4:13

RESUMO

Introdução: A força muscular é um componente importante da sarcopenia e um preditor de mortalidade com o envelhecimento. Enquanto a hiperglicemia parece induzir menor força muscular, o ômega-3 parece ter uma influência benéfica na mesma e poderia promover um efeito protetor. No entanto, a associação entre os ácidos graxos plasmáticos poli-insaturados ômega-3 (n3-PUFA) e a força muscular em indivíduos com e sem alteração na hemoglobina glicada ainda não foi investigada. **Objetivo:** Avaliar se os níveis plasmáticos de n3-PUFA estão associados à força de preensão manual isométrica em indivíduos acima de 50 anos com níveis alterados e não alterados de hemoglobina glicada incluídos no NHANES 2011-2012. **Métodos:** Este estudo transversal incluiu um total de 952 adultos e idosos (50-85 anos) pertencentes ao estudo NHANES 2011-2012 que possuíam dados sobre os níveis plasmáticos de n3-PUFA, níveis de hemoglobina glicada e força de preensão manual. Análise de regressão linear foi realizada com estratificação de níveis alterados ($\geq 5,7\%$) e não alterados ($<5,7\%$) de hemoglobina glicada sem e com ajustes por potenciais confundidores. **Resultados:** Foi observada elevada proporção de hemoglobina glicada alterada (49,7%). Embora os níveis plasmáticos de n3-PUFA não tenham sido diferentes nos grupos, os indivíduos com hemoglobina glicada alterada apresentaram menor força de preensão manual média ($63,1 \pm 21,7\text{kgf}$). Não foi encontrada associação entre os níveis plasmáticos de n3-PUFA e a força de preensão manual nos grupos. **Conclusão:** Os níveis plasmáticos de n3-PUFA não foram associados à força de preensão manual isométrica em indivíduos com mais de 50 anos de idade com níveis alterados e não alterados de hemoglobina glicada. No entanto, estudos experimentais podem ser realizados para uma avaliação controlada do potencial ômega-3 nesta população.

Palavras-chaves: Força de preensão manual, ômega-3, adultos, HbA1c, intolerância a glicose.

Abstract

Background: Muscle strength is an important component of sarcopenia and a predictor of mortality with aging. While the hyperglycemia seem induce lower muscle strength, the omega-3 seem to have a beneficial influence on muscle strength and may promote a protective effect. However, the association between plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids (n3-PUFA), and muscle strength in the older adults population with altered and unaltered glycohemoglobin levels has not yet been investigated. **Objective:** To evaluated whether n3-PUFA plasma levels are associated with isometric handgrip strength in individuals over 50 years old with altered and unaltered levels of glycohemoglobin included in the NHANES 2011-2012. **Methods:** This cross-sectional study included a total of 952 older adults individuals (50-85 years) from the NHANES 2011-2012 who had complete data on plasma omega-3 levels, glycohemoglobin levels, and handgrip strength. Linear regression analysis was performed with stratification of altered ($\geq 5.7\%$) and unaltered ($< 5.7\%$) glycohemoglobin levels without and with adjustments. **Results:** A high proportion of altered glycohemoglobin (49.7%) were observed. Although the n3-PUFA plasma levels were not different by groups, individuals with altered glycohemoglobin presented lower mean handgrip strength (63.1 ± 21.7 kgf). There was no association between plasma levels of n3-PUFA and handgrip strength. **Conclusion:** The n3-PUFA plasma levels of were not associated with handgrip strength in individuals over 50 years old with altered or unaltered glycohemoglobin levels. However, experimental studies can be carried out for a controlled evaluation of the omega-3 potential in this population.

Key-words: Handgrip strenght, ômega-3, adults, HbA1c, impaired glucose.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da seleção da amostra do NHANES 2011-2012.	45
--	----

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Principais dados dos estudos encontrados que avaliaram a relação entre ω -3 (com ou sem suplementação) e força de prensão manual isométrica em adultos mais velhos.....	24
Tabela 1. Características sociodemográficas, antropométricas e de composição corporal em indivíduos com hemoglobina glicada alterada e não alterada. NHANES, 2011-2012.....	46
Tabela 2. Características sociodemográficas, antropométricas e de composição corporal em indivíduos com hemoglobina glicada alterada e não alterada de acordo com os tercís de ω -3 plasmáticos. NHANES, 2011-201.....	48
Tabela 3. Regressão linear dos níveis plasmáticos de ω -3 e força de prensão manual isométrica em indivíduos com hemoglobina glicada alterada e não alterada. NHANES, 2011- 2012.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1c	Fração de hemoglobina – hemoglobina glicada
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ALA	<i>Alpha-linolenic Acid</i>
AGES	<i>Advanced Glycation Products</i>
AVD	Atividades de Vida Diárias
BMI	<i>Body Mass Index</i>
DHA	<i>Docosahexaenoic Acid</i>
DM	Diabetes Mellitus
DRI	<i>Dietary References Intakes</i>
EMGs	<i>Eletromiografia de superfície</i>
EPA	<i>Eicosapentaenoic Acid</i>
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
HbA1c	Fração de hemoglobina – hemoglobina glicada
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	Interleucina-6
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
n3-PUFA	<i>Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PFBB	<i>Pentafluorobenzyl bromide</i>
PPCSA	Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
USA	<i>United States</i>
ω -3	Ômega-3

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
2.1 Aspectos gerais da sarcopenia e força muscular.....	16
2.2 Desfechos negativos em saúde relacionados à alteração da força muscular.....	18
2.3 Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (n3-PUFA).....	19
2.4 Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (n3-PUFA) e força muscular.....	20
2.5 Contextualizando a intolerância a glicose.....	21
2.6 Intolerância a glicose, força muscular e ômega-3.....	22
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo Geral.....	26
3.2 Objetivos Específicos.....	26
4 ARTIGO “Association between plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids (n3-PUFA) and isometric handgrip strength according to glycohemoglobin levels in older adults: Results from National Health and Nutrition Survey (NHANES) 2011-2012.”.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Trata-se de uma dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPCSA) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) em formato alternativo em que prevê a apresentação do artigo escrito que será submetido em revista científica. Pretende-se a publicação do artigo no periódico *Clinical Nutrition* (Fator de impacto: 7.324). A dissertação está estruturada com elementos pré-textuais (capa, folha de rosto, ficha catalográfica, folha de aprovação, dedicatória, agradecimentos, epígrafe, resumo na língua portuguesa, abstract, lista de ilustrações, lista de quadros e tabelas, lista de abreviatura e siglas, sumário), elementos textuais (introdução, fundamentação teórica, objetivos, cópia de artigo submetido) e elementos pós-textuais (referências) conforme estruturação exigida pelo PPCSA.

1 INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento promove redução da força e massa muscular (ZAMMIT et al., 2019). Atualmente as novas diretrizes reconhecem que a força muscular é um dos principais componentes para determinação da função muscular e definição do diagnóstico de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2018), porque foi identificado que a força muscular diminui de forma mais rápida que os outros componentes da sarcopenia (massa muscular e desempenho físico) (MITCHELL et al., 2012), está associada à maior ocorrência de quedas (SCHAAP et al., 2018) e à maior mortalidade com o envelhecimento (GARCÍA-HERMOSO et al., 2018).

Em estudos com diabetes, a redução da força e massa muscular também tem sido observada em indivíduos que apresentam hiperglicemia (DE FREITAS et al., 2020; MORI et al., 2021; MORI; KURODA; MATSUHISA, 2019). O pior controle glicêmico determinado pelo nível de hemoglobina glicada (HbA1c) parece favorecer a sarcopenia (MORI et al., 2021; WIERZBICKA et al., 2018). Os possíveis mecanismos que podem estar associados a essa relação envolvem: a resistência à insulina, a presença da inflamação crônica, o aumento do estresse oxidativo e o acúmulo de produtos de glicação avançada (AGES), os quais promovem a atrofia e piora na força muscular (ANAGNOSTIS et al., 2020).

Por outro lado, os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (n3-PUFA) tem sido associados à maior força muscular (DA BOIT et al., 2017; DUPONT et al., 2019; LALIA et al., 2017; REINDERS et al., 2015; ROBINSON et al., 2008; RODACKI et al., 2012; ROSSATO et al., 2020; SMITH et al., 2011a, 2015), podendo assim desempenhar uma proteção aos indivíduos com alteração nos níveis de hemoglobina glicada. Contudo, essa associação positiva do ômega-3 com força muscular ainda é questionável, pois ainda há controvérsia nos estudos, principalmente quando há ajuste por fatores potencialmente confundidores dessa relação (ROSSATO; SCHOENFELD; DE OLIVEIRA, 2019).

Do nosso conhecimento, somente um estudo transversal avaliou a associação dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e sarcopenia em uma população diabética, em que foi identificado que a menor ingestão de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 está associada à presença de sarcopenia (OKAMURA et al., 2020). No entanto, esse estudo foi realizado somente em população com diabetes que apresentam alterações metabólicas e complicações clínicas em diversos níveis e a análise do ômega-3 foi realizada por meio da ingestão dietética, a qual pode sofrer interferência dos processos metabólicos para disponibilidade plasmática do nutriente aos tecidos, devido à redução do suprimento de

oxigênio ou pelo prejuízo na extração e utilização de glicose pelo músculo. Portanto, não existem estudos que avaliam a associação entre os n3-PUFA plasmáticos e a força de preensão manual isométrica na população geral com intolerância a glicose, evidenciado pelo nível de HbA1c alterado.

Dentre esses aspectos e diante das principais formas dietéticas dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3: alfa-linolênico (ALA), eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) torna-se importante compreender a influência dos níveis de HbA1c na força de preensão manual isométrica com o envelhecimento e o impacto da nutrição para melhora da saúde e da qualidade muscular dessa população.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aspectos gerais da sarcopenia e força muscular

O envelhecimento é um processo natural e progressivo que gera diversas mudanças na composição corporal (BACHETTINI et al., 2019). Uma dessas mudanças é a atrofia muscular esquelética caracterizada pela redução do número e tamanho de fibras musculares (predominantemente fibras tipo II), infiltração de gordura, alterações no sistema nervoso central com disfunção do nervo periférico e mudanças nas junções neuromusculares (BRUNNER et al., 2007; MILJKOVIC et al., 2015). Todas essas modificações em nível muscular podem atrapalhar a produção de força e potência levando ao quadro de sarcopenia. No entanto, é importante destacar que não necessariamente a redução da massa muscular gera redução na força muscular.

Inicialmente, os estudos relacionavam a sarcopenia somente ao envelhecimento, entretanto, vem sendo investigada seu início precoce (SAYER et al., 2008), principalmente quando associada a um processo inflamatório e catabólico os quais são comuns nas doenças crônicas. Além da idade e das doenças crônicas, a presença da sarcopenia na população depende de diversos fatores endógenos e exógenos, tais como: fatores genéticos, peso ao nascer, crescimento precoce, alimentação, nível de atividade física, alterações hormonais e qualidade do sono (MITCHELL et al., 2012; RUBIO-ARIAS et al., 2019).

Assim como sua origem, a prevalência da sarcopenia pode variar de acordo com: idade, sexo, presença de doenças crônicas e discrepâncias nas definições utilizadas. As taxas de prevalência em idosos que vivem em comunidade, instituições de longa permanência e hospitalizados variam de 1 a 29%, 14 a 33% e 10%, respectivamente (CRUZ-JENTOFT et al., 2014). Na população geral conforme dados de uma metanálise a

estimativa da prevalência de sarcopenia é de 10%, variando de 8 a 12% nos homens e 8 a 13% nas mulheres (SHAFIEE et al., 2017).

Atualmente a sarcopenia é reconhecida por ser uma doença muscular e a sua definição passou por uma revisão conforme o consenso europeu do grupo “*European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)*”. Foi estabelecido que a baixa força muscular determina uma provável sarcopenia e que para confirmação do diagnóstico é necessário a identificação da redução da quantidade ou da qualidade muscular somado a baixa força muscular. Já quando ocorre a diminuição da quantidade ou da qualidade muscular e do desempenho físico juntamente com a baixa força muscular a sarcopenia grave é determinada (CRUZ-JENTOFT et al., 2018). A partir dessa revisão a força muscular se tornou o principal componente para determinação da sarcopenia. Isso foi estabelecido, porque a força muscular demonstrou prever melhor os desfechos negativos e reduzir de forma mais rápida com o envelhecimento quando comparado aos outros componentes e é a medida mais confiável para avaliação da funcionalidade muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2018; MITCHELL et al., 2012).

O prejuízo na força muscular assim como a sarcopenia não está relacionado somente ao processo de envelhecimento, alguns fatores podem impactar negativamente, tais como: diabetes mellitus (CHEN et al., 2013; STENHOLM et al., 2012), hipertensão (STENHOLM et al., 2012), artrite (CHEN et al., 2013), doenças cardiovasculares, tabagismo (STENHOLM et al., 2012), sedentarismo (LANGHAMMER; BERGLAND; RYDWIK, 2018) e baixo consumo de alimentos fontes de proteínas (VERLAAN et al., 2015).

Dada à importância clínica da medição da força muscular nos indivíduos ela é bastante investigada. Diante dos métodos para mensuração da força tem-se o método de prensão manual, de força de extensão do joelho, teste de elevação da cadeira e a eletromiografia (BANDEIRA; BIGATON, 2009; CRUZ-JENTOFT et al., 2018; VIGOTSKY et al., 2018; YEUNG et al., 2018).

O método de prensão manual é um dos métodos mais simples e baratos capaz de prever a força do corpo todo e é um importante preditor de desfechos negativos em saúde, como: maior tempo de internação hospitalar, maior restrição funcional, menor qualidade de vida, maior associação a morbidades crônicas e mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2018; MCGRATH et al., 2021). Para avaliação da força de membros inferiores, tem-se a força de extensão do joelho que é um método menos acessível e é necessária maior técnica para avaliação (YEUNG et al., 2018) e o teste de elevação da cadeira que é um método simples e

é uma atividade essencial para capacidade física que necessita da força e resistência (CRUZ- JENTOFT et al., 2018). Já a eletromiografia de superfície (EMGs) permite avaliar os músculos envolvidos na realização do movimento e observar a fadiga muscular (VIGOTSKY et al., 2018). É mensurada pela soma dos potenciais elétricos vindos das unidades motoras ativas na realização do movimento (BANDEIRA; BIGATON, 2009).

Com base nos métodos disponíveis para avaliação da força conforme os grupamentos musculares a preensão manual é uma medida confiável sendo executada com um aparelho calibrado, de fácil acesso na prática clínica e pode ser um substituto para as demais medidas da força muscular em idosos (CRUZ-JENTOFT et al., 2018). Os valores de referência para esse método variam segundo o sexo, para homens o ponto de corte estabelecido e recomendado que determina baixa força muscular é $< 27\text{kgf}$ e para mulheres é $< 16\text{kgf}$ (ROBERTS et al., 2011).

2.2 Desfechos negativos em saúde relacionados à alteração da força muscular

A baixa força muscular evidenciada na sarcopenia impacta negativamente nos custos com a saúde pública, pois está relacionada com o aumento dos custos com a assistência a saúde (NORMAN; OTTEN, 2018). No ano de 2000, o custo médico direto atribuído foi estimado em US\$18,5 bilhões, que representou em torno de 1,5% do total de gastos com saúde nesse ano (JANSSEN et al., 2004). Um estudo prospectivo realizado no ano de 2011 a 2014 demonstrou que a sarcopenia aumentou os custos de internação em €1240 (IC95%; € 596–1887) para pacientes com idade < 65 anos e €721 (IC95%; € 13–1429) para pacientes com idade ≥ 65 anos (SOUSA et al., 2016).

Além do impacto financeiro, a baixa força muscular está relacionada a prejuízos na realização das Atividades de Vida Diárias (AVD) (MIJNARENDS et al., 2018) decorrente do declínio funcional, do aumento do risco de quedas (BEAUDART et al., 2017; SCHAAP et al., 2018), do maior risco de internação hospitalar e internações prolongadas, da qualidade de vida prejudicada (CRUZ-JENTOFT et al., 2018) e da maior mortalidade (BEAUDART et al., 2017; COSTANZO et al., 2020; GARCÍA-HERMOSO et al., 2018).

Com base na associação da baixa força muscular a maior mortalidade, foi observado em uma metanálise que a força é um preditor independente para mortalidade em ambos os métodos de avaliação da força (força de preensão manual e extensão do joelho). Os adultos com níveis elevados de força muscular, pelo teste de preensão manual e extensão de joelho apresentam redução do risco de mortalidade por causas múltiplas em relação aqueles com

menor força muscular de 31% (HR0.69, IC 95% 0.64-0.74) e 14% (HR0.86, IC 95% 0.80-0.93), respectivamente (GARCÍA-HERMOSO et al., 2018).

Outro importante dano a ser evidenciado é a relação da baixa força muscular com o maior risco de quedas (SCHAAP et al., 2018; VON HAEHLING; MORLEY; ANKER, 2010; WANG et al., 2016b), a qual possivelmente ocorre devido à fraqueza muscular. Dentre esses indivíduos que apresentam baixa força muscular, o risco de ocorrer quedas recorrentes é duas vezes maior e apresentam maior risco de forma independente do prejuízo nos outros componentes da sarcopenia (SCHAAP et al., 2018).

2.3 Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (n3-PUFA)

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 denominados ácidos graxos essenciais compreendem um grupo de ácidos graxos que são provenientes da dieta e são responsáveis pela mediação de várias reações bioquímicas no organismo. As principais formas dietéticas do ômega-3 são: ácido alfa-linolênico (ALA; 18: 3n-3), ácido eicosapentaenoico (EPA; 20: 5n-3) e ácido docosahexaenóico (DHA; 22: 6n-3) (ROSSATO; SCHOENFELD; DE OLIVEIRA, 2019).

Os alimentos fonte de ALA abrangem o grupo de nozes, sementes e seus óleos. Já o EPA e DHA têm como principal fonte alimentar o óleo de peixe. Além disso, também ocorre uma conversão endógena de ALA em maior proporção em EPA e menor proporção em DHA conforme as vias bioquímicas. Porém, os níveis plasmáticos de EPA e DHA são estabelecidos especialmente pelo consumo alimentar, pois essa conversão endógena nos seres humanos não é muito eficiente (PUNIA et al., 2019; ROSSATO; SCHOENFELD; DE OLIVEIRA, 2019).

Outro aspecto importante a ser destacado é a forma de avaliação do nível de ômega-3, pois a análise realizada somente pelo consumo alimentar é limitante, visto que a absorção desse nutriente pode sofrer interferências da presença de substâncias presentes no intestino, por exemplo, os íons de cálcio que podem formar um complexo com os ácidos graxos livres e reduzir a sua disponibilidade. Além disso, essa absorção também é dependente de mudanças do trato gastrointestinal provocadas pela secreção de bile, pH intestinal e micro-organismos presentes na microbiota intestinal (DE GROOT; MEYER, 2019; PUNIA et al., 2019). Ou seja, a ingestão de ômega-3 não necessariamente corresponde ao seu nível plasmático devido à influência da biodisponibilidade, o que torna a avaliação da concentração desse nutriente pelo nível plasmático mais efetivo. No entanto, ainda não

existem recomendações para concentração plasmática do ômega-3.

Segundo a “*Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)*” e Organização Mundial da Saúde a recomendação dietética de ômega-3 para população geral é de 1-2% do total de energia consumida (ALASFOOR; RAJAB; AL-RASSASI, 2009). A Ingestão Adequada estabelecida pela *Dietary Reference Intakes (DRIs)* recomendam para os homens 1,6 g/dia e para mulheres 1,1g/dia (PADOVANI et al., 2006). De forma geral, as recomendações dietéticas de ômega-3 variam de 200mg/dia a 1g/dia (PUNIA et al., 2019; ROSSATO; SCHOENFELD; DE OLIVEIRA, 2019) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta o consumo de 1-2 porções de peixes por semana.

Atualmente, a ingestão adequada de ômega-3 vem sendo relacionada a diversos benefícios a saúde, como: prevenção de doenças cardiovasculares e câncer, melhora no controle lipídico e no controle da hipertensão, melhor saúde materna e infantil, redução da inflamação e síndrome metabólica (PUNIA et al., 2019; ROSSATO; SCHOENFELD; DE OLIVEIRA, 2019; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Por isso, se torna tão importante à determinação de políticas públicas de saúde com estimulação e/ou facilitação do acesso do consumo dos alimentos fontes desse nutriente.

2.4 Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (n3-PUFA) e força muscular

Os n3-PUFA podem estar envolvidos em possíveis mecanismos de ação capazes de interferir na força muscular. Esses mecanismos partem do pressuposto de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e das possíveis mediações no metabolismo (HUANG et al., 2020; ROSSATO; SCHOENFELD; DE OLIVEIRA, 2019). Além disso, o ômega-3 pode ser incorporado à membrana das células musculares para modulação das interações lipídeo- proteína (DA BOIT et al., 2017) otimizando a fluidez da membrana celular e facilitando a captação de aminoácidos, tornando-a sensível a síntese proteica (MCGLORY et al., 2016; SMITH et al., 2011a, 2011b). Outras duas importantes ações estão relacionadas ao aumento da sinalização anabólica pela ativação da via mTOR (SMITH et al., 2011a) e ao aumento da sensibilidade ao neurotransmissor acetilcolina que potencializa à transmissão de impulsos elétricos entre as junções de células nervosas e musculares promovendo maior contração muscular (FAROOQUI; HORROCKS, 2006; PATTEN et al., 2002).

Considerando esses mecanismos de ação, recentemente vem sendo investigado a relação dos n3-PUFA com a força muscular. No entanto, ainda é uma relação que não está bem estabelecida, pois existem vários estudos com resultados controversos. No quadro 1 estão dispostos os dados dos estudos encontrados que avaliam a relação dos n3-PUFA e

força muscular. Esse compilado demonstra que há grande variação de intervenções e metodologias demonstrando que esses estudos não são homogêneos, o que resulta nas conclusões divergentes.

Dentre os estudos que analisam a relação dos n3-PUFA plasmáticos e a força muscular, a maioria realiza intervenção por meio da suplementação de ômega-3 e em alguns casos associam o treinamento de força (DA BOIT et al., 2017; LALIA et al., 2017; RODACKI et al., 2012; SMITH et al., 2011a). Reinders et al. (2015) analisaram os n3-PUFA plasmáticos com relação à força muscular, porém sem intervenções e só encontraram associação positiva de ácido linoleico (ALA) com a força muscular após 5 anos de acompanhamento.

Além desses estudos, na literatura existem alguns estudos de revisão sobre a relação dos n3-PUFA com a saúde muscular que destacam a plausibilidade biológica, porém concluem que a associação da força muscular com os n3-PUFA ainda não está totalmente comprovada e por isso ainda são necessários mais estudos com metodologias apuradas (ABDELHAMID et al., 2019; CRUZ-JENTOFT et al., 2020; DI GIROLAMO et al., 2014; DUPONT et al., 2019; HUANG et al., 2020). Em uma metanálise que reuniu dez estudos concluiu que a suplementação de n3-PUFA tem evidências moderadas na saúde muscular e até o momento ainda não é possível afirmar com clareza que a suplementação de n3-PUFA beneficia a saúde muscular (HUANG et al., 2020). Rossato et al. (2019) em uma revisão também concluíram que a associação dos n3-PUFA com a força muscular é ambígua mesmo quando incluído os treinamentos de resistência e portanto são necessários mais estudos para determinação desse possível benefício.

2.5 Contextualizando a intolerância a glicose

O aumento da prevalência da obesidade no mundo contribui para desenvolvimento de várias doenças especialmente as doenças cardiometabólicas, tais como: doenças cardiovasculares, câncer e diabetes mellitus (DM) (BARAZZONI et al., 2018; ENGIN; ENGIN, 2017). Um desses distúrbios metabólicos conhecido como resistência à insulina pode ser proveniente da inflamação crônica existente na obesidade, a qual é provocada pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6), que podem interferir de forma intracelular e promover alterações nas etapas de sinalização das vias da insulina (GABRIEL; FELIPE, 2021; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006).

Por isso em consequência ao aumento da obesidade e da resistência à insulina, a

prevalência da intolerância à glicose, também definida como pré-diabetes vem crescendo mundialmente (COMPEÁN-ORTIZ et al., 2017). Em 2017 a “*International Diabetes Federation*” (IDF) estimou a prevalência mundial de intolerância à glicose em 374 milhões de pessoas com idades entre 18-99 anos com projeção 587 milhões de pessoas até 2045. Além disso, também foi identificado que a prevalência é menor nos mais jovens e mais elevada nos indivíduos de idade mais avançada (CHO et al., 2018).

Uma das definições existentes e reconhecidas para intolerância à glicose foi estabelecida pela “*American Diabetes Association*” (ADA), a qual determinou que o termo pré-diabetes pode ser utilizado para os indivíduos que possuem níveis de glicose mais baixos do que os critérios para diabetes e mais altos do que os valores normais, com a definição do ponto de corte da hemoglobina glicada (HbA1c) de 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021). A intolerância a glicose pode acarretar em inúmeros malefícios a saúde da população que incluem redução da taxa de filtração glomerular (TFG), risco aumentado para desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, nefropatias, microvascularização precoce e complicações macrovasculares (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021; EDWARDS; CUSI, 2016). Dentre esses prejuízos em nível metabólico, a hiperglicemia persistente favorece a formação de produtos de glicação avançada (AGES) e acelera o estresse oxidativo intracelular, pois os AGES podem potencializar a produção das espécies reativas de oxigênio (ROS) (FORBES; COOPER, 2013; YANG et al., 2019). Portanto, quando o nível celular de ROS excede ocorre um desequilíbrio entre as ações oxidantes e antioxidantes estabelecendo assim o estresse oxidativo e pode desencadear mais alterações no metabolismo da glicose causando um círculo vicioso. Além disso, esse estresse oxidativo provocado pelo excesso de ROS induz a uma cascata de reações intracelulares que podem acarretar em disfunção endotelial remodelação miocárdica (YANG et al., 2019).

2.6 Intolerância a glicose, força muscular e ômega-3

Diante de todos esses aspectos, outro dano importante que tem sido identificado nos indivíduos que apresentam alterações no metabolismo da glicose é a baixa força muscular. Porém, com base nos estudos encontrados na literatura normalmente a associação dessas duas condições é realizada em uma população que apresenta o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2 e de sarcopenia, ou seja, até onde sabemos não existem estudos que avaliam a associação da força muscular com indivíduos investigando o papel da alteração

da hemoglobina glicada, ou seja, na população geral que apresente ou não a intolerância a glicose (HbA1c 5,7-6,4%) ou níveis que possivelmente estão associados ao diabetes mellitus (HbA1c > 6.4%).

A prevalência da sarcopenia na população idosa com diabetes pode variar de 15 a 58% (CUI et al., 2020; FUNG et al., 2019; MURATA et al., 2018; TRIERWEILER et al., 2018; VELÁZQUEZ-ALVA et al., 2020; WANG et al., 2016a). Essa variação pode ocorrer devido as diferentes análises metodológicas e definições da sarcopenia que são utilizadas pelos estudos. Além disso, foi identificado que o pior controle glicêmico determinado pelo nível de HbA1c pode aumentar a frequência de sarcopenia (SUGIMOTO et al., 2019; TRIERWEILER et al., 2018).

Anagnostis et al. (2020) em um estudo de revisão sistemática e metanálise demonstrou que indivíduos com alteração glicêmica têm associação a um maior risco de sarcopenia em relação aos que não apresentam alteração, mesmo quando analisado pelos diferentes critérios de diagnósticos de sarcopenia. Os possíveis processos fisiopatológicos que podem estar envolvidos nessa associação compreendem: a resistência à insulina que pode levar a uma redução da captação da glicose muscular, o acúmulo dos AGES que podem desencadear a atrofia e disfunção muscular e o aumento do estresse oxidativo que pode provocar a disfunção mitocondrial e causar apoptose da célula muscular.

Pensando nesses processos e os prováveis mecanismos de ação dos n3-PUFA, imagina-se que os n3-PUFA poderiam agir de forma protetora a preservação da força muscular nessa população. Okamura et al. (2020) em uma análise transversal identificou associação positiva entre a ingestão dos ácidos graxos ômega-3 e a sarcopenia em indivíduos idosos com diabetes mellitus. Esse foi o único estudo encontrado na literatura que avalia a relação dos n3-PUFA com a força muscular em indivíduos com alteração glicêmica. No entanto, foi realizado em uma população com diagnóstico de diabetes *mellitus* e a avaliação dos n3-PUFA foi feita por meio do consumo alimentar, a qual como já citada anteriormente pode sofrer interferências da biodisponibilidade desse nutriente.

Portanto, até o momento não é do nosso conhecimento estudos que avaliem a associação do nível plasmático dos n-3 PUFA com a força muscular em uma população geral que apresentem alterações glicêmicas. Portanto, se faz necessário essa investigação devido à sua plausibilidade biológica e à possível contribuição desse conhecimento na saúde da população geral, possibilitando o incentivo à elaboração de políticas públicas de saúde que viabilizem o consumo de alimentos com elevado teor em n3-PUFA.

Quadro 1. Principais dados dos estudos encontrados que avaliaram a relação entre ω -3 (com ou sem suplementação) e força muscular em adultos mais velhos.

Autores (Ano)	Desenho	Amostra (H;M)	Idade média (anos)	Intervenções	Tempo da intervenção	Análise alimentar	Análise de força muscular	Principais resultados
Estudos observacionais sem análise laboratorial de n3-PUFA								
Rossato et al. (2020)	Transversal	2141 (1119;1022)	62.56 ± 9.47	NA	NA	R24h	Pico de força isocinética do extensor do joelho	Ingestão dietética de ω -3 associada positivamente ao pico de força em homens. Sem associação com a força a substituição de outros ácidos graxos por ingestão de ω -3
Robinson et al. (2008)	Transversal (recorte de um estudo de coorte retrospectivo)	2983 (1569;1414)	H: 65.7 ± 2.9 M: 66.6 ± 2.7	NA	NA	QFA	Força de preensão manual	A cada porção adicional de peixes gordurosos consumidos por semana (ingestão dietética de ω -3) aumentou a força de preensão manual em homens e mulheres
Estudos de intervenção sem análise laboratorial de n3-PUFA								
Krzywińska-Siemaszko et al. (2015)	ECR (não cego)	50 (17;33)	74.6 ± 8.0	<u>Grupo ω-3:</u> 660mg EPA + 440mg DHA + 200mg outros ácidos graxos ω -3 + 10mg vitamina E <u>Grupo controle:</u> 11mg de vitamina E	12 semanas	NC	Força de preensão manual	Sem efeitos benéficos na força muscular com a suplementação de ω -3
Smith et al. (2015)	ECR (duplo-cego)	44 (15; 29)	Grupo controle: 69.0 ± 7.0 Grupo ω -3: 68.0 ± 5.0	<u>Grupo ω-3:</u> 1,86g EPA+ 1.50g DHA <u>Grupo controle:</u> 4 comprimidos de óleo de milho	6 meses	NC	Força de preensão manual, teste de 1-RM e pico de força isocinética do extensor do joelho	Suplementação de ω -3 associada positivamente à força de preensão manual, força muscular de 1-RM e a potência isocinética média em homens e mulheres
Estudo observacional com análise laboratorial de n3-PUFA								
Reinders et al. (2015)	Coorte prospectiva	Coorte transversal: 836 (388; 448) Coorte longitudinal: 459 (210; 249)	Coorte transversal: 76.76 ± 5.60 Coorte longitudinal: 74.96 ± 4.98	NC	NC	QFA	Força de preensão manual e pico de força isocinética do extensor do joelho	ALA associou positivamente ao aumento da força de extensão do joelho na análise longitudinal (após 5 anos). Não houve associações na análise transversal

Estudos de intervenção com análise laboratorial de n3-PUFA								
Smith et al. (2011)	ECR	9 (5; 4)	65.0	1,86g EPA + 1.50g DHA. Sem grupo controle	8 semanas	NC	NC	Suplementação de ω -3 aumentou a síntese de proteína muscular e a resposta anabólica à infusão de aminoácidos e insulina
Lalia et al. (2017)	EC (aberto)	12 (5; 7)	76.0 \pm 5.0	2.7g EPA + 1.2mg DHA <u>Exercício:</u> 1 seção aguda de exercício	16 semanas	NC	Pico de força isocinética do extensor do joelho e cálculo 1-RM	Suplementação ω -3 aumentou a síntese de proteína muscular pós-absortiva e as taxas de síntese de proteínas mitocondriais e miofibrilares após o exercício
Da Boit et al. (2017)	ECR (duplo-cego controlado)	50 (27; 33)	70.6 \pm 4.5	<u>Grupo ω-3:</u> 2.1g EPA + 600mg DHA <u>Grupo controle:</u> 3g de óleo de cártamo <u>Exercício:</u> Treino de resistência 1x/semana	18 semanas	NC	Torque isométrico máximo dos músculos extensores do joelho da perna direita	Suplementação ω -3 aumentou o torque isométrico máximo dos músculos extensores do joelho nas mulheres após o treinamento, sem diferenças para os homens
Rodacki et al. (2012)	ECR (aberto controlado)	45 (0; 45)	64.0 \pm 1.4	<u>Grupo ω-3:</u> 0.8g EPA + 0.6g DHA <u>Grupo controle:</u> somente o treino <u>Exercício:</u> Treino de resistência 3x/semana	12 semanas	QFA	Torque isométrico máximo e eletromiografia	Suplementação ω -3 aumentou o torque isométrico máximo

Abreviações: EC: Ensaio Clínico. ECR: Ensaio Clínico Randomizado. H: Homem. M: Mulher. NA: Não aplicável. NC: Não Controlado. QFA: Questionário de Frequência Alimentar. R24h: Recordatório Alimentar de 24h. 1-RM: Uma Repetição máxima.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação dos níveis plasmáticos de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 com a força de prensão manual isométrica em indivíduos com mais de 50 anos de idade, com e sem alteração nos níveis plasmáticos de hemoglobina glicada, incluídos no *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2011- 2012.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a população quanto aos fatores sociodemográficos, antropométricos e de composição corporal segundo os níveis de hemoglobina glicada alterados e não alterados por tercis dos níveis plasmáticos de ácidos graxos poli- insaturados ômega-3.
- Avaliar os valores médios da força de prensão manual na população geral com os níveis de hemoglobina glicada alterados e não alterados.

ARTIGO:

Association between plasma omega-3 and isometric handgrip strength according to glycohemoglobin levels in older adults: Results from NHANES 2011-2012.

Raíssa A.B. Batista^a, Flavia M.S. de Branco^b, Rafaela Nehme^b, Erick P. de Oliveira^b, Geórgia das G. Pena^{a,*}.

^aGraduate Program in Health Sciences, School of Medicine, Federal University of Uberlandia (UFU), Uberlandia, Minas Gerais, Brazil.

^bLaboratory of Nutrition, Exercise and Health (LaNES), School of Medicine, Federal University of Uberlandia (UFU), Uberlandia, Minas Gerais, Brazil.

*Corresponding author: Federal University of Uberlandia, School of Medicine, Av. Pará, 1.720 Bloco 2U e Sala 6, Campus Umuarama, Umuarama, 38400-902, Uberlandia, MG, Brazil. E-mail addresses: georgiapena@gmail.com.

Abstract

Background: Low muscle strength is a predictor of mortality in older adults. While the hyperglycemia seems to be inversely associated, omega-3 intake has been positively associated with muscle strength. However, the association between plasma omega-3 and muscle strength in older adults according to glycohemoglobin levels has not yet been investigated. *Objective:* To evaluate whether plasma omega-3 levels are associated with isometric handgrip strength in individuals over 50 years according to glycohemoglobin levels (altered or unaltered values). *Methods:* This cross-sectional study included 952 older adults (50-85 years) from NHANES 2011-2012 who had complete data on plasma omega-3 (Capillary gas chromatography and negative ion mass spectrometry), glycohemoglobin levels (High Performance Liquid Chromatography), and handgrip strength (Takei Digital Grip Strength Dynamometer). Linear regression analysis was performed to evaluate the association between plasma omega-3 and handgrip strength in individuals with altered ($\geq 5.7\%$) or unaltered ($< 5.7\%$) glycohemoglobin levels after adjustments for confounders (age, race, sex, marital status, annual family income, educational level, smoking, arthritis, physical activity, body mass index, energy intake, protein intake and alcohol intake). *Results:* Total plasma ω -3, docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA) and alpha-linolenic acid (ALA) were not associated with handgrip strength both in older adults with altered and unaltered glycohemoglobin levels. *Conclusion:* The plasma ω -3 levels of were not associated with isometric handgrip strength in individuals over 50 years old independent of glycohemoglobin levels.

Key Words: Oxidative stress, ω 3, older adults, HbA1c, impaired glucose tolerance.

Introduction

Low muscle strength is associated with the occurrence of falls [1] and higher risk of mortality in older adults [2]. Several components are associated with muscle strength loss over the years, such as hormonal changes [3], physical inactivity [3], inadequate dietary intake [3,4], and increased inflammation [5] and oxidative stress [6]. Individuals with hyperglycemia, that can be evaluated through glycated hemoglobin (HbA1c) levels, may have an accumulation of advanced glycation products (AGES), insulin resistance, and increased oxidative stress [7]. Thus, several studies have reported that individuals with altered glucose levels have lower muscle strength when compared with those with unaltered glucose levels [8–11]. Therefore, it is important to evaluate whether protective factors for muscle strength have different associations separating the individuals with unaltered or altered HbA1c levels.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3) intake has been considered a promising protective factor for muscle strength in several populations [12–20]. It has been proposed that ω -3 may increase acetylcholine sensitivity and membrane fluidity [21], which can make the synaptic transmission faster at the neuromuscular junction and thus result in a faster contractility [21]. In addition, since increased inflammation seems to be an important factor for muscle strength loss in older adults and in individuals with hyperglycemia [7], a higher intake of ω -3 can promote more strength as ω -3 have anti-inflammatory properties [18,20,22,23]. However, the current evidence as to whether ω -3 is positively associated with muscle strength in older adults is conflicting [13,16,19,24].

Few studies have evaluated the association between omega-3 fatty acids (ω -3) intake and muscle strength in older adults [16,19,24]. The first study to raise a hypothesis about the relationship between ω -3 and muscle strength showed that the consumption of fatty fish, a ω -3 food source, was the largest predictor of handgrip strength in older adults [16]. However, this study did not evaluate the ω -3 intake per se [16], which limits the conclusion of a direct association with strength. To the best of our knowledge, only one study evaluated the association between omega-3 (blood markers of ω -3 intake) and muscle strength [19]. Reinders et al. (2015) investigated the association of plasma total ω -3 polyunsaturated fatty acids, alpha-linolenic acid (ALA), docosahexaenoic acid (DHA), and eicosapentaenoic acid (EPA) with muscle strength in older adults at baseline and after 5 years of follow-up. Total ω -3, ALA, DHA and EPA were not associated with handgrip strength in cross-sectional and longitudinal data. However, ALA was positively associated with increased knee extension strength after 5 years of follow-up. These studies suggest that ω -3 intake might be associated

with muscle strength in older adults, but this conclusion is based on limited data and the clinical relevance of this association is still questionable [24].

To the best of our knowledge, only one cross-sectional study identified the association of reduced dietary intake of omega-3 fatty acids with the presence of sarcopenia in elderly individuals with diabetes, but without plasma analysis of omega-3 plasma and with this specific population that normally presents chronic metabolic alterations [25]. It is known that the plasma assessment of the level of omega-3 is higher to dietary assessment, because the plasma level may be affected by the absorption and bioavailability of this nutrient according to the presence of other substances and changes in the gastrointestinal tract [26,27]. Thus, the association between omega-3 plasma levels with handgrip strength has not yet been investigated in the general population with adequate and inadequate levels of glycohemoglobin (important marker for demonstrating hyperglycemia peaks in the last 3-4 months).

Therefore, this is especially important to understand if and how the altered glycohemoglobin levels considering impaired glucose tolerance influence a major component of sarcopenia and the role of nutrition, potentially improving the health of this population. We hypothesized that plasma omega-3 is positively associated with isometric handgrip strength in individuals with altered glycated hemoglobin.

Considering that the main dietary forms of omega-3s are the fatty acids: alpha-linolenic (ALA), eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA) and which can be found in different food sources and their plasma levels are mainly determined by the consumption [27], our objective was to assess whether plasma omega-3 are associated handgrip strength according to adequate and inadequate glycohemoglobin levels in individuals over 50 years of age included in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2012.

Material & Methods

Data source

This study was based on population data of the older adults aged 50 to 85 years included in the National Health and Nutrition Survey (NHANES) 2011-2012. The NHANES is a national research program coordinated by the National Center for Health Statistics that conducts a population-based, representative survey with data on the health and nutritional

status of non-institutionalized individuals in the United States, tracking changes over the years since the 1960. Each year a survey is carried out with approximately 5000 people, collecting demographic, socioeconomic, dietary and health-related data, physical, and laboratory examinations. For the estimates to be representative, the survey is conducted by a multi-stage complex in which it overestimates people age 60 and older, African Americans and Hispanics, and stratified by locating candidates in 15 counties across the country that are visited to every year. Furthermore, all protocols and research data are publicly available and online and all participants consented to participate with approval from the National Center for Health Statistics Research Ethics Review Board (NCHS ERB) (Protocol #2011-17 for NHANES cycle 2011-2012) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011-2012).

Sample selection

This cross-sectional study includes all older adults aged 50 to 85 years enrolled in NHANES 2011-2012 who had complete data on plasma ω -3 levels, plasma glycohemoglobin levels, and handgrip strength assessment. Individuals under 50 years of age, missing data from dietary analysis and individuals who did not have plasma analysis of the omega-3 level, anthropometric data (weight and height) and analysis of handgrip strength were excluded from the sample in this study (Figure 1). A total of 952 individuals, 476 men and 476 women were evaluated.

Plasma levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids (Main exposure)

Serum fatty acid analysis from the NHANES 2011-2012 database was performed in a fasting subsample. For extraction of total fatty acids, matrix (100uL serum or plasma) hexane was used along with an internal standard solution containing eighteen isotopically stable labeled fatty acids to account for recovery. Derivatization of the extract was performed with pentafluorobenzyl bromide (PFBBBr) in the presence of triethylamine to form pentafluorobenzyl esters. The reaction mixture was placed on a capillary gas chromatography column to separate the individual fatty acids of interest from other matrix constituents. Negative ion mass spectrometry by electron capture in 34 minutes was used to detect fatty

acids. Quantification was performed by comparing the peak area of the analyte in the unknown with the peak area of a known amount in a calibrator solution. To correct the calculations, the peak area of the internal standard in the unknown was used in comparison with the peak area of the internal standard in the calibrator solution.

The main fatty acids were evaluated in this study: alpha-linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), linoleic acid and the total amount of omega-3 fatty acids in the plasma. Omega-3 fatty acids were analyzed separately, because they are acquired from different food sources and food consumption is crucial for the plasmatic level [27].

Plasma glycohemoglobin levels

For measurement of stable glycohemoglobin (HbA1c) in NHANES 2011-2012 the whole blood sample was diluted with a hemolysis solution by the analyzer. Subsequently, a small volume of the treated sample was placed on the analytical column of High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Separation was performed using differences in ionic interactions between the cation exchange group on the column resin surface and the hemoglobin components. To extract the hemoglobin fraction (A1c) from the column material, step elution was used. After separation, the hemoglobin fraction passed through the photometer's flow cell and the analyzer measured the changes in absorbance at 415nm. The analyzer integrated the raw data and calculated the percentage of the hemoglobin fraction. The entire analysis process took three minutes.

Isometric handgrip strength (Outcome)

The muscle strength component was obtained through handgrip strength (Takei Digital Grip Strength Dynamometer, Model T.K.K.5401) with both hands. According to the procedure detailed in the NHANES Muscle Strength - Grip Test data participants who had surgery on the hand or wrist in the past three months were not tested on that hand when possible. To perform the measurement, the participant was asked to stand (unless the participant was physically limited) and squeeze the dynamometer as hard as possible with one of the dominant or non-dominant hands, exhaling while squeezing to avoid an increase in

intrathoracic pressure. The measurement was performed after the trained examiner had explained and demonstrated the procedure to the participant, adjusted the grip size of the dynamometer to the participant's hand size, and the participant had made a practical trial. Each hand was tested three times, alternately and with a 60-second rest between measurements on the same hand. At the end, the combined handgrip strength was used, calculated by the sum of the highest reading of each hand in kilograms. This variable was not calculated when participants performed the test with only one hand.

Other variables of interest

We analyze other variables of interest to understand the population and to make the necessary adjustments to the database according the conceptual model. These variables were: sociodemographic data (age, ethnicity, sex, marital status, annual household income, educational level), health conditions and habits (hypertension, pre- diabetes, diabetes, arthritis and smoking), level of physical activity (moderate and vigorous), anthropometric measures (weight, height, body mass index), laboratory variables (fasting glucose level), dietary data (energy, carbohydrate, protein, lipids, saturated fat, monounsaturated fat, polyunsaturated fat, total omega-3, linoleic acid, fiber and alcohol) and medications (insulin and oral hypoglycemic agents).

Sociodemographic data, health conditions and habits, and medication use were collected through the application of questionnaires at home and administered by trained interviewers. The determination for the presence of diabetes or hypertension was based on the question: "Did the doctor say you have diabetes or high pressure?". The level of physical activity was established using the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ), which includes 16 questions related to daily activities, leisure activities and sedentary lifestyle, with the metabolic equivalent (MET) score being performed. Through this questionnaire, physical activity is evaluated considering the last 7 days and classified as moderate (activities that take more than 10 minutes without interruption that require moderate physical effort and cause small increases in breathing or heart rate) and vigorous (activities that take longer than 10 minutes without interruption that require great physical effort and cause large increases in breathing or heart rate) (WHO, 2010). The variable physical activity (yes or no) was created based on the performance of any type of physical activity (moderate or vigorous). Anthropometric, strength measurement and laboratory data were performed based on the

assessment protocol established for each NHANES item. Dietary data were collected through 24-hour food recalls, the first being in person and the second by telephone.

Statistical analyzes

The USA adult population sample was characterized according to the American Diabetes Association (ADA) cutoff point considering since the impaired glucose tolerance, unaltered ($< 5.7\%$) and altered e glycohemoglobin ($\geq 5.7\%$) [30]. To assess the concentration gradient of the data, we analyzed the same characteristics by tertile of plasma omega-3 in both groups (glycohemoglobin $< 5.7\%$ and $\geq 5.7\%$). In both characterization analyzes we used linear regression when continuous dependent variables and logistic regression when categorical dependent variables. To compare plasma ω -3 levels and handgrip strength in these groups, we used linear regression, which allowed us to identify the potential of the association. This linear regression analyze were performed without (Model 1) and with adjustments for potential confounding factors (Model 2), such as: age, race, sex, marital status, annual family income, educational level, smoking (yes, no), arthritis (yes, no), physical activity (yes, no), body mass index (BMI), energy intake (kcal/day), protein intake (g/day), alcohol intake (g/day). The determination of the variables used in the adjusted model was performed considering the biological plausibility of possible interferences with handgrip strength.

All analyzes were performed using the Stata 14 software (StataCorp®, College Station, TX, USA) considering the weighting factor, as it is a complex sample, and “SVY” commands were used. The results of analyzes were shown as mean or percentage \pm standard deviation or confidence interval. Significant difference was considered for p-value < 0.05 .

Results

The characteristics of the population were showed in Table 1. Individuals with altered glycohemoglobin were mostly older and with lower educational level. These individuals also had a higher frequency of smokers, presence of hypertension and diabetes, higher means values of body weight, body mass index, less vigorous physical activity. Interestingly, this group also had lower handgrip strength, lower consumption of omega-3s and calories.

Population' characteristics by omega-3 plasma tertiles were presented in Table 2. Individuals with unaltered glycohemoglobin, we observed that age, vigorous physical activity and fasting blood glucose had higher values as increased plasma omega-3 and handgrip strength and height showed inverse values with plasma omega-3. However, for individuals with altered glycohemoglobin, we identified other trends with plasma omega-3, including: women, non-smokers and moderate physical activity.

A linear regression analysis between plasma ω -3 levels and handgrip strength in individuals with altered and unaltered levels of glycohemoglobin was shown in Table 3. No specific associations were found between neither the total plasma omega-3, nor the DHA, EPA and ALA with handgrip strength even with the adjusted models.

Discussion

The present study showed that there was no association between plasma ω -3 levels with handgrip strength in individuals over 50 years old with altered and unaltered glycohemoglobin levels. So far as we know, this is a pioneering study, as it investigates this association in a general population and uses plasma omega-3 analysis that demonstrates the bioavailable value of this nutrient and handgrip strength that is considered among the many ways to measure muscle strength a gold standard measure for sarcopenia determination and a predictor of whole-body muscle strength.

Although our study did not find any association of plasma ω -3 levels with handgrip strength in older adults hyperglycemic individuals, it has been suggested in the literature that omega-3 promotes several effects that may benefit skeletal muscle. Therefore, we could imagine that this nutrient would have a protective effect on the conditioning factors that glycemic changes promote on muscle function. Possible benefits of omega-3 described in the literature include: increased membrane fluidity by incorporation into skeletal muscle cells [18], improves amino acid uptake, making the cell more sensitive to protein synthesis [22,23,31], anti-inflammatory effect, antioxidant, ability to increase anabolic signaling by activating mTOR phosphorylation [31] and sensitivity to the neurotransmitter acetylcholine - associated with transmission of electricity impulses between nerve junctions and muscle cells that cause muscle contraction [21,32]- and the ability to reduce insulin resistance [12]. So, once the glycemic changes can also be found in the general population as form of impaired glucose tolerance, it is instinctive to investigate whether the ω -3 could impact the handgrip

strength if these glycemic changes occurring. The results of this association could be important to reinforce the counseling through health public policies aimed at stimulating and facilitating access to the consumption of food sources, such as: group of nuts and seeds, fish and fish oil.

In short, while many studies analyze the effects of glycemic changes focusing on the diabetic population [7–9,25,33–36] or consumption of omega-3 [12–14,16,24,31,37] or plasma ω -3 levels [19] with muscle strength, only one study evaluated the association of both exposures in relation to muscle strength, but with a focus on sarcopenia and diabetes population as aforementioned [25]. In this study, they evaluated 342 elderly (≥ 65 years) without physical inactivity with type 2 diabetes with cross-sectional measurements of omega-3 food intake and muscle mass by the dual-energy X-ray absorptiometry method to calculate the mass index skeletal muscle with handgrip strength (dynamometer), and demonstrated in a multivariate regression analysis that low omega-3 intake was associated with the presence of sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes even after adjustments (age, sex, exercise, smoking status, diabetes duration, HbA1c, energy intake, protein intake, fat intake and omega-3 fatty acids intake). The divergence in the result of this study with ours can be elucidated by the difference in population and methodology in the analysis of omega-3, which may be influenced by the bioavailability of this nutrient and adjustments variables.

That way, to the best of our knowledge, no studies like ours were found that evaluated glycemic changes since glucose intolerance. Studies are carried out with a diabetic population and the hyperglycemic state is usually associated with the loss of muscle strength with aging [8,9,38]. Factors that may be related to this condition involve chronic inflammation, accumulation of advanced glycation products (AGES), insulin resistance, and increased oxidative stress [39,40], that induce skeletal muscle dysfunction and atrophy [7].

On the other hand, analyzing the studies that evaluated omega-3 consumption or plasma ω -3 levels with muscle strength, there were some that present results in agreement with our findings. Reinders and colleagues investigated the association plasma ω -3 levels and muscle strength in the elderly. In this study, the total of omega-3, ALA, DHA and EPA were not associated with the muscle strength by hand grip. However, after 5 years of follow-up, ALA was positively associated with knee extension strength. Besides that, a randomized clinical trial observed that 12-week omega-3 supplementation (660mg de EPA, 440mg de DHA, 200mg of others omega-3 fatty acids) did not significantly affect muscle strength in 50 individuals (mean age: 74.6 ± 8.0 years). Importantly, the size of the studied group was small and was not performed in individuals with metabolic changes [41].

In another randomized clinical trial, the supplementation of omega-3 was performed over a longer period of time (6 months) and in a greater amount of EPA and DHA (1.86g and 1.50g, respectively) increase in thigh volume and handgrip strength, i.e., supplementation influenced the muscle outcome [14]. Finally, a meta-analysis with ten studies showed the effect of omega-3 on muscle strength has moderate evidence, especially when there is supplementation with more than 2g/day [42].

López-Seoane et al. (2021) in a systematic review study that evaluated ω -3 supplementation as a nutritional technique to improve muscle hypertrophy and strength, it identified great heterogeneity in the studies (supplementation protocol, population, age, sex, exercise protocol) which makes it difficult to determine whether supplementation is effective. But, in general, given the analyzes showed that there were no benefits with ω -3 supplementation for hypertrophy and strength biomarkers, there were only benefits for muscle function measured by range of motion, electromechanical delay and muscle quality, when supplementation was performed with more than 3g/day and for more than 8 weeks.

Another important factor to consider is that the effect of increased anabolic sensitivity on skeletal muscle promoted by omega-3 may be negatively interfered from other factors [44,45], such as: age, race, sex, marital status, annual family income, educational level, smoking, arthritis, physical activity, body mass index (BMI), energy intake, protein intake, alcohol intake.

Therefore, the influence of omega-3 on muscle strength seems not to be firmly established yet and remains a challenge. The dosage and duration of omega-3 supplementation may favor the increase in the level of biological markers and be related to better muscle function outcome. In addition, a cut-off point for healthy individual's plasma ω -3 levels is not known in the literature, studies show very divergent mean values and there is no completeness of data to determine how much the time of consumption/supplementation of ω -3 interferes with the plasma ω -3 levels (its bioavailable form).

This study shows a limitation. Because it is a cross-sectional study in which it was not possible to establish causality. The strengths of our study involve the use of the gold standard for analysis of omega-3, hyperglycemic status, and handgrip strength considering the standard for sarcopenia in addition to a population-based study.

Conclusion

Plasma ω -3 levels were not associated with isometric handgrip strength in individuals older than 50 years with altered and unaltered glycohemoglobin levels considering impaired glucose tolerance. We suggest carrying out standardized experimental studies may investigate this association in an experimental context maintaining the analysis pattern of the conceptual model, analysis of plasma omega-3 levels, daily dose control of omega-3 intake with separation of sources (EPA and DHA) and protein count, analysis of time of supplementation and control of physical activity levels.

Funding statement

No sources of funding were used to assist in the preparation of this article.

Conflict of Interest

All authors declare no conflicts of interest.

Author Contribution

RABB participated in the statistical analysis and interpretation of the data and wrote the manuscript. FMSB and RNJ participated in the configuration of the data set, performed the statistical analysis and participated in the data analysis. EPO and GGP participated in the interpretation of the data, critically analyzed the writing of the manuscript and approved the final version.

References

- [1] Schaap LA, Van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: The longitudinal aging study Amsterdam. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2018;73:1199–204. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx245>.
- [2] García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee DC, et al. Muscular Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in an Apparently Healthy Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data From Approximately 2 Million Men and Women. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99:2100–2113.e5. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.008>.
- [3] Fielding R, Vellas B, Evans W. Sarcopenia : an undiagnosed condition in older adults. Consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249–56. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003>.Sarcopenia.
- [4] Cermak NM, Res PT, De Groot LCPGM, Saris WHM, Van Loon LJC. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance- type exercise training: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1454–64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037556>.
- [5] Peake J, Della Gatta P, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2010;298. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00467.2009>.
- [6] Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010;11:1509–26. <https://doi.org/10.3390/ijms11041509>.
- [7] Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2020;107:453–63. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00742-y>.

- [8] Mori H, Kuroda A, Matsuhisa M. Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes. *Diabetol Int* 2019;10:183–7. <https://doi.org/10.1007/s13340-019-00400-1>.
- [9] Mori H, Kuroda A, Yoshida S, Yasuda T, Umayahara Y, Shimizu S, et al. High prevalence and clinical impact of dynapenia and sarcopenia in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: Findings from the Impact of Diabetes Mellitus on Dynapenia study. *J Diabetes Investig* 2021;12:1050–9. <https://doi.org/10.1111/jdi.13436>.
- [10] Wierzbicka E, Swiercz A, Pludowski P, Jaworski M, Szalecki M. Skeletal status, body composition, and glycaemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8121634>.
- [11] de Freitas MM, de Oliveira VLP, Grassi T, Valduga K, Miller MEP, Schuchmann RA, et al. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol* 2020;132:110835. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110835>.
- [12] Dupont J, Dedeyne L, Dalle S, Koppo K, Gielen E. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2019;31:825–36. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01146-1>.
- [13] Rossato LT, de Branco FMS, Azeredo CM, Rinaldi AEM, de Oliveira EP. Association between omega-3 fatty acids intake and muscle strength in older adults: A study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2002. *Clin Nutr* 2020;39:3434–41. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.001>.
- [14] Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2015;102:115–22. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105833>.
- [15] Rodacki CLN, Rodacki ALF, Pereira G, Naliwaiko K, Coelho I, Pequeto D, et al. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2012;95:428–36. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.021915>.

- [16] Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF, Martin HJ, Syddall HE, Dennison EM, et al. Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: The Hertfordshire cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:84–90. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01478.x>.
- [17] Lalia AZ, Dasari S, Robinson MM, Abid H, Morse DM, Klaus KA, et al. Influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein metabolism and mitochondrial bioenergetics in older adults. *Aging (Albany NY)* 2017;9:1096–129. <https://doi.org/10.18632/aging.101210>.
- [18] Da Boit M, Sibson R, Sivasubramaniam S, Meakin JR, Greig CA, Aspden RM, et al. Sex differences in the effect of fish-oil supplementation on the adaptive response to resistance exercise training in older people: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105:151–8. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.140780>.
- [19] Reinders I, Song X, Visser M, Eiriksdottir G, Gudnason V, Sigurdsson S, et al. Plasma phospholipid PUFAs are associated with greater muscle and knee extension strength but not with changes in muscle parameters in older adults. *J Nutr* 2015;145:105–12. <https://doi.org/10.3945/jn.114.200337>.
- [20] Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:402–12. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005611>.
- [21] Patten GS, Abeywardena MY, McMurchie EJ, Jahangiri A. Dietary fish oil increases acetylcholine- and eicosanoid-induced contractility of isolated rat ileum. *J Nutr* 2002;132:2506–13. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2506>.
- [22] Mcglory C, Wardle SL, Macnaughton LS, Witard OC, Scott F, Dick J, et al. Fish oil supplementation suppresses resistance exercise and feeding-induced increases in anabolic signaling without affecting myofibrillar protein synthesis in young men. *Physiol Rep* 2016;4:1–11. <https://doi.org/10.14814/phy2.12715>.
- [23] Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. *Clin Sci* 2011;121:267–78. <https://doi.org/10.1042/CS20100597>.

[24] Rossato LT, Schoenfeld BJ, de Oliveira EP. Is there sufficient evidence to supplement omega-3 fatty acids to increase muscle mass and strength in young and older adults? *Clin Nutr* 2019;39:23–32. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.001>.

[25] Okamura T, Hashimoto Y, Miki A, Kaji A, Sakai R, Iwai K, et al. Reduced dietary omega-3 fatty acids intake is associated with sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of KAMOGAWA-DM cohort study. *J Clin Biochem Nutr* 2020;66:233–7. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.19-85>.

[26] de Groot RHM, Meyer BJ. ISSFAL Official Statement Number 6: The importance of measuring blood omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid levels in research. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2019;xxx:xxxx. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.102029>.

[27] Punia S, Sandhu KS, Siroha AK, Dhull SB. Omega 3-metabolism, absorption, bioavailability and health benefits—A review. *PharmaNutrition* 2019;10. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100162>.

[28] Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) n.d. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx?BeginYear=2011>.

[29] World Health Organization (WHO). Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. Geneva, 2010. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/resources/GPAQ_Analysis_Guide.pdf.

[30] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. vol. 44. 2021. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.

[31] Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al.

Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:402–12. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005611>.

[32] Farooqui AA, Horrocks LA. Phospholipase A2-generated lipid mediators in the brain: The good, the bad, and the ugly. *Neuroscientist* 2006;12:245–60. <https://doi.org/10.1177/1073858405285923>.

[33] Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, Takata Y, Kamide K, Ikezoe T, et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* 2019;10:1471–9. <https://doi.org/10.1111/jdi.13070>.

[34] Wang T, Feng X, Zhou J, Gong H, Xia S, Wei Q, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep* 2016;6:1–7. <https://doi.org/10.1038/srep38937>.

[35] Fung FY, Koh YLE, Malhotra R, Ostbye T, Lee PY, Shariff Ghazali S, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. *BMC Geriatr* 2019;19:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1137-8>.

[36] Cui M, Gang X, Wang G, Xiao X, Li Z, Jiang Z, et al. A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18708.

[37] Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. *Maturitas* 2020;132:57–64. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.11.007>.

[38] Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care* 2015;38:82–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-1166>.

[39] Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2

diabetes mellitus: A bidirectional relationship. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2019;12:1057–72. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186600>.

[40] Khadra D, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, Masri D El, Ghoch M El. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes* 2019;10:311–23. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.311>.

[41] Krzymińska-Siemaszko R, Czepulis N, Lewandowicz M, Zasadzka E, Suwalska A, Witowski J, et al. The Effect of a 12-week omega-3 supplementation on body composition, muscle strength and physical performance in elderly individuals with decreased muscle mass. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:10558–74. <https://doi.org/10.3390/ijerph120910558>.

[42] Huang YH, Chiu WC, Hsu YP, Lo YL, Wang YH. Effects of omega-3 fatty acids on muscle mass, muscle strength and muscle performance among the elderly: A meta-analysis. *Nutrients* 2020;12:1–14. <https://doi.org/10.3390/nu12123739>.

[43] López-Seoane J, Martínez-Ferran M, Romero-Morales C, Pareja-Galeano H. N-3 PUFA as an ergogenic supplement modulating muscle hypertrophy and strength: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;15:1–21. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1939262>.

[44] Witard OC, Combet E, Gray SR. Long-chain n-3 fatty acids as an essential link between musculoskeletal and cardio-metabolic health in older adults. *Proc Nutr Soc* 2020;79:47–55. <https://doi.org/10.1017/S0029665119000922>.

[45] 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;6:1–13. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00144>.

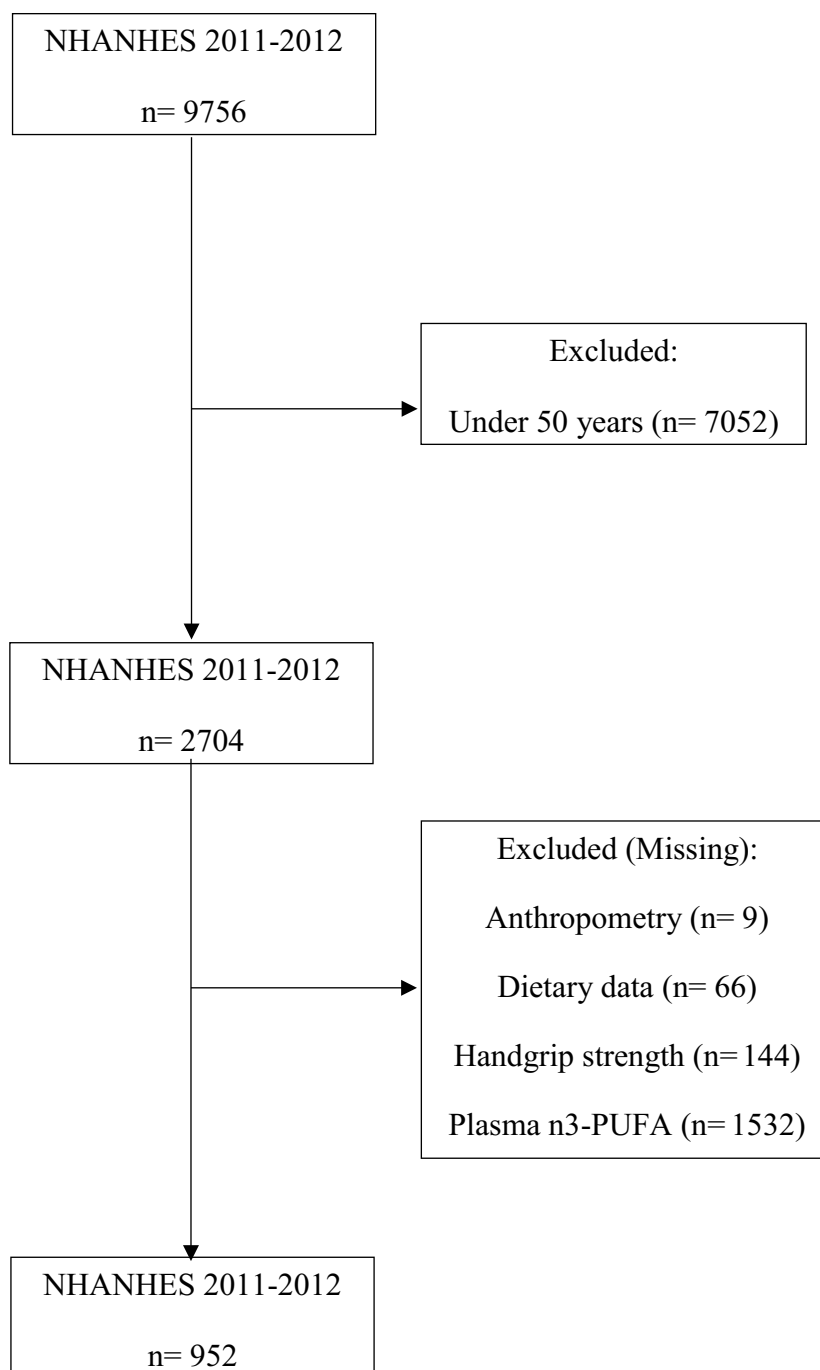


Figure 1. Flowchart of the sample selection from NHANES 2011-2012.

Table 1. Sociodemographic, anthropometric and body composition characteristics in individuals with altered and unaltered glycohemoglobin. NHANES, 2011-2012.

Variables	Total (100%)	Glycohemoglobin < 5.7% (50.3%)	Glycohemoglobin ≥ 5.7% (49.7%)	p-value
Age, years	63.0 ± 8.9	61.1 ± 7.5	64.8 ± 9.8	<0.001
Non-Hispanic white, %	76.5 (68.9-82.6)	84.3 (77.0-89.7)	68.5 (58.5-77.1)	0.001
Sex, %				0.511
Men	45.8 (41.8-50.0)	47.4 (43.0-52.0)	44.2 (36.5-52.0)	
Women	54.2 (50.0-58.2)	52.6 (48.1-57.0)	56.0 (48.0-63.5)	
Marital status, %				0.800
Single/divorced/widowed/never married	31.5 (26.6-36.8)	30.8 (22.9-39.9)	32.2 (26.1-39.0)	
Married/ living as married	68.5 (63.2-73.4)	69.2 (60.0-77.1)	67.8 (61.1-74.0)	
Annual family income, %				0.005
\$0-19,999	15.9 (12.1-20.7)	11.6 (8.9-14.0)	20.3 (14.1-28.5)	
\$20,000-54,999	37.5 (30.1-45.6)	32.0 (23.4-42.0)	43.1 (35.3-51.3)	
\$55,000-74,999	13.7 (9.6-19.3)	14.0 (9.3-19.4)	14.0 (8.2-22.6)	
Over \$75,000	29.8 (20.6-41.0)	40.4 (30.0-51.8)	19.0 (11.7-29.3)	
Missing	3.0 (1.7-5.4)	2.5 (1.0-6.0)	4.0 (2.0-6.4)	
Educational level, %				<0.001
High school graduate or under	39.1 (32.4-46.2)	28.0 (21.0-36.2)	50.3 (41.3-59.3)	
Some college or above	60.9 (53.8-67.6)	72.0 (63.8-79.0)	50.0 (40.7-58.7)	
Health conditions and habits, %				
Hypertension	51.8 (40.9-55.5)	44.4 (36.6-52.6)	59.3 (48.9-68.9)	0.008
Diabetes				<0.001
Pre-diabetes	2.9 (1.6-5.1)	1.9 (0.5-6.2)	4.0 (2.0-8.6)	
Yes	15.7 (11.0-21.9)	1.3 (0.5-3.2)	30.3 (22.7-39.2)	
No	81.4 (76.1-85.8)	96.8 (92.8-98.6)	65.8 (58.6-72.4)	
Missing	0.0 (0.0-0.2)	0.0 (0.0-0.4)	-	
Smoking				0.025
Yes	16.6 (13.0-21.1)	13.0 (9.6-17.4)	20.3 (14.9-27.0)	
No	83.3 (78.9-87.0)	86.9 (82.6-90.3)	79.7 (73.0-85.1)	
Missing	0.0 (0.0-0.3)	0.0 (0.0-0.5)	-	
Arthritis				0.130
Yes	41.1 (36.0-46.5)	37.0 (29.7-45.0)	45.3 (39.0-51.9)	
No	58.6 (53.3-63.8)	62.5 (55.0-69.8)	54.7 (48.1-61.2)	
Missing	0.3 (0.2-0.4)	0.5 (0.3-0.8)	-	
Physical activity, %				0.035
Yes	46.9 (40.1-53.9)	53.3 (45.9-60.6)	40.5 (31.1-50.6)	
No	53.1 (46.1-60.0)	46.7 (39.4-54.1)	59.5 (49.4-68.9)	
Moderate PA				0.144
Yes	44.2 (37.4-51.3)	48.7 (40.4-56.9)	39.7 (30.4-49.8)	
No	55.8 (48.7-62.6)	51.3 (43.1-59.6)	60.3 (50.2-69.7)	
Vigorous PA				0.002
Yes	11.5 (6.8-18.7)	16.5 (9.5-27.0)	6.4 (3.6-11.0)	
No	88.5 (81.3-93.2)	83.5 (73.0-90.5)	93.6 (89.0-96.4)	
Anthropometrics				
Weight, kg	82.7 ± 20.7	78.9 ± 15.0	86.5 ± 25.7	0.002
Height, m	1.68 ± 0.1	1.69 ± 0.1	1.67 ± 0.1	0.040
Body mass index, kg/m ²	29.3 ± 6.5	27.6 ± 4.4	31.0 ± 8.2	<0.001
Strength				
Sum of handgrip strength, kg	65.7 ± 20.6	68.2 ± 18.8	63.1 ± 21.7	0.005
Laboratory data				
Fasting glucose, mg/dL	110.6 ± 30.0	99.5 ± 8.7	121.8 ± 42.2	<0.001
Glycohemoglobin, %	5.9 ± 1.0	5.3 ± 0.2	6.4 ± 1.2	<0.001
Plasma Fatty Acids				
Total plasma ω-3, μmol/L	363.2 ± 177.2	357.2 ± 158.2	369.3 ± 194.1	0.425
ALA, μmol/L	96.1 ± 55.8	91.3 ± 38.5	101.0 ± 72.3	0.097
EPA, μmol/L	87.7 ± 87.9	91.0 ± 93.9	84.4 ± 71.7	0.465
DHA, μmol/L	179.4 ± 83.5	174.9 ± 71.2	183.9 ± 95.4	0.179
Total plasma ω-6, μmol/L	5170.1 ± 1121.0	5085.2 ± 839.2	5256.4 ± 1398.4	0.173

Linoleic acid, $\mu\text{mol/L}$	3895.8 \pm 937.6	3845.8 \pm 704.3	3946.5 \pm 1169.8	0.204
<i>Dietary intake</i>				
Energy, kcal	1960.9 \pm 672.1	2038.6 \pm 597.9	1882.2 \pm 729.5	0.012
Carbohydrate, g	237.8 \pm 91.4	249.2 \pm 85.4	226.3 \pm 93.5	0.001
Protein, g	77.9 \pm 29.7	79.6 \pm 27.0	76.3 \pm 31.9	0.193
Protein, g/kg	1.0 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3	0.9 \pm 0.4	0.002
Lipids, g	74.0 \pm 32.0	75.9 \pm 26.9	72.2 \pm 37.0	0.157
Saturated fat, g	23.6 \pm 11.2	24.2 \pm 9.4	23.0 \pm 13.0	0.139
Monounsaturated fat, g	26.6 \pm 12.8	27.1 \pm 10.8	26.0 \pm 14.7	0.292
Polyunsaturated fat, g	17.8 \pm 8.7	18.4 \pm 7.9	17.2 \pm 9.4	0.122
Total ω -3, g	1.8 \pm 1.0	1.9 \pm 0.9	1.7 \pm 0.9	0.030
ALA, g	1.7 \pm 0.9	1.8 \pm 0.9	1.6 \pm 0.9	0.034
EPA, g	0.0 \pm 0.1	0.0 \pm 0.1	0.0 \pm 0.1	0.113
DHA, g	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	0.456
Linoleic acid, g	15.7 \pm 7.9	16.2 \pm 7.1	15.2 \pm 8.5	0.148
Fiber, g	18.2 \pm 10.4	19.6 \pm 10.9	16.7 \pm 8.6	0.001
Alcohol, g	8.8 \pm 20.2	10.9 \pm 18.0	6.7 \pm 21.9	0.114
<i>Medicines, %</i>				
Oral hypoglycemic agents				0.079
Yes	13.7 (9.0-20.4)	0.7 (0.2-2.8)	26.9 (19.0-36.4)	
No	4.8 (3.1-7.4)	2.4 (0.9-6.3)	7.3 (4.0-13.0)	
Not eligible	81.5 (76.1-85.8)	96.9 (92.9-98.6)	65.8 (58.6-72.4)	
Insulin				<0.001
Yes	94.7 (92.2-96.5)	100.0 (99.7-100.0)	89.4 (84.9-92.6)	
No	5.3 (3.5-7.8)	0.0 (0.0-0.3)	10.6 (7.4-15.1)	

p<0.05. Notes: DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; ALA: alpha linolenic acid.
Data described as mean (standard deviation) or percentage (confidence interval).

Table 2. Sociodemographic, anthropometric and body composition characteristics in individuals with altered and unaltered glycohemoglobin and according to plasma omega-3 tertiles. NHANES, 2011-2012.

Variables	Glycohemoglobin < 5.7% (50.3%)			p-trend	Glycohemoglobin ≥ 5.7% (49.7%)			p-trend
	Tertile 1 96.8-268.8 μmol/L	Tertile 2 270-385.9 μmol/L	Tertile 3 387.6-1803.7 μmol/L		Tertile 1 115.1-281.2 μmol/L	Tertile 2 281.6-383.2 μmol/L	Tertile 3 385.4-1561 μmol/L	
Age, years	59.5 ± 7.6	61.9 ± 8.8	62.2 ± 8.7	0.013	63.8 ± 8.4	65.1 ± 9.4	65.7 ± 8.9	0.149
Non-Hispanic white, %	85.9 (76.1-92.1)	82.0 (69.5-90.1)	85.0 (76.4-90.8)	0.833	73.8 (61.4-83.3)	63.6 (50.5-74.9)	67.5 (57.8-75.9)	0.201
Sex, %				0.084				0.004
Men	57.8 (50.9-64.5)	37.4 (28.4-47.4)	46.1 (36.4-56.1)		49.2 (37.3-61.3)	54.3 (42.6-65.6)	29.3 (20.7-39.6)	
Women	42.2 (35.5-49.1)	62.6 (52.6-71.6)	53.9 (43.9-63.6)		50.8 (38.7-62.7)	45.7 (34.4-57.4)	70.7 (60.4-79.3)	
Marital status, %				0.702				0.139
Single/divorced/widowed/never married	70.2 (54.9-82.0)	71.5 (55.6-83.4)	65.9 (49.4-79.4)		73.1 (65.3-79.6)	63.7 (50.2-75.4)	66.1 (55.9-75.1)	
Married/ living as married	29.8 (18.0-45.1)	28.5 (16.7-44.4)	34.1 (20.6-50.6)		26.9 (20.4-34.7)	36.3 (24.6-49.8)	33.9 (24.9-44.1)	
Annual family income, %				0.021				0.217
\$0-19,999	15.3 (10.7-21.3)	11.9 (6.0-21.9)	7.3 (3.7-14.1)		22.4 (12.0-38.0)	21.9 (16.0-29.1)	16.6 (11.1-24.1)	
\$20,000-54,999	35.5 (25.9-46.4)	29.7 (17.2-46.3)	30.5 (18.6-45.8)		41.6 (31.7-52.3)	42.0 (29.5-55.7)	45.8 (32.3-59.8)	
\$55,000-74,999	18.9 (11.6-29.3)	8.3 (3.4-18.9)	13.0 (5.4-28.4)		13.9 (6.3-27.9)	12.1 (6.2-22.5)	15.6 (9.7-24.1)	
Over \$75,000	27.6 (17.1-41.4)	48.7 (31.6-66.0)	46.0 (33.6-59.0)		18.1 (9.3-32.5)	19.0 (9.7-33.8)	20.0 (10.2-35.3)	
Missing	2.7 (0.6-11.9)	1.5 (0.6-3.4)	3.2 (0.7-13.1)		3.9 (1.2-12.4)	5.0 (2.0-12.0)	2.1 (0.9-4.9)	
Educational level, %				0.870				0.910
High school graduate or under	25.0 (16.2-36.7)	35.4 (22.7-50.5)	23.8 (15.7-34.4)		48.8 (36.4-61.2)	54.5 (41.8-66.6)	48.1 (36.8-59.5)	
Some college or above	75.0 (63.3-83.8)	64.6 (49.5-77.3)	76.2 (65.6-84.3)		51.2 (38.8-63.6)	45.5 (33.4-58.2)	51.9 (40.5-63.2)	
Health conditions and habits, %								
Hypertension	47.6 (33.4-62.2)	42.9 (29.9-56.9)	42.6 (30.0-56.3)	0.509	57.7 (37.8-75.4)	59.4 (49.7-68.5)	60.9 (50.3-70.6)	0.749
Diabetes				0.926				0.144
Pre-diabetes	2.9 (0.5-15.4)	0.7 (0.2-2.3)	2.0 (0.2-16.4)		1.6 (0.5-4.7)	3.0 (0.9-10.2)	7.0 (2.5-18.0)	
Yes	0.7 (0.2-3.5)	1.0 (0.3-3.5)	2.1 (0.5-8.7)		37.7 (28.0-48.4)	26.2 (21.4-31.7)	26.3 (15.2-41.5)	
No	96.3 (85.9-99.1)	98.4 (95.8-99.4)	95.7 (84.9-98.7)		60.7 (49.8-70.7)	70.8 (65.7-75.4)	66.6 (53.6-77.6)	
Missing	0.1 (0.0-1.1)	-	-		-	-	-	
Smoking				0.336				0.033
Yes	17.0 (8.9-30.2)	12.0 (6.0-22.4)	9.7 (4.6-19.4)		29.3 (19.4-41.6)	19.7 (11.3-32.1)	11.1(5.3-21.8)	
No	83.0 (69.8-91.1)	87.8 (77.6-93.8)	90.3 (80.6-95.4)		70.7 (58.4-80.6)	80.3 (67.9-88.7)	88.9 (78.2-94.7)	
Missing	-	0.2 (0.0-1.7)	-		-	-	-	
Arthritis				0.430				0.613
Yes	42.3 (26.6-59.8)	34.7 (23.4-48.0)	33.7 (21.4-48.6)		50.4 (36.8-63.9)	38.9 (32.6-45.6)	45.8 (32.9-59.4)	
No	57.7 (40.2-73.4)	63.7 (50.3-75.3)	66.3 (51.4-78.6)		49.6 (36.1-63.2)	61.1 (54.4-67.4)	54.2 (40.6-67.1)	
Missing	-	1.6 (1.0-2.6)	-		-	-	-	

Physical activity, %				0.090				0.026
Yes	46.0 (32.5-60.1)	52.5 (40.6-64.2)	61.9 (51.2-71.5)		32.3 (22.0-44.5)	40.9 (30.2-52.5)	49.1 (34.7-63.6)	
No	54.0 (40.0-67.5)	47.5 (35.7-59.4)	38.1 (28.5-48.8)		67.7 (55.5-78.0)	59.1 (47.5-69.8)	50.9 (36.4-65.3)	
Moderate PA				0.403				0.028
Yes	44.9 (31.7-59.2)	49.7 (36.6-62.8)	51.7 (41.1-62.2)		31.7 (21.6-43.8)	40.0 (29.3-51.7)	48.2 (33.9-62.8)	
No	55.1 (40.8-68.6)	50.3 (37.2-63.4)	48.3 (37.8-58.9)		68.3 (56.2-78.4)	60.0 (48.3-70.7)	51.8 (37.2-66.2)	
Vigorous PA				<0.001				0.659
Yes	6.9 (2.4-18.4)	16.0 (7.7-30.4)	27.3 (17.0-40.7)		4.3 (1.4-12.7)	9.3 (3.8-21.6)	5.9 (1.9-16.6)	
No	93.1 (81.6-97.6)	84.0 (69.6-92.3)	72.7 (59.3-83.0)		95.7 (87.3-98.6)	90.7 (78.4-96.3)	94.1 (83.4-98.1)	
Anthropometrics								
Weight, kg	82.2 ± 16.4	77.7 ± 16.5	76.7 ± 17.1	0.050	89.7 ± 27.8	86.9 ± 19.9	82.5 ± 19.3	0.080
Height, m	1.71 ± 0.1	1.66 ± 0.1	1.68 ± 0.1	0.013	1.68 ± 0.1	1.67 ± 0.1	1.65 ± 0.1	0.017
Body mass index, kg/m ²	27.8 ± 4.5	28.1 ± 5.3	27.0 ± 4.9	0.331	31.6 ± 8.9	31.1 ± 6.5	30.3 ± 6.1	0.340
Strength								
Sum of handgrip strength, kg	73.6 ± 20.8	63.8 ± 20.4	66.6 ± 21.0	0.019	63.6 ± 19.0	66.8 ± 20.3	59.3 ± 19.1	0.187
Laboratory data								
Fasting glucose, mg/dL	97.5 ± 9.0	99.9 ± 10.9	101.3 ± 8.8	0.002	125.1 ± 37.0	116.3 ± 28.2	123.7 ± 46.4	0.795
Glycohemoglobin, %	5.3 ± 0.2	5.4 ± 0.2	5.3 ± 0.3	0.764	6.6 ± 1.2	6.3 ± 1.0	6.4 ± 1.1	0.167
Plasma Fatty Acids								
Total plasma ω-3, μmol/L	214.5 ± 39.0	324.2 ± 31.3	543.4 ± 194.2	<0.001	227.3 ± 34.4	334.9 ± 28.6	556.0 ± 188.4	<0.001
ALA, μmol/L	66.0 ± 18.6	90.8 ± 26.8	118.9 ± 57.5	<0.001	68.7 ± 23.4	94.0 ± 32.3	142.7 ± 94.3	<0.001
EPA, μmol/L	46.2 ± 19.1	66.6 ± 22.9	163.4 ± 161.2	0.001	42.8 ± 14.6	70.3 ± 26.2	143.0 ± 82.1	<0.001
DHA, μmol/L	102.3 ± 27.8	166.8 ± 29.3	261.1 ± 70.2	<0.001	115.8 ± 27.8	170.7 ± 33.5	270.4 ± 92.2	<0.001
Total plasma ω-6, μmol/L	4638.8 ± 686.1	5230.9 ± 859.6	5371.7 ± 1062.9	<0.001	4637.9 ± 854.8	5245.4 ± 992.0	5968.9 ± 1539.1	<0.001
Linoleic acid, μmol/L	3451.3 ± 549.2	3966.6 ± 789.9	4149.9 ± 851.4	<0.001	3471.5 ± 738.3	3963.1 ± 897.9	4445.5 ± 1272.5	<0.001
Dietary intake								
Energy, kcal	2190.5 ± 761.8	1946.1 ± 633.5	1967.0 ± 561.1	0.019	1918.9 ± 676.2	1908.6 ± 664.3	1817.3 ± 636.2	0.331
Carbohydrate, g	259.4 ± 99.0	235.8 ± 94.9	251.5 ± 92.1	0.593	225.0 ± 84.9	234.7 ± 91.4	219.8 ± 77.2	0.689
Protein, g	85.9 ± 36.9	76.1 ± 24.8	76.2 ± 25.4	0.076	78.1 ± 30.9	76.8 ± 26.9	73.9 ± 28.1	0.410
Protein, g/kg	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.419	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0.985
Lipids, g	85.2 ± 35.4	70.8 ± 27.7	70.9 ± 23.0	0.014	77.9 ± 34.3	71.1 ± 33.9	67.1 ± 31.3	0.106
Saturated fat, g	28.4 ± 11.6	21.6 ± 8.8	22.1 ± 9.3	0.004	24.9 ± 11.7	22.3 ± 11.6	21.6 ± 11.8	0.096
Monounsaturated fat, g	30.7 ± 13.5	25.5 ± 12.8	25.0 ± 8.7	0.010	28.3 ± 13.9	25.9 ± 13.2	23.5 ± 12.3	0.104
Polyunsaturated fat, g	19.4 ± 10.1	17.9 ± 7.5	18.0 ± 8.6	0.397	18.1 ± 8.7	17.2 ± 9.0	16.3 ± 7.8	0.276
Total ω-3, g	1.8 ± 1.0	1.8 ± 0.8	2.0 ± 1.3	0.325	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.9	0.911
ALA, g	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.8	1.9 ± 1.3	0.418	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.8	0.617
EPA, g	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.1	0.078	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.1	0.004
DHA, g	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.185	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.022

Linoleic acid, g	17.1 ± 9.1	15.7 ± 6.8	15.6 ± 7.7	0.299	16.1 ± 7.8	15.2 ± 8.2	14.3 ± 7.0	0.222
Fiber, g	17.2 ± 8.2	19.4 ± 11.6	22.5 ± 15.9	0.062	15.2 ± 7.0	17.8 ± 8.2	17.4 ± 8.1	0.054
Alcohol, g	10.3 ± 15.9	13.9 ± 27.4	8.7 ± 15.6	0.699	3.8 ± 10.8	7.1 ± 16.7	9.5 ± 28.6	0.242
Medicines, %								
Oral hypoglycemic agents				0.884				0.800
Yes	0.3 (0.0-2.5)	0.7 (0.1-3.3)	1.3 (0.2-9.7)		31.6 (21.3-44.2)	21.8 (17.2-27.3)	26.5 (15.0-42.4)	
No	3.3 (0.7-14.5)	1.0 (0.3-2.8)	2.9 (0.5-14.2)		7.6 (3.6-15.6)	7.4 (3.7-14.3)	6.9 (2.8-15.6)	
Not eligible	96.4 (85.8-99.2)	98.4 (95.8-99.4)	95.9 (84.9-99.0)		60.7 (49.8-70.7)	70.8 (65.7-75.4)	66.7 (53.6-77.6)	
Insulin				0.755				0.110
No	-	99.9 (99.0-100.0)	-		85.3 (75.3-91.7)	93.1 (87.2-96.4)	90.3 (82.5-94.8)	
Yes	-	0.1 (0.0-1.0)	-		14.7 (8.3-24.7)	7.0 (3.6-12.8)	9.7 (5.2-17.5)	

p<0.05. Notes: DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; ALA: alpha linolenic acid. Data described as mean (standard deviation) or percentage (confidence interval).

Table 3. Linear regression of plasma omega-3 levels and handgrip strength in individuals with altered and unaltered glycohemoglobin. NHANES, 2011-2012.

	Glycohemoglobin <5.7% (50.3%)				Glycohemoglobin ≥ 5.7% (49.7%)			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
Total plasma ω-3, μmol/L	-0.02 (-0.03; -0.00)	0.018	-0.00 (-0.01; 0.01)	0.936	-0.01 (-0.03; 0.01)	0.272	0.00 (-0.00; 0.01)	0.525
ALA, μmol/L	-0.01 (-0.10; 0.08)	0.819	0.01 (-0.02; 0.06)	0.429	0.01 (-0.03; 0.06)	0.614	0.01 (-0.00; 0.03)	0.148
EPA, μmol/L	-0.01 (-0.03; 0.00)	0.094	-0.00 (-0.01; 0.01)	0.895	-0.03 (-0.06; 0.01)	0.105	-0.00 (-0.01; 0.01)	0.415
DHA, μmol/L	-0.05 (-0.07; -0.02)	0.001	-0.01 (-0.02; 0.01)	0.485	-0.03 (-0.05; -0.01)	0.017	0.00 (-0.01; 0.01)	0.750

p<0.05. Notes: DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; ALA: alpha linolenic acid. Model 1: crude analysis; Model 2: adjusted for age, race, sex, maritalstatus, annual family income, educational level, smoking (yes, no), arthritis (yes, no), physical activity (yes, no), body mass index (BMI), energy intake (kcal/day), proteinintake (g/day), alcohol intake (g/day).

REFERÊNCIAS

- ABDELHAMID, A. et al. The Relationship Between Omega-3, Omega-6 and Total Polyunsaturated Fat and Musculoskeletal Health and Functional Status in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of RCTs. **Calcified Tissue International**, v. 105, n. 4, p. 353–372, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00584-3>
- ALASFOOR, D.; RAJAB, H.; AL-RASSASI, B. **Food Based Dietary Guidelines: Technical background and description - Task force for the development and implementation of the Omani Food Based Dietary Guidelines.**
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021.** [s.l: s.n.]. v. 44.
- ANAGNOSTIS, P. et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. **Calcified Tissue International**, v. 107, n. 5, p. 453–463, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00742-y>
- BACHETTINI, N. P. et al. Sarcopenia as a mortality predictor in community-dwelling older adults: a comparison of the diagnostic criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 4, p. 573–580, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0508-8>
- BANDEIRA, C.; BIGATON, D. R. Análise Eletromiográfica Da Fadiga No Grupo Muscular Extensor Do Punho Na Isquemia Induzida . **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 13, n. 1, p. 880–884, 2009. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552009005000003>
- BARAZZONI, R. et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. **Eating and Weight Disorders**, v. 23, n. 2, p. 149–157, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>
- BEAUDART, C. et al. Health outcomes of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–16, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>
- BRUNNER, F. et al. Effects of aging on type II muscle fibers: A systematic review of the literature. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 15, n. 3, p. 336–348, 2007. <https://doi.org/10.1123/japa.15.3.336>
- CHEN, L. et al. Relationship between muscle mass and muscle strength, and the impact of comorbidities: A population-based, Cross-sectional study of older adults in the United States. **BMC Geriatrics**, v. 13, n. 1, 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-74>
- CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 138, p. 271–281, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- COMPEÁN-ORTIZ, L. G. et al. Obesity, physical activity and prediabetes in adult children of people with diabetes. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 2017.

<https://doi.org/10.1590/1518-8345.2102.2981>

COSTANZO, L. et al. Impact of low muscle mass and low muscle strength according to EWGSOP2 and EWGSOP1 in community-Dwelling older people. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 75, n. 7, p. 1324–1330, 2020. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa063>

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). **Age and Ageing**, v. 43, n. 6, p. 48–759, 2014. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, n. 1, p. 1–16, 2018. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. **Maturitas**, v. 132, p. 57–64, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.11.007>

CUI, M. et al. A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. **Medicine**, v. 99, n. 2, p. e18708, 2020. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018708>

DA BOIT, M. et al. Sex differences in the effect of fish-oil supplementation on the adaptive response to resistance exercise training in older people: A randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 105, n. 1, p. 151–158, 2017. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.140780>

DE FREITAS, M. M. et al. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Experimental Gerontology**, v. 132, n. October 2019, p. 110835, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110835>

DE GROOT, R. H. M.; MEYER, B. J. ISSFAL Official Statement Number 6: The importance of measuring blood omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid levels in research. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. xxx, n. xxxx, p. xxxx, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.102029>

DI GIROLAMO, F. G. et al. Omega-3 fatty acids and protein metabolism: Enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 2, p. 145–150, 2014. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000032>

DUPONT, J. et al. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. **Ageing Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 6, p. 825–836, 2019. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01146-1>

EDWARDS, C. M.; CUSI, K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 45, n. 4, p. 751–764, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.007>

ENGIN, A. B.; ENGIN, A. Obesity and Lipotoxicity. **Adv Exp Med Biol**, v. 960, p. 1–17,

2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1

FAROOQUI, A. A.; HORROCKS, L. A. Phospholipase A2-generated lipid mediators in the brain: The good, the bad, and the ugly. **Neuroscientist**, v. 12, n. 3, p. 245–260, 2006. <https://doi.org/10.1177/1073858405285923>

FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 1, p. 137–188, 2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>

FUNG, F. Y. et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. **BMC Geriatrics**, v. 19, n. 122, p. 1–10, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1137-8>

GABRIEL, A.; FELIPE, B. Associações Entre Obesidade, Resistência À Insulina E Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Sistemática. **Revista Recifaqui**, v. 2, n. 11, p. 431-446, 2021.

GARCÍA-HERMOSO, A. et al. Muscular Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in an Apparently Healthy Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data From Approximately 2 Million Men and Women. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 99, n. 10, p. 2100–2113.e5, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.008>

HUANG, Y. H. et al. Effects of omega-3 fatty acids on muscle mass, muscle strength and muscle performance among the elderly: A meta-analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 1–14, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12123739>

JANSSEN, I. et al. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 1, p. 80–5, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52014.x>

LALIA, A. Z. et al. Influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein metabolism and mitochondrial bioenergetics in older adults. **Aging**, v. 9, n. 4, p. 1096–1129, 2017. <https://doi.org/10.18632/aging.101210>

LANGHAMMER, B.; BERGLAND, A.; RYDWIK, E. The Importance of Physical Activity Exercise among Older People. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 3–6, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7856823>

MCGLORY, C. et al. Fish oil supplementation suppresses resistance exercise and feeding-induced increases in anabolic signaling without affecting myofibrillar protein synthesis in young men. **Physiological Reports**, v. 4, n. 6, p. 1–11, 2016. <https://doi.org/10.14814/phy2.12715>

MCGRATH, R. et al. Handgrip strength asymmetry and weakness together are associated with functional disability in aging americans. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 76, n. 2, p. 291–296, 2021. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa100>

MIJNARENDS, D. M. et al. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship.

Journal of Nutrition, Health and Aging, v. 22, n. 7, p. 766–773, 2018. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1058-9>

MILJKOVIC, N. et al. Aging of skeletal muscle fibers. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 39, n. 2, p. 155–162, 2015. <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.2.155>

MITCHELL, W. K. et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. **Frontiers in Physiology**, v. 3 JUL, n. July, p. 1–18, 2012. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>

MORI, H. et al. High prevalence and clinical impact of dynapenia and sarcopenia in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: Findings from the Impact of Diabetes Mellitus on Dynapenia study. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 12, n. 6, p. 1050–1059, 2021. <https://doi.org/10.1111/jdi.13436>

MORI, H.; KURODA, A.; MATSUHISA, M. Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes. **Diabetology International**, v. 10, n. 3, p. 183–187, 2019. <https://doi.org/10.1007/s13340-019-00400-1>

MURATA, Y. et al. Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and related clinical factors. **Diabetology International**, v. 9, n. 2, p. 136–142, 2018. <https://doi.org/10.1007/s13340-017-0339-6> doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.026.

NORMAN, K.; OTTEN, L. Financial impact of sarcopenia or low muscle mass – A short review. **Clinical Nutrition**, v. xxx, p. 1–7, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.026>.

OKAMURA, T. et al. Reduced dietary omega-3 fatty acids intake is associated with sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of KAMOGAWA- DM cohort study. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 66, n. 3, p. 233–237, 2020. <https://doi.org/10.3164/jcbn.19-85>

PADOVANI, R. M. et al. Dietary reference intakes: Application of tables in nutritional studies. **Revista de Nutricao**, v. 19, n. 6, p. 741–760, 2006. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000600010>

PATTEN, G. S. et al. Dietary fish oil increases acetylcholine- and eicosanoid-induced contractility of isolated rat ileum. **Journal of Nutrition**, v. 132, n. 9, p. 2506–2513, 2002. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2506>

PUNIA, S. et al. Omega 3-metabolism, absorption, bioavailability and health benefits—A review. **PharmaNutrition**, v. 10, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100162>

REINDERS, I. et al. Plasma phospholipid PUFAs are associated with greater muscle and knee extension strength but not with changes in muscle parameters in older adults. **Journal of Nutrition**, v. 145, n. 1, p. 105–112, 2015. <https://doi.org/10.3945/jn.114.200337>

ROBERTS, H. C. et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. **Age and Ageing**, v. 40, n. 4, p.423–429, 2011. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>

- ROBINSON, S. M. et al. Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: The Hertfordshire cohort study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 1, p. 84–90, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01478.x>
- RODACKI, C. L. N. et al. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 2, p. 428–436, 2012. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.021915>
- ROSSATO, L. T. et al. Association between omega-3 fatty acids intake and muscle strength in older adults: A study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2002. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 11, p. 3434–3441, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.001>
- ROSSATO, L. T.; SCHOENFELD, B. J.; DE OLIVEIRA, E. P. Is there sufficient evidence to supplement omega-3 fatty acids to increase muscle mass and strength in young and older adults? **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 1, p. 23–32, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.001>
- RUBIO-ARIAS, J. et al. Effect of sleep quality on the prevalence of sarcopenia in older adults: A systematic review with meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1–13, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.001>
- SAYER, A. A. et al. The developmental origins of sarcopenia. **J Nutr Health Aging**, v. 12, n. 7, p. 427–432, 2008. <https://doi.org/10.1007/BF02982703>
- SCHAAP, L. A. et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: The longitudinal aging study Amsterdam. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 73, n. 9, p. 1199–1204, 2018. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx245>
- SHAFIEE, G. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta-analysis of general population studies. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2017. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>
- SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 9, p. 345–381, 2018. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850>
- SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793–1801, 2006. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>
- SMITH, G. I. et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: A randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 2, p. 402–412, 2011a. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005611>
- SMITH, G. I. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and

middle-aged men and women. **Clinical Science**, v. 121, n. 6, p. 267–278, 2011b. <https://doi.org/10.1042/CS20100597>

SMITH, G. I. et al. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 1, p. 115–122, 2015. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105833>

SOUSA, A. S. et al. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 9, p. 1046–1051, 2016. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.73>

STENHOLM, S. et al. Long-term determinants of muscle strength decline: Prospective evidence from the 22-year Mini-Finland follow-up survey. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 1, p. 77–85, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03779.x>

SUGIMOTO, K. et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 10, n. 6, p. 1471–1479, 2019. <https://doi.org/10.1111/jdi.13070>

TRIERWEILER, H. et al. Sarcopenia: A chronic complication of type 2 diabetes mellitus. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0326-5>

VELÁZQUEZ-ALVA, M. C. et al. Sarcopenia, nutritional status and type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in a group of Mexican women residing in a nursing home. **Nutrition and Dietetics**, v. 77, n. 5, p. 515–522, 2020. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12551>

VERLAAN, S. et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. **Clinical Nutrition**, n. xxx, p. 1–8, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.013>

VIGOTSKY, A. D. et al. Interpreting signal amplitudes in surface electromyography studies in sport and rehabilitation sciences. **Frontiers in Physiology**, v. 8, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00985>

VON HAEHLING, S.; MORLEY, J. E.; ANKER, S. D. An overview of sarcopenia: Facts and numbers on prevalence and clinical impact. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 1, p. 129–133, 2010. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0014-2>

WANG, T. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–7, 2016a. <https://doi.org/10.1038/srep38937>

WANG, X. et al. Mobility and Muscle Strength Together are More Strongly Correlated with Falls in Suburb-Dwelling Older Chinese. **Scientific Reports**, v. 6, p. 25420, 2016b. <https://doi.org/10.1038/srep25420>

WIERZBICKA, E. et al. Skeletal status, body composition, and glycaemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8121634>

YANG, P. et al. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9570616>

YEUNG, S. S. Y. et al. Handgrip Strength Cannot Be Assumed a Proxy for Overall Muscle Strength. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 19, p. 703–709, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.04.019>

ZAMMIT, A. R. et al. Associations between Aging-Related Changes in Grip Strength and Cognitive Function in Older Adults: A Systematic Review. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 74, n. 4, p. 519–527, 2019. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly046>