PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

Asociación entre el Consumo de Azúcares Libres y Edulcorantes No Nutritivos, y Condiciones Cardiometabólicas en participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO). Chile, 2014.

por

GARY VLADIMIR SANCHEZ GORDON

Tesis presentada a la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, para optar al título de Magíster en Epidemiología

Profesoras guías: Dra. Claudia Bambs Sandoval.

Dra. Alejandra Parada Daza.

Mayo, 2020

Santiago, Chile

©2020, Gary Vladimir Sánchez Gordón

©2020, Gary Vladimir Sánchez Gordón

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica que acredita al trabajo y a su autor.

AUTORIZACIÓN PARA LA REPRODUCCIÓN DE LA TESIS

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica que acredita al trabajo y a su autor.

FECHA_____28 de Junio_____FIRMA___

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis familiares, madrinas y excelentes amigos, quienes siempre me han apoyado, en especial a Moisés Hernández, de verdad valió la pena arriesgarme y salir de mi zona de confort.

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos primeramente a Dios y a mi familia, al Programa de Becas de Maestrías en Áreas Específicas del Conocimiento SENACYT-IFARHU y al personal académico de la dirección del Programa de Magíster en Epidemiología UC.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA 4
AGRADECIMIENTOS 5
INDICE DE TABLAS 8
INDICE DE FIGURAS 10
RESUMEN 11
I. INTRODUCCIÓN 12
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN 14
2.1 MARCO CONCEPTUAL 14
2.1.1 Antecedentes 14
2.1.2 Definición de azúcares libres y edulcorante no nutritivos 20
2.1.3 Recomendaciones del Consumo de Azúcares Libres e Ingesta Adecuada Diaria de Edulcorantes No Nutritivos 22
2.1.4 Mecanismo fisiológico estudiados del alto consumo de azúcares libres que influyen en el desarrollo de condiciones cardiometabólicas 24
2.1.5 Mecanismo fisiológicos y conductuales estudiados de los edulcorantes no nutritivos que influyen en el peso corporal, ingesta energética y el apetito 28
2.1.6 Evidencia científica acerca de la asociación entre el consumo de azúcares libres y condiciones cardiometabólicas 32
2.1.7 Evidencia científica acerca de la asociación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos y condiciones cardiometabólicas 35
III. CONTEXTO DEL PROBLEMA DE ESTUDIO 38
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS 40
4.1 Pregunta de investigación. 40
4.2 Hipótesis o supuestos de investigación. 40
4.3 Objetivo general 40
4.3.1 Objetivos específicos 40
V. METODOLOGÍA 41

5.1 Planificación y propuesta económica....41
5.1.1 Flujograma....41
5.1.2 Plan de trabajo....42
5.1.3 Propuesta económica....43
5.2 Área de estudio....43
5.3 Diseño de la investigación....43
5.4 Población de estudio y selección de sujetos....43
5.5 Procedimientos de obtención de datos....44
5.6 Definición y operacionalización de las variables....46
5.7 Grafo causal....52
5.8 Planificación de la investigación....53
5.9 Análisis de los datos....55
VI. RESULTADOS....57
VII. DISCUSIÓN....76
VIII. CONCLUSIONES....85
BIBLIOGRAFÍA....86
ANEXOS....98

INDICE DE TABLAS

Tabla 6.1.a Características sociodemográficas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014. 58
Tabla 6.1.b Características de los hábitos o estilo de vida de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014. 59
Tabla 6.1.c Características clínicas y biofisiológicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014. 61
Tabla 6.2.a Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de dulces, golosinas o postres, Chile, 2014. 65
Tabla 6.2.b Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de bebidas azucaradas, Chile, 2014. 66
Tabla 6.2.c Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de azúcar regular, Chile, 2014. 67
Tabla 6.2.d Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de edulcorantes no nutritivos, Chile, 2014. 68
Tabla 6.3.a Asociación entre el consumo de golosinas, dulces o postres y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014. 71
Tabla 6.3.b Asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.9 72
Tabla 6.3.c Asociación entre el consumo de azúcar regular y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014. 73

Tabla 6.3.d. Asociación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014. 74
Tabla 6.4 Resumen de los resultados del modelo multivariable para las condiciones cardiometabólicas seleccionadas 75

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Resumen de las acciones del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) que regulan el metabolismo en respuesta a la ingesta de alimentos de alto IG.....28
Figura 2: Marco conceptual del impacto de la exposición temprana a los edulcorantes no nutritivos sobre la obesidad en etapas posteriores del ciclo vital.....31
Figura 3: Flujograma de proyecto de investigación. 41
Figura 4: Sección F de alimentación del cuestionario basal MAUCO 44
Figura 5: Grafo causal.....52

RESUMEN

Antecedentes: El alto consumo de los azúcares libres en la dieta se ha convertido en un problema de salud pública cada vez más importante en todo el mundo, debido a su asociación con la obesidad y sus enfermedades asociadas. Por otra parte, diversos investigadores han sugerido que el consumo de edulcorantes no nutritivos puede tener efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa, la microbiota intestinal y el control del apetito. **Objetivo**: Determinar la asociación entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos y la presencia de condiciones cardiometabólicas. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional-analítico de corte transversal a partir de datos provenientes de la "Cohorte del Maule" (MAUCO). La muestra correspondió a 9 179 participantes adultos quienes contaban con información basal de variables relevantes para el estudio. Se estimaron promedios, frecuencias absolutas y relativas. La asociación estadística se estimó a través de Odds ratio, valor p <0,05 e IC 95%. Los factores de confusión se controlaron mediante regresión logística. **Resultados:** El 55,6 % de los participantes estuvo constituido por mujeres con edad promedio de 53,12 ±9,69 años. Se observó una asociación positiva entre el consumo de ≥ 2 veces/día de bebidas azucaradas y triglicéridos alterados (OR=1,17; IC 95%: 1,01-1,36), obesidad (OR= 1,24; IC 95%:1,10-1,41), síndrome metabólico (OR= 1,20; IC 95%: 1,06-1,36) y glicemia de ayuno alterada (OR= 1,55; IC 95%:1,01-2,40) ajustado por edad, sexo, nivel de educación, nivel de actividad física, patrón alimentario y consumo de tabaco. También, se observó una asociación positiva entre el consumo de ≥ 5 veces/día de edulcorantes no nutritivos y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada (OR= OR= 7,66; IC 95%: 3,91-15,00), obesidad (OR= 1,64; IC 95%: 1,41-1,91) y síndrome metabólico (OR= 1,26; IC 95%: 1,08-1,47) por ajuste multivariable. **Conclusión:** El presente estudio demostró que una mayor ingesta de bebidas azucaradas se asoció con una mayor chance de presentar triglicéridos alterados, obesidad, glicemia de ayuno alterada y síndrome metabólico, por ajuste multivariable. Entre los participantes con diabetes tipo 2 se observa un mayor consumo de edulcorantes no nutritivos que en aquellos sin diagnóstico de diabetes tipo 2. Esta asociación es mayor en participantes diabéticos con mal control metabólico.

I. INTRODUCCIÓN

Las condiciones cardiometabólicas son un conjunto de afecciones altamente prevalentes e interrelacionadas que incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular e hipertensión; así como enfermedades metabólicas, como diabetes tipo 2, obesidad e hígado graso no alcohólico (1). Las condiciones cardiometabólicas tienden a tener una serie de factores de riesgo en común, tales factores de riesgo cardiometabólico incluyen, como mínimo, obesidad abdominal, triglicéridos altos, glicemia de ayuno alterada, colesterol HDL bajo y presión arterial elevada (2).

El Estudio de Carga Global de Enfermedades de 2017, indicó que el grupo más amplio de causas de muerte (Nivel 1), fueron las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), incluidas las mencionadas en el párrafo anterior. Las ECNT, comprendieron la mayor fracción de muertes, contribuyendo un 73,4% (IC 95%: 72,5-74,1) del total de muertes en el mundo en 2017. El número total de muertes por causas de ECNT aumentó en un 22,7% (IC 95%: 21,5–23,9) entre 2007 y 2017, lo que representa un adicional de 7,61 millones (IC 95%: 7,20–8,01) de muertes estimadas en 2017 versus 2007. Además, se estimó que el mayor número de muertes por ECNT fueron por enfermedades cardiovasculares con 17,8 millones (IC 95%: 17,5-18,0) (3).

A nivel mundial, la proporción de adultos con un índice de masa corporal (IMC) de 25 Kg/ m^2 o mayor aumentó entre 1980 y 2013 desde 28,8% (IC 95%: 28,4–29.3) a 36,9% (IC 95%: 36,3–37,4) en hombres, y de 29,8% (IC 95%: 29,3–30,2) a 38,0% (IC 95%: 37,5–38,5) en mujeres (4).

La obesidad en población adulta se ha identificado como un desafío clave para la nutrición global. Las políticas de nutrición basadas en la evidencia recomiendan abordar esta carga, incluso en países donde la prevalencia de obesidad es baja, pero se estima que está aumentando (3).

En los últimos años, el alto consumo de los azúcares en la dieta se ha convertido en un problema de salud pública cada vez más importante. Esta situación ha llevado a muchas organizaciones gubernamentales y de salud de todo el mundo a revisar la evidencia sobre

el papel de los azúcares en la dieta en relación con la obesidad y sus enfermedades asociadas (5).

Recientemente, un estudio realizado por Pfeiffer et al. concluyó que la sacarosa debido a su estructura específica (un disacárido de glucosa y fructosa unida por un enlace α-1,2-glicoisídico) e independiente de su contenido de energía conduce a una mayor secreción gastrointestinal del péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). Más específicamente, la glucosa es responsable del aumento de la secreción de GIP, que a su vez aumenta el apetito, el peso corporal y el riesgo de resistencia a la insulina. La fructosa como segundo componente de la sacarosa promueve el desarrollo de hígado graso no alcohólico (6).

Ante la evidencia existente sobre la asociación entre el consumo de azúcares libres y el aumento de peso y a sus enfermedades relacionadas, se ha estimulado la creciente popularidad de los edulcorantes no nutritivos, incluidos el aspartamo, la sucralosa y el esteviósido. Sin embargo, diversos investigadores han sugerido que los edulcorantes no nutritivos pueden tener efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa, la microbiota intestinal y el control del apetito (7)(8). Además, los estudios con animales han informado que la exposición crónica a edulcorantes no nutritivos conduce a un mayor consumo de alimentos, aumento de peso y adiposidad (9).

Es por ello que este trabajo tiene como finalidad corroborar y evidenciar la asociación que tiene el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos con condiciones cardiometabólicas en la población chilena.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

2.1 MARCO CONCEPTUAL

2.1.1 ANTECEDENTES

A. Epidemiología de las condiciones cardiometabólicas a nivel global, regional y nacional.

A nivel mundial, el total de muertes por enfermedades cardiovasculares aumentó en 21,1% (IC 95%: 19,7-22,6) entre 2007 y 2017. En combinación, la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular representaron el 84,9% (IC 95%: 84,3-86,33) de las muertes por enfermedades cardiovasculares en 2017. Las muertes por ambas causas aumentaron entre 2007 y 2017, de 7,30 millones (IC 95%: 7,22-7,46) muertes a 8,93 millones (IC 95%: 8,79-9,14) muertes por cardiopatía isquémica, y de 5,29 millones (IC 95%: 5,22-5,40) muertes a 6,17 millones (IC 95%: 6,04-6,33) muertes por accidente cerebrovascular. Mientras que, para diabetes tipo 2 el total de muertes por esta enfermedad aumentó 43,0% (IC 95%: 40,4-45.8) entre 2007 y 2017 (3).

En el mundo, el 61,0% (IC 95%: 59,6-62,4) de muertes y 48,3% (IC 95%: 46,3-50,2) de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) se atribuyeron a los factores de riesgo conductuales y metabólicos del estudio de Carga Global de Enfermedades 2017. El mayor porcentaje de muertes atribuibles a factores de riesgo se produjo entre las ECNT con un 64,8% (IC 95%: 63,1-66,6) (10). Cuando se clasificó el riesgo atribuible por AVAD, la presión arterial sistólica alterada fue el principal factor de riesgo, representando 10,4 millones (IC 95%: 9,39–11,5) de muertes y 218 millones (IC 95%: 198–237) de AVAD; seguido de fumar con 7,10 millones (IC 95%: 6,83–7,37) de muertes y 182 millones (IC 95%: 173–193) de AVAD; glicemia de ayuno alterada con 6,53 millones (IC 95%: 5,23–8,23) de muertes y 171 millones (IC 95%: 144 –201) de AVAD; y alto índice de masa corporal (IMC >=25 kg/m^2) con 4,72 millones (IC 95%: 2,99–6,70) de muertes y 148 millones (IC 95%: 98,6–202) de AVAD. El principal factor de riesgo en regiones desarrolladas fue el tabaquismo, mientras que en América Latina y el Caribe fue el IMC alto (10).

En 2015, 603,7 millones de adultos del mundo eran obesos. Desde 1980, la prevalencia de la obesidad se ha duplicado en más de 70 países y ha aumentado continuamente en la mayoría de los otros países. La obesidad representó 4.0 millones de muertes en todo el mundo, más de dos tercios de las muertes relacionadas con obesidad se debieron a enfermedades cardiovasculares. La carga de enfermedad relacionada con la obesidad en el mundo ha aumentado desde 1990 (11).

Según los indicadores de salud de 2019 para la Región de las Américas, las enfermedades crónicas no transmisibles son la causa de casi cuatro de cada cinco defunciones (79%) al año. Inevitablemente esta cifra aumentará en los próximos decenios como consecuencia del crecimiento y el envejecimiento de la población, la urbanización y la exposición a los factores de riesgo. Las enfermedades cardiovasculares (38%), el cáncer (25%), las enfermedades respiratorias (9%) y la diabetes (6%) son las cuatro principales causas de muerte por enfermedades crónicas no transmisible (12).

El sobrepeso y la obesidad (definida como un IMC $\geq$25 kg/m^2) son los principales factores de riesgo de aparición de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer. La prevalencia del sobrepeso y la obesidad ha aumentado extraordinariamente durante los últimos 20 años (1995-2016). Los países con la prevalencia más alta de sobrepeso y obesidad son Estados Unidos de América (68%), México (65%), Canadá y Bahamas (64%) (13).

En América Latina y el Caribe la tasa de mortalidad por ECNT fue de 453,7 por 100.000 habitantes, mientras que la tasa de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y cerebrovasculares fue de 87,9 y 43,8 por 100.000 habitantes, respectivamente; y la tasa de mortalidad de la diabetes tipo 2 fue de 43,2 por 100.000 habitantes. La prevalencia de factores de riesgo en esta región para sobrepeso y obesidad en adultos fue de 58,8% en hombres y 60.0% en mujeres, para consumo de tabaco fue de 14,9%, para hipertensión arterial 23,8% en hombres y 18,0% en mujeres y para glicemia de ayuno alterada/diabetes tipo 2 un 8,8% en hombres y 9,6% en mujeres (13).

En Chile la tasa de mortalidad por ECNT fue de 379,5 por 100.000 habitantes, mientras que la tasa de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y cerebrovasculares

fue de 48,4 y 37,3 por 100.000 habitantes, respectivamente; y la tasa de mortalidad para diabetes tipos 2 fue de 20,5 por 100.000 habitantes. La prevalencia de factores de riesgo en esta región para sobrepeso y obesidad en adultos fue de 64,7% en hombres y 61,4% en mujeres, para consumo de tabaco fue de 45,0%, para hipertensión 25,4% en hombres y 16,5% en mujeres y para glicemia de ayuno alterada/diabetes tipo 2 un 10,2% en hombres y 10,8% en mujeres (13).

B. Tendencia histórica y actual del consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos.

Consumo de azúcares libres.

La búsqueda de evidencia sobre el papel que tiene el alto consumo de azúcar en la salud comenzó por primera vez en la década de 1970 cuando se presentaron posiciones opuestas como explicaciones de la epidemia de enfermedades cardiovasculares. En 1970, el bioquímico estadounidense Ancel Keys, utilizando su estudio ecológico de siete países, abogó por un papel de las grasas saturadas en las enfermedades del corazón (14), mientras que en 1972 John Yudkin, un nutricionista británico, advirtió en su libro, 'Pure, White and Deadly' que los azúcares en la dieta fueron responsables del aumento de la enfermedad cardíaca y la diabetes tipo 2 (15). En ese momento, la hipótesis de la grasa ganó aceptación general, y durante las siguientes cuatro décadas, el asesoramiento dietético “bajo en grasa” se convirtió en parte de muchas pautas nutricionales nacionales con el objetivo de reducir el riesgo de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares (16).

Así fue como durante los años 90 la industria de alimentos se adhirió a esta cruzada en contra de las grasas y potenció el desarrollo de una generación de nuevos productos como snacks, galletas, yogurts, leche, etc., con una oferta amplia y variada de productos (16). Sin embargo, al efectuar esta reformulación se hizo necesario reemplazar las grasas por otro ingrediente, y fueron precisamente los azúcares libres los ingredientes más usados, con el consiguiente resultado de un contenido calórico similar al original (16).

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que el consumo excesivo de azúcares libres es uno de los principales responsables de la epidemia de la

obesidad y otras enfermedades asociadas, y para enfrentar este desafío han indicado que la recomendación para su consumo debe restringirse sólo al 10% de la ingesta de calorías totales en el día (lo que equivale a 50 gramos de azúcar en una dieta de 2.000 calorías diarias) (17). Los esfuerzos de la OMS no se han limitado a la recomendación del 10%, sino que -en octubre del 2016- la OMS hizo un anuncio donde incentivaba a los gobiernos del mundo a tomar medidas legislativas y así agregar impuestos a las bebidas azucaradas (18). De acuerdo con la OMS, esta medida podría tener un impacto significativo a largo plazo para frenar las tasas de obesidad; específicamente se recomienda un 20% de aumento en el precio del comercio minorista. El informe hace alusión a la importancia de reducir el consumo de azúcares libres (tanto monosacáridos como la glucosa y fructosa, y disacáridos como la sacarosa, comúnmente el azúcar de mesa), así como también los azúcares presentes en productos naturales como miel, sirope, jugo de fruta y concentrados de fruta (18).

Una revisión reciente del consumo de azúcar libre en la dieta en Europa, América del Norte y Australia, sugieren que su porcentaje aportado al total de energía fueron más altos en los lactantes (<4 años), con valores medios que oscilaron entre 20,0% y 38,4%, y disminuyeron durante la vida útil a 13,5–24,6% en adultos. La ingesta de azúcares libres fue mayor en niños y adolescentes en edad escolar (hasta el 19% de la energía total) en comparación con los niños más pequeños o adultos (5). Esto quiere decir, que ante las diferencias entre grupos de edad el porcentaje aportado por los azúcares al total de energía libres sobrepasa las recomendaciones dadas por la OMS.

El consumo de azúcares libres de los chilenos hoy, casi triplica esta recomendación entregada por la OMS y gran parte de estos vienen de las bebidas azucaradas (16). Según el estudio publicado por la revista “The Lancet”, Chile es el país que ha tenido el crecimiento más acelerado en venta de bebidas azucaradas en el mundo (19). No es extraño entonces, que la presión por reducir el contenido de azúcares sea tan fuerte en la categoría de bebidas. Si vemos el contenido nutricional de una lata de bebida tradicional de 330 ml, esta puede contener hasta 9 cucharadas, equivalente a 35 gramos de azúcares libres (20).

Según la Encuesta Nacional de Consumo Alimentario (ENCA) 2014, el consumo medio de azúcares libres en la población chilena es de 76,9 g/día, siendo las golosinas y las bebidas azucaradas, el principal aporte al consumo del grupo (21). Por otra parte, la Encuesta de Presupuestos Familiares de 2018, las bebidas gaseosas son el segundo producto más consumidos (70.2%) por los hogares de Chile (22).

Consumo de edulcorantes no nutritivos.

El uso de edulcorantes no nutritivos como sustitutos de todo o parte del contenido de azúcares en comidas y bebidas, ha tenido su máxima expansión en los últimos 35 años (23).

La categoría que ha mostrado un rol más activo en la reducción de azúcares libres ha sido la de bebidas y refrescos; donde un 18% de los lanzamientos mundiales, en el periodo junio 2015- junio 2016, destaca en su etiquetado los atributos “libre de azúcares añadidas”, “libre de azúcar” y “bajo en azúcar”. Esta tendencia se aprecia fuertemente en la categoría de jugos y aguas saborizadas (24).

Desde el punto de vista del consumo de productos edulcorados, existen datos procedentes de encuestas que afirman que, actualmente, el empleo de edulcorantes no nutritivos se busca con el objeto de disminuir el valor calórico total de la dieta, promover un descenso del peso corporal y/o prevenir el desarrollo de enfermedades como la diabetes tipo 2 o las caries dentales. Sin embargo, en la comunidad científica existen dudas sobre los riesgos asociados a su uso, como elementos "artificiales o naturales" en el sentido de si implican o no riesgo para la salud (23).

La estimación del consumo de edulcorantes no nutritivos es compleja. En EEUU existen más de 6.000 productos pre-elaborados que los contienen, mayoritariamente bebidas refrescantes. La información en el etiquetado nutricional frecuentemente es incompleta, sin detallar la cantidad exacta. Los datos procedentes de los registros de 24 horas y las encuestas de frecuencia de consumo de los estudios del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008, muestran un aumento de consumo de edulcorante no nutritivo en la población que, curiosamente, no se asocia a una reducción de alimentos azucarados (23).

En Chile, el 24% de la población consume edulcorante no nutritivo como sustituto de azúcar, aunque en muy baja cantidad (0,2 ml/día), sin embargo, este consumo es mayor en grupos de edad de 50-64 años y >= 65 años, entre un 35,5% a 37,7% (21).

En lo que concierne a los aspectos legales de la utilización de los edulcorantes no nutritivos, la responsabilidad en la evaluación de su seguridad recae desde 1958 en la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) (23).

En esta la regulación americana, también se hace referencia al concepto de ingesta diaria media estimada (IDE), que representa una estimación conservadora basada en la ingesta diaria probable durante toda la vida y la concentración del aditivo alimentario en los alimentos de consumo habitual (23).

Para un uso correcto de la información de los edulcorantes no nutritivos en los productos que los contienen, es importante conocer las diferencias entre las etiquetas de información nutricional de los productos habituales de consumo y la información de los productos que además contienen edulcorantes no nutritivos, ya que en Chile en el Artículo 146 del Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA DS 977/96), explica que los alimentos que contienen estos edulcorantes no nutritivos deben indicar en su rotulación en forma destacada su agregado como aditivo y la cantidad por porción de consumo habitual y por cada 100 g o 100 ml del producto listo para el consumo, señalando, además, para cada edulcorante utilizado los valores de ingesta diaria admisible (IDA) en mg/kg de peso corporal, según las recomendaciones FAO/OMS. (23). Por tanto, es importante conocer la influencia que tienen estos en la salud de la población, ya que esta información es escasa aún para sugerir un riesgo o protección en la salud de la población.

Ley de impuesto de bebidas azucaradas y etiquetado nutricional en Chile.

En la actualidad, las acciones que ha tomado Chile ante el alto consumo de azúcares libres han sido, el aumento adicional del impuesto a las bebidas azucaradas a partir del 2014, mediante la Reforma Tributaria (de 13 a 18%), específicamente en las bebidas con una concentración de azúcar agregada de 6,25 gramos por 100 ml o más (16). Por otra parte, la incorporación de la ley de etiquetado nutricional de los alimentos que comenzó a regir en el año 2016, estableció límites de azúcar, grasas saturadas, sodio y calorías en los productos (25). Además, posee tres ejes fundamentales para todo alimento que exceda estos límites: la obligación del etiquetado frontal de advertencia en los productos que se estableció en forma de rombos negros, la prohibición de venta dentro de las escuelas y la prohibición de hacer publicidad de estos productos que esté dirigida a menores de 14 años. En el año 2018 entró en vigencia el segundo tramo de la iniciativa, elevando los estándares de exigencias de los límites de grasas, calorías, azúcares y sodio en los alimentos que se comercializan (25). Durante la primera etapa de la ley se incorporaron cuatro etiquetas "ALTO EN" calorías, sodio, azúcares y grasas saturadas. Si bien en la segunda fase las etiquetas se mantienen, la iniciativa establece nuevos límites para los nutrientes y se comenzó a regir la obligación de que toda publicidad de productos con sellos debe incorporar el mensaje "Prefiera alimentos con menos sellos de advertencia" (25). Sin embargo, esta ley no incluye ningún normativa o advertencias para el contenido de los edulcorantes no nutritivos.

2.1.2 Definición de azúcares libres y edulcorante no nutritivos.

Azúcares libres

Existe varias definiciones de azúcares libres disponibles (Ver Anexo 1); en general se definen como "mono y disacáridos".

El informe de la OMS introdujo el término "azúcares libres" como: "todos los monosacáridos y disacáridos agregados a los alimentos por el fabricante, el cocinero o el consumidor, más los azúcares presentes de forma natural en la miel, los jarabes y los jugos de frutas" (17).

En Chile los azúcares libres se denominan azúcares totales y representan la sumatoria de

los monosacáridos y disacáridos, los que pueden tener distinto origen tanto natural como agregado (26).

Edulcorantes no nutritivos

Los edulcorantes no nutritivos también llamados endulzantes o edulcorantes artificiales, son sustancias que pueden estar utilizados en lugar de azúcar o alcoholes de azúcar. Se pueden denominar como sustitutos de azúcar (27).

El término edulcorante no nutritivo, hace referencia a aquel aditivo alimentario que es capaz de mimetizar el efecto dulce del azúcar y que, habitualmente, aporta menor energía. Algunos de ellos son extractos naturales, mientras que otros son sintéticos, en este último caso se denominan edulcorantes artificiales (26).

Edulcorantes: tipos y principales características.

En cuanto a su clasificación global, ante la gran variedad de tipos existentes, los edulcorantes se pueden agrupar en función de su contenido nutricional (nutritivos o no nutritivos), según su origen (natural o artificial) o incluso según su estructura química. La evidencia científica indica que el origen natural del edulcorante no garantiza una mayor seguridad, sin embargo, existe desinformación y confusión al respecto a nivel del público general (23). En este sentido, hay una gran variedad de sustancias con poder edulcorante y distintas características (Ver Anexo 1).

Los "edulcorantes artificiales" propiamente dichos suelen hacer referencia a diversos compuestos existentes en el mercado, que se caracterizan por ser no nutritivos, no poseer efecto glucémico alguno y con alta intensidad edulcorante. Este grupo es el que mayor interés despierta en el área de investigación, con el objetivo de demostrar su seguridad, inocuidad y aportar datos firmes sobre los posibles efectos terapéuticos en pacientes con diabetes tipos 2 o con otros problemas específicos de salud (23).

2.1.3 Recomendaciones del Consumo de Azúcares Libres e Ingesta Adecuada Diaria de Edulcorantes No Nutritivos.

Recomendaciones del consumo de Azúcares Libres

Además de la guía basada en la evidencia sobre la ingesta de nutrientes para la prevención de enfermedades relacionadas con la nutrición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), muchos organismos nacionales y regionales también publican recomendaciones cuantitativas de nutrientes o directrices cualitativas o cuantitativas basadas en alimentos (Ver Anexo 1). Estas forman una base para la alimentación y la salud pública, las políticas o los programas de educación nutricional, y para ayudar a la población a elegir alimentos y bebidas saludables. Además, a menudo son la base para la implementación de acciones gubernamentales, incluido el etiquetado de alimentos y las campañas de salud pública, en particular con respecto al consumo de carbohidratos (CHO), incluidos los azúcares libres (29).

Las recomendaciones de la OMS para reducir la ingesta de azúcar se basan en 2 directrices principales:

- Recomendación fuerte: reducir la ingesta de azúcares libres a <10% del aporte total de energía (50 g azúcar libre= 12,5 cucharaditas)
- Recomendación condicional: reducir la ingesta de azúcares libres a <5% del aporte total de energía (25 g azúcar libre= 6 cucharaditas).

La recomendación se basa totalmente en la evidencia de caries dental, aunque se podría haber incluido la asociación entre una mayor ingesta de azúcares libres y un mayor IMC.

Según los últimos informes de la OMS, la directriz de <10% refleja la evidencia disponible (principalmente de estudios de cohortes) y la evidencia más débil respalda la recomendación el 5% de recomendación (17).

En Chile, las Guías Alimentarias actualizadas en el 2013 indican en sus recomendaciones: “Si quieres tener un peso saludable, evita el azúcar, dulces, bebidas y jugos azucarados”, estas se centran prioritariamente en los alimentos, destacando el valor de éstos para mantener un peso saludable y una salud óptima, a través de una alimentación que asegure la mantención del balance energético y una ingesta apropiada de nutrientes esenciales en

las distintas etapas de la vida. Considerando el actual perfil epidemiológico de la población, tienen un énfasis en los aspectos referidos a la ingesta de energía y nutrientes críticos (26).

Ingesta diaria admisible de edulcorantes no nutritivos. La ingesta diaria admisible (IDA) es la cantidad de aditivo alimentario[1] que puede ser consumido en la dieta diariamente durante toda la vida sin riesgos para la salud. El concepto fue desarrollado por el Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), que definió la ingesta diaria admisible como "una estimación de la cantidad de aditivo alimentario, expresado por kilogramo de peso corporal, que puede ingerirse diariamente de por vida sin riesgo de salud apreciable" (Ver Anexo 1) (30).

De acuerdo con las políticas internacionales y por su adscripción al CODEX Alimentarius, Chile ha incluido en su Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA) los siguientes edulcorantes: acesulfamo de potasio (AK), aspartamo (ASP), sacarina (SAC) (y sus sales de potasio, sodio y calcio), ácido ciclámico (CICL) (y sus sales de potasio, sodio y calcio), sucralosa (SUC), alitamo, neotamo y glicósidos de esteviol (STV). De igual forma, establece valores individuales de ingesta y no solo limita su uso solo para la elaboración de alimentos con fines terapéuticos, sino también su uso como edulcorantes de mesa, cualquiera sea su forma de presentación, deberán cumplir con la rotulación general y nutricional que establece este reglamento, indicando, además, la concentración por porción de consumo habitual y por cada 100 g o 100 ml y la IDA correspondiente (31).

[1] Cualquier sustancia que no se consume normalmente como alimento por si misma ni se usa como ingrediente típico del alimento, tenga o no valor nutritivo, cuya adición intencional al alimento sea para mejorar sus características organolépticas.

2.1.4 Mecanismo fisiológico estudiados del alto consumo de azúcares libres que influyen en el desarrollo de condiciones cardiometabólicas.

El mecanismo más detallado supone que el mayor aumento de glucosa e insulina con alimentos de alto índice glucémico (IG) es desfavorable, al inducir una respuesta de insulina exagerada, seguida de hipoglucemia retardada y aumentos reactivos en los ácidos grasos libres (AGL), que aumentan los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), mientras disminuye la lipoproteína de alta densidad (HDL). Las mayores respuestas de insulina pueden aumentar la grasa corporal, el peso, conducir a la resistencia a la insulina, al agotamiento de la función pancreática endocrina y la liberación de insulina (32,33).

Los efectos metabólicos de los azúcares libres dependen principalmente de las hormonas intestinales: polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y péptido similar al glucagón (GLP-1), que liberan insulina y regulan las respuestas metabólicas como la resistencia a la insulina, la inflamación subclínica del tejido adiposo, la acumulación de grasa hepática y las respuestas vasculares posprandiales (6).

El GIP tiene principalmente efectos desfavorables, mientras que GLP-1 tiene propiedades beneficiosas, metabólicas y cardiovasculares. Por lo tanto, la liberación de GIP parece ser un mediador primario de los efectos nocivos de los azúcares libres con un alto IG en el metabolismo (6).

La idea principal del concepto IG es que cantidades similares de carbohidratos cualitativamente diferentes difieren en su capacidad para aumentar la glucosa en sangre. El IG, se define como un aumento en la glucosa en sangre después de la ingesta de 50 g de un carbohidrato durante 120 minutos, utilizando glucosa o pan blanco como valor de referencia. El IG difiere ampliamente entre los diferentes tipos de carbohidratos y su presentación física. En general, el azúcar, el pan blanco y las verduras con almidón tienen valores de IG moderadamente altos en comparación con la glucosa, mientras que las legumbres, las frutas y las verduras sin almidón tienen valores de IG bajos (34).

El GIP se libera en el intestino delgado superior en respuesta a la ingesta de alimentos desde las células enteroendocrinas K (35,36). Además, es una hormona incretina, que la define como una hormona intestinal que induce la liberación de insulina de las células β de los islotes pancreáticos tras la ingesta de alimentos, pero solo si la glucosa en sangre está elevada. El GIP se libera minutos después de la ingesta de glucosa o carbohidratos de digestión rápida como la sacarosa o almidón de harina molida, y es un mediador importante de la respuesta temprana a la insulina. El GIP también es liberado por grasas y proteínas, pero no induce la liberación de insulina en ausencia de un aumento de la glucosa en sangre. De igual forma, es un importante regulador del metabolismo postprandial al actuar sobre los receptores de muchos tipos de células, incluidas las células beta productoras de insulina, los adipocitos, las células inmunes, las células endoteliales y las células neuronales, pero no los hepatocitos o las células musculares estriadas (37).

Las células L productoras de GLP-1 se encuentran en el intestino delgado más distal y en el colon (36). Sus respuestas a los azúcares dependen del sitio de resorción (6). Por lo tanto, es razonable suponer que la digestión más rápida de la sacarosa y la absorción de glucosa da como resultado la estimulación de las células K más proximales.

De hecho, la sacarosa libera rápidamente el GIP, alcanzando concentraciones máximas después de 15 minutos, lo que coincide y se correlaciona con la secreción temprana de insulina en humanos sanos (38). Los estudios que compararon la contribución de GIP y GLP-1 a la secreción de insulina después de la sacarosa oral, mostraron que esto se determina principalmente por GIP con una contribución menor de GLP-1 en individuos sanos (39,40).

Sensibilidad a la insulina

Datos de estudios con ratones, muestran el desarrollo de resistencia a la insulina con sacarosa, pero no con palatinosa (isomaltosa: azúcar de bajo índice glicémico). Este estudio encontró que los niveles de insulina en ayunas fueron significativamente más altos en ratones alimentados con sacarosa en comparación con ratones alimentados con palatinosa (valor $p < 0.01$), lo que indica un efecto compensatorio de la insulina sobre la

alimentación de sacarosa para mantener niveles de glucosa similares. El desafío de alimentación resultó en una mayor liberación de insulina en ambos grupos, que fue significativamente mayor a los 30 minutos en animales alimentados con sacarosa en comparación con animales alimentados con palatinosa ($p < 0,05$) (41).

Vía de señalización hipotalámica central AKT regulada por GIP.

El GIP parece modular la señalización central de AKT en respuesta a intervenciones dietéticas. El hipotálamo es el principal centro cerebral que regula la ingesta de alimentos y el peso corporal. Se ha demostrado que muchos neuropéptidos, algunos de los más importantes son: NPY, AgRP, CART, receptores de melanocortina y TRH, controlan la homeostasis energética al modular la ingesta de energía o el gasto de energía (42).

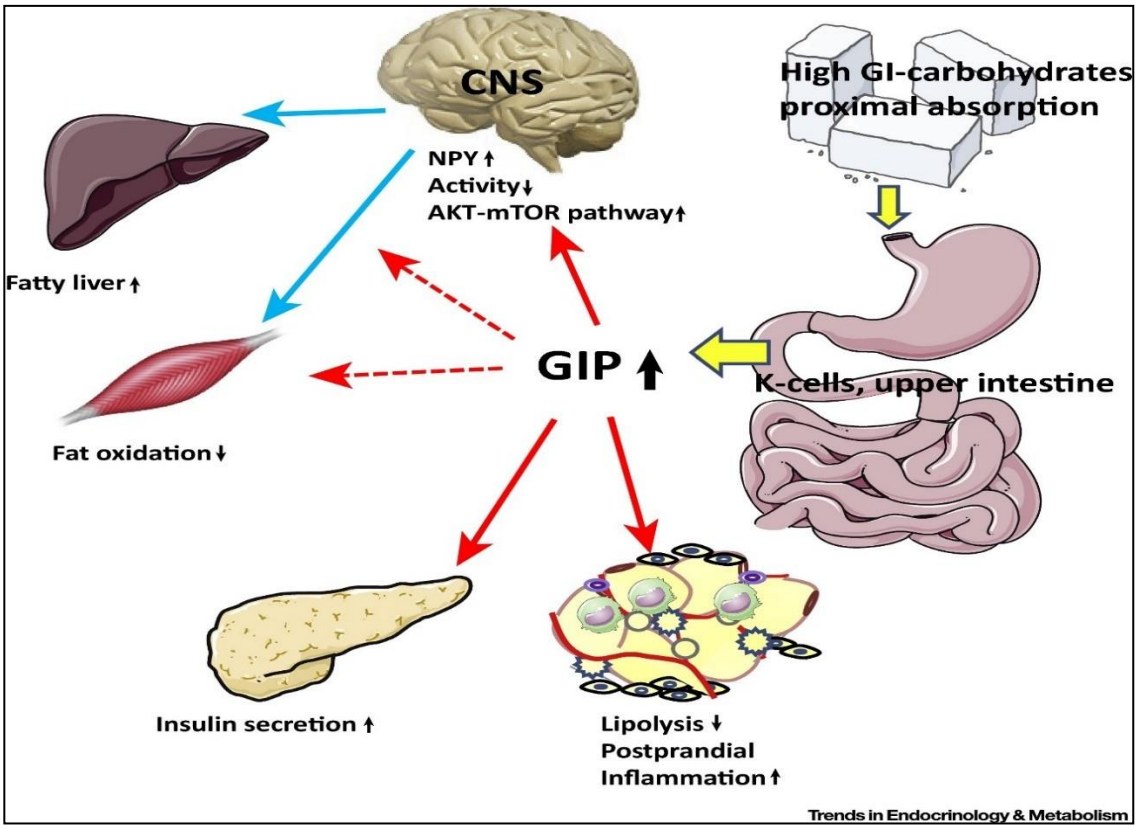
En un estudio cuyo objetivo fue investigar el papel de GIP en la expresión génica hipotalámica de biomarcadores relacionados con la regulación del equilibrio energético y el neurocircuito relacionado con el comportamiento alimentario en ratas con cánulas cerebroventriculares laterales, se les administraron 10 µg de GIP o 10 µl de líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF) diariamente durante 4 días, después de lo cual se recogieron hipotálamos completos. La administración de GIP resultó en una regulación al alza de los niveles de ARNm hipotalámico de NPY (25,3 ± 5,3%), AVP (46,9 ± 4,5%), CART (25,9 ± 2,7%), CREB1 (38,5 ± 4,5%), GABRD (67,1 ± 11%), JAK2 (22,1 ± 3,6 %), MAPK1 (33,8 ± 7,8%), NPY (25,3 ± 5,3%), OXT (49,1 ± 5,1%), STAT3 (21,6 ± 3,8%) y TH (33,9 ± 8,5%); esta expresión aumentada en estos neuropéptidos, tales como, NPY hipotalámico conduce a una mayor ingesta de alimentos, lo que promueve por completo el aumento de peso, incluso en una dieta de comida normal (43).

Inflamación

El GIP induce la expresión y la liberación de citocinas inflamatorias, incluidas la interleucina (IL) -6 y la IL-1β de células grasas humanas (44) y de ratón (45) aisladas. Se ha informado de una mayor expresión de IL-6 y proteína quimio-atrayente de monocitos (MCP) -1 en el tejido adiposo humano tras la infusión de GIP in vivo, lo que también resulta en niveles circulantes elevados de MCP-1 (46). La liberación de MCP-1 por GIP en adipocitos humanos primarios cultivados requiere el co-cultivo de macrófagos con adipocitos (46), que también se observa en células de ratón (45), lo que sugiere que GIP desencadena la diafonía entre estos tipos de células. GIP induce la expresión de osteopontina, una citocina relacionada con la resistencia a la insulina (47). Por lo tanto, hay evidencia de que GIP induce una respuesta inmune moderada localmente en el tejido adiposo que también puede desempeñar un papel en la inducción de resistencia a la insulina (45–47).

La alimentación con un IG bajo está relacionada con una proteína C reactiva (PCR) sérica reducida, un marcador clínico establecido de inflamación, en diferentes estudios de intervención de peso estable en pacientes con obesidad (48) o diabetes tipo 2 (49). Esta asociación es compatible con un papel de GIP en la transmisión de los niveles aumentados de PCR (50).

En resumen, la liberación de GIP se desencadena en el intestino delgado superior mediante la absorción rápida de carbohidratos de alto IG y estimula la liberación de insulina. GIP además actúa sobre el cerebro para aumentar la liberación de NPY y disminuir la actividad de regulación de equilibrio energético. Además, altera el metabolismo energético al interferir con la actividad de la vía central AKT-mTOR, lo que produce una disminución de la oxidación de las grasas en los músculos y el hígado graso. GIP aumenta aún más la inflamación posprandial del tejido adiposo e induce a las quimiocinas a reclutar células inflamatorias (Ver Figura 1) (6).



[1]

Figura 1: Resumen de las acciones de GIP que regulan el metabolismo en respuesta a la ingesta de alimentos de alto IG.

2.1.5 Mecanismo fisiológicos y conductuales estudiados de los edulcorantes no nutritivos que influyen en el peso corporal, ingesta energética y el apetito.

El edulcorante no nutritivo puede tener diferentes efectos conductuales y fisiológicos mediados en el receptor del sabor dulce, en la activación cerebral, con las hormonas intestinales, en la microbiota intestinal y en las respuestas apetitivas.

En un artículo elaborado por Duran S. et al., cuyo objetivo fue revisar la literatura sobre el estado del arte de los edulcorantes no nutritivos, riesgos de su consumo, posibles mecanismos fisiológicos en el apetito y ganancia de peso (9), menciona que recientemente se ha iniciado el debate sobre si el consumo de edulcorantes no nutritivos aumenta el apetito y el peso corporal (51). Además, menciona que sustituir el azúcar por edulcorantes

puede ser una estrategia eficaz para el control de peso corporal, aunque los resultados son contradictorios (52) (53).

Se ha observado que la ingesta de sacarosa provoca un aumento de la glucosa plasmática y un vaciamiento gástrico más lento al compararlo con sucralosa, que no provoca cambios en los niveles de glucosa plasmática, al no estimular la liberación de insulina (54), lo mismo sucede con las incretinas cuyos niveles se mantienen estables al consumir edulcorantes, lo que no sucede al consumir sacarosa (55).

Por otro lado, se discute que los edulcorantes no nutritivos no poseen un poder saciador como el azúcar, inclusive podrían causar la sensación de hambre estimulando a comer en exceso, además podrían estimular los receptores del gusto, creando adicción al sabor dulce (56).

Estudios que han evaluado el efecto de la estevia sobre el apetito indica que los sujetos que consumieron aspartame y estevia no compensaron comiendo más en la siguiente comida (almuerzo o cena) y presentaron niveles similares de saciedad en comparación con los sujetos que consumieron sacarosa. Adicionalmente, estevia redujo los niveles de glucosa plasmática e insulina, lo que sugiere que estevia podría ayudar en la regulación de la glucosa (58).

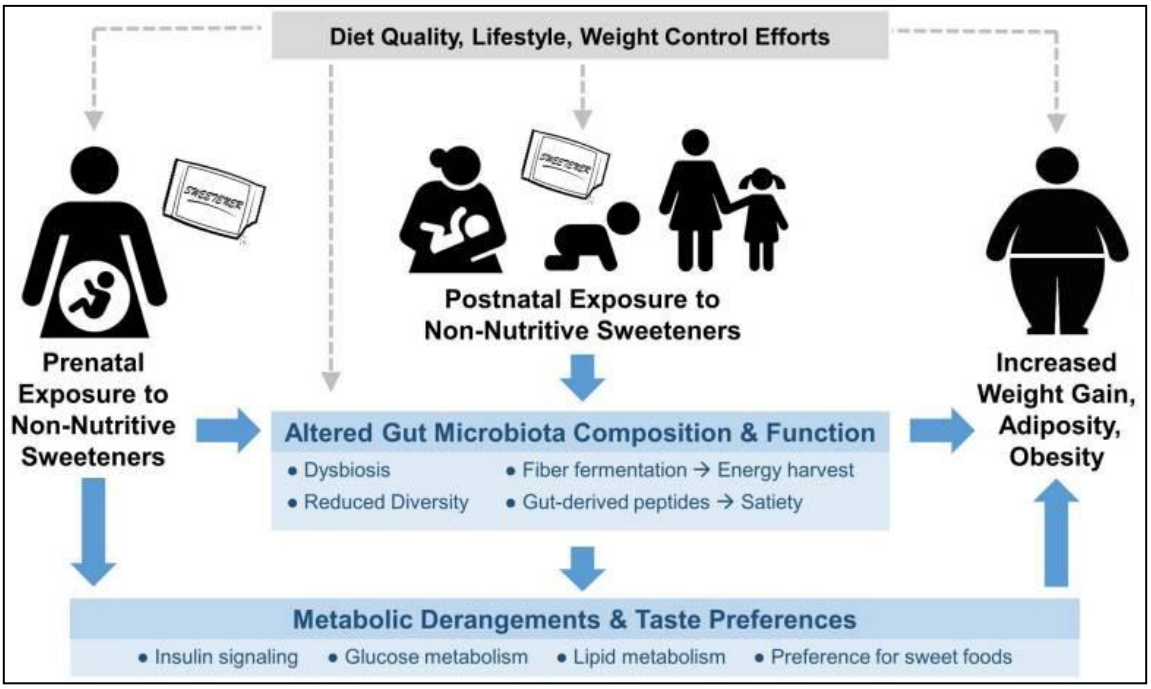
Varios estudios recientes han documentado las circunstancias bajo las cuales la administración de una variedad de edulcorantes no nutritivos puede producir respuestas fisiológicas similares a los producidos por la administración de azúcares libres. Los últimos hallazgos muestran un aumento en la expresión de los transportadores implicados en la absorción intestinal de glucosa (SGLT1) y la inducción de la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT2) en el borde del cepillo de la membrana dado por el consumo de edulcorantes no nutritivos como la sucralosa, sacarina y acesulfamo K. El aumento de dichos cambios puede facilitar la absorción, el metabolismo de los azúcares ingeridos, y como consecuencia se podría aumentar el consumo de energía (56) (57). Además, estudios recientes en ratas han documentado que la sucralosa puede alterar la microflora intestinal y el aumento de peso corporal cuando se les administra (54).

La evidencia adicional indica que, en animales, incluyendo seres humanos, los sabores dulces pueden producir efectos fisiológicos distintos, según el aporte calórico que ello contenga. Estudios en los seres humanos ha documentado la activación neuronal diferencial en el hipotálamo durante el consumo de azúcares libres en comparación con los edulcorantes no nutritivos, sugiriendo una vez más que las diferencias en el consumo de edulcorantes no nutritivos pueden ser detectados (59). En conjunto, estos datos apoyan la hipótesis de que el consumo de los sabores dulces en la ausencia de calorías produce efectos significativamente diferentes en comparación con el consumo de los sabores dulces asociados con las calorías, y con el tiempo estos efectos pueden contribuir a un balance energético positivo y el aumento de peso corporal.

Sin embargo, los estudios de observación y los ensayos clínicos controlados informan evidencia inconsistente de los efectos de edulcorantes no nutritivos en estos resultados. Esto puede deberse a los efectos diferenciales de los diversos edulcorantes no nutritivos, pero se necesita más investigación para determinar en qué medida estos de manera individual influyen en la respuesta de insulina en fase cefálica, la liberación de hormonas intestinales y el posterior metabolismo de carbohidratos; las respuestas neuronales y la recompensa alimentaria; la composición y diversidad de la microbiota intestinal; y las respuestas apetitivas a largo plazo (60).

El esclarecimiento adicional de los efectos únicos de los diferentes edulcorantes no nutritivos disponibles comercialmente puede tener implicaciones importantes para las recomendaciones sobre su uso para diferentes resultados de salud (60).

Algunos estudios sugieren que estos efectos conductuales y fisiológicos pueden ser el resultado de la exposición directa, e inclusive durante la etapa temprana de la vida o la infancia, o la exposición indirecta durante la gestación o la lactancia, ya que los edulcorantes no nutritivos se transfieren en líquido amniótico y leche materna (Ver Figura 2) (61).



[2]

Figura 2: Marco conceptual para el impacto de la exposición temprana a los edulcorantes no nutritivos en los resultados relacionados con la obesidad más adelante en la vida.

Fuente: Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB. Early-life exposure to non-nutritive sweeteners and the developmental origins of childhood obesity: Global evidence from human and rodent studies. MDPI AG; 2018.

Los posibles mecanismos causales se muestran en azul. Los posibles factores de confusión se muestran en gris. La exposición a edulcorantes no nutritivos que ocurre en el útero, a través de la lactancia o mediante la alimentación directa puede afectar la programación del desarrollo del metabolismo, las preferencias de sabor y la microbiota intestinal, lo que en última instancia influye en el aumento de peso, la adiposidad y la obesidad.

2.1.6 Evidencia científica acerca de la asociación entre el consumo de azúcares libres y condiciones cardiometabólicas.

Sobrepeso y obesidad

La asociación entre los azúcares libres y la obesidad ha sido investigada en múltiples estudios de ensayos controlados aleatorios y como estudios prospectivos, sin embargo, ha sido discutido continuamente el papel de las bebidas azucaradas en el desarrollo de obesidad a diferencia de los alimentos sólidos que contienen azúcares libres. En un estudio realizado por Cassady et al. indica que el consumo de bebidas azucaradas tiene una menor sensación de saciedad con una sensación de hambre recurrente más rápida, lo que resulta en una mayor ingesta de energía en comparación con quienes consumen alimentos sólidos combinados con energía (62). Los resultados fueron confirmados por otros estudios que compararon el efecto de las frutas y verduras proporcionadas en forma sólida o líquida (63). En conjunto, el problema con las bebidas azucaradas es que, incluso con la misma cantidad de calorías en comparación con los alimentos sólidos, son menos abundantes. Por lo tanto, existe el riesgo de un aumento de la ingesta de calorías en la comida posterior (62) (63).

Algunos estudios observacionales, como el de Schulze et al, cuyos datos fueron obtenidos de 51 603 enfermeras registradas de 24 a 44 años de edad del Nurses 'Health Study II, con un seguimiento de 4 años, indicaron un aumento de peso de 4,69 kg para 1991 a 1995 y 4,20 kg para 1995 a 1999 por ajuste multivariado (valor p: <.001) en aquellas enfermeras que consumieron bebidas azucaradas ≥1 porción/día versus <1 porción/ semana (64). Otro estudio desarrollado por Dhingra et al, con una muestra de 4 028 adultos, edad promedio 51-56 años, cuyos padres estaban en el Estudio del Corazón de Framingham; bajo un muestreo aleatorio utilizado en la cohorte original del Estudio del Corazón de Framingham, con un seguimiento de 4 años, encontraron un mayor riesgo de obesidad abdominal y obesidad en aquellos que consumían bebidas azucaradas ≥1 porción/día versus <1 porción/día (OR= 1,31; IC 95%: 1,02 a 1,00 y OR=1,30; IC 95%: 1,09 a 1,56; por ajuste multivariado, respectivamente) (65).

Diabetes tipo 2

La mayoría de los datos sobre el efecto de los azúcares libres en el desarrollo de la diabetes tipo 2 están disponibles en estudios observacionales. Dado que la diabetes tipo 2 es una enfermedad que se desarrolla a lo largo de los años, no es posible investigar el impacto de los azúcares libres en el desarrollo a largo plazo de la diabetes tipo 2 en los estudios de intervención (66).

En particular, el consumo de bebidas azucaradas y su papel en el desarrollo de diabetes tipo 2 promueven controversia cuando se discute. Una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de cohorte prospectivo realizados por Malik et al. indicaron que un mayor consumo de bebidas azucaradas (1-2 porciones por día) aumenta el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en un 26% en comparación con un menor consumo de bebidas azucaradas (una porción por día o menos) (67). Otra revisión sistemática y un metaanálisis de Xi et al. concluyeron que el aumento de la ingesta de jugo de fruta endulzado con azúcar se asoció con la incidencia de diabetes tipo 2, mientras que una ingesta de jugo de fruta 100% no hubo asociación (68). Es de destacar, que las bebidas azucaradas se definieron como cualquier bebida endulzada, incluido el jugo de fruta endulzado con azúcar libre, mientras que el 'jugo de fruta' se definió como jugo 100% de fruta, o jugo de fruta evaluado por separado de las bebidas de frutas azucaradas.

Algunos estudios observacionales en específico, como el estudio de cohorte prospectivo de Koning et al., con datos provenientes de una muestra de 40.389 hombres sanos del Health Professionals Follow-Up Study, se encontró una asociación positiva entre el consumo de bebidas azucaradas (4,5 porciones/semana versus nunca) y la incidencia de diabetes tipo 2 (RR= 1,24; IC 95%: 1,09-1,40; valor p: <0.01; por ajuste multivariado) (69). Por otro lado, en el estudio de caso-cohorte de Romaguera D. et al. con 11 684 casos de diabetes tipo 2 incidentes y 15 374 participantes de la subcohorte provenientes del European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study, se encontró una asociación positiva entre el consumo de bebidas azucaradas (≥1 porción/día vs. <1porción/mes) y la incidencia de diabetes tipo 2 (HR= 1,18; IC 95%: 1,06-1,32; por ajuste multivariado) (70).

Enfermedad cardiovascular (ECV), perfil lipídico e hipertensión arterial.

La mayoría de los estudios observacionales indican una asociación directa de azúcares libres en la dieta y el desarrollo de ECV como se demostró en un estudio de cohorte prospectivo muy grande de los Estados Unidos con más de 30 000 participantes, donde un mayor consumo de calorías provenientes de azúcares libres (10% a 24,9% versus <10% y ≥25% versus <10%) está asociado con un mayor riesgo de mortalidad por ECV en adultos (HR= 1,30; IC 95%: 1,09-1,55 y HR=2,75; IC 95%:1,40-5,42; valor p: 0,004; ajustado por confundentes, respectivamente) (71).

Actualmente, hay revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos de intervención disponibles que investigaron el papel de los azúcares libres en la dieta y el desarrollo de ECV. En 2014, Te Morenga et al. concluyeron que los azúcares libres tienen un efecto moderado sobre los lípidos y la presión arterial, independientemente de su contenido de energía cuando hubo intercambio isocalórico con otros carbohidratos (72). Una mayor ingesta en comparación con una menor ingesta de azúcar libre aumentó significativamente las concentraciones de triglicéridos [diferencia de medias (DM)= 0,11 mmol/L (IC 95%: 0,07 a 0,15 mmol/L), valor p: <0,0001], colesterol total (DM= 0,16 mmol/L; IC 95%: 0,10 a 0,24 mmol/L; valor p: <0,0001), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (DM=0,12 mmol/L; IC 95%: 0,05 a 0,19 mmol/L; valor p: 0,0001) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (DM= 0,02 mmol/L; IC 95%: 0,00 a 0,03 mmol/L; valor p: 0,03). El efecto de la ingesta de azúcar en la presión arterial fue mayor en los ensayos de duración ≥8 semanas con DM= 6,9 mm Hg (IC 95%: 3,4 a 10,3 mm Hg; valor p: <0,001) para la presión arterial sistólica y 5,6 mm Hg (IC 95%: 2,5 a 8,8 mm Hg; valor p: 0,0005) para la presión arterial diastólica (72).

En el estudio de Fung TT et al. examinaron prospectivamente la asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y el riesgo de ECV en mujeres. Las mujeres (n = 88.520) del Estudio de Salud de Enfermeras con edad entre 34 y 59 años, sin ECV previamente

diagnosticada, accidente cerebrovascular o diabetes tipo 2, fueron seguidas desde 1980 hasta 2004. Durante 24 años de seguimiento, se determinaron 3 105 casos incidentes de ECV (infarto de miocardio no fatal y ECV fatal). Después de ajustar los factores de riesgo estándar y dietéticos, los riesgos relativos (y los IC95%) para el consumo de bebidas azucaradas (≥2 porción/día vs. <1/mes) se asoció con un mayor riesgo de ECV en las mujeres (RR= 1,35; IC 95%: 1,07-1,69; valor p: <0,001) (73).

2.1.7 Evidencia científica acerca de la asociación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos y condiciones cardiometabólicas.

Sobrepeso y obesidad

En 2004 Davidson TL et al. informaron resultados para dos grupos de ratas expuestas durante 10 días a líquidos endulzados: en un grupo (el grupo "no predictivo"), las ratas fueron alimentadas con dos líquidos diferentes, uno sacarina y otro endulzado con glucosa, de modo que el sabor no predijo de manera confiable la ingesta calórica. En el otro grupo ('predictivo'), las ratas también recibieron dos líquidos dulces diferentes, pero ambos fueron endulzados con azúcar (sacarosa o glucosa), de modo que, para este grupo, el sabor dulce siempre predijo la ingesta calórica. Después de este período de doble exposición, ambos grupos fueron alimentados con un pequeño refrigerio endulzado con calorías y luego permitieron el consumo a libre demanda de comida por una hora. La ingesta calórica del refrigerio fue similar en ambos grupos; sin embargo, la ingesta de comida después de la merienda en el grupo "no predictivo" fue cuádruple que en el grupo "predictivo" (74). En experimentos posteriores con ratas adultas Sprague-Dawley, durante 14 días, aquellos animales para los cuales el sabor dulce de una dieta de yogur no era predictivo de calorías, consumieron significativamente más calorías totales, aumentaron más peso corporal y desarrollaron una mayor adiposidad identificado a través de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), en comparación con los miembros del grupo "predictivo" (75).

El estudio del corazón de San Antonio documentó un cambio de peso en hombres y mujeres durante un período de 7 a 8 años. Como parte de ese estudio, Fowler et al. informaron que, los participantes que tenían peso normal o sobrepeso al inicio del estudio,

el riesgo de aumento de peso y obesidad fue significativamente mayor en aquellos que consumieron bebidas endulzadas artificialmente en comparación con aquellos que no consumieron, es decir, consumir > 21 porciones de bebidas endulzadas artificialmente/ semana (vs. ninguno) se asoció con un riesgo casi duplicado de incidencia de sobrepeso/obesidad (OR= 1,93; valor p = 0,007) en 1.250 individuos de peso normal basal y un riesgo duplicado de obesidad (OR = 2,03, valor p: 0,0005) en 2.571 individuos con IMC basales <30 kg / m^2 (76).

Diabetes tipo 2 y Síndrome metabólico.

En el 2017 en una revisión sistemática y de metaanálisis realizada por Meghan B.et al. (77), en sus resultados encontraron los datos agrupados de los estudios de cohortes con un seguimiento de 4 a 24 años, mostraron un mayor riesgo de síndrome metabólico (RR= 1,31; IC 95%: 1,23 a 1,40; I^2 0%; 5 cohortes; 27.914 participantes) (78–82) y diabetes tipo 2 (RR=1,14; IC 95%: 1,05 a 1,25; I^2: 52%; 8 cohortes; 400.571 participantes) (78,83–89) para los cuartiles más altos versus más bajos de la ingesta de edulcorantes no nutritivos. Entre 4 cohortes que informaron estimaciones de efectos continuos, encontraron un riesgo relativo 3% mayor de diabetes tipo 2 por porción diaria adicional de edulcorante no nutritivo (RR=1,03, IC 95%: 1,01 a 1,05; I^2: 0%; 4 cohortes; 221.363 participantes) (84,86,88,90).

En específico, algunos estudios de cohorte como el de Fagherazzi G et al. y el de Koning L et al., el riesgo de diabetes tipo 2 fue más del doble para los participantes en el cuartil más alto de consumo de bebidas con edulcorante no nutritivos en comparación con los no consumidores (HR=2,21; IC 95%: 1,56-3,14 y HR= 1,94; IC 95%: 1,75-2,14; respectivamente) (87) (91). Los datos del Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS) también indicaron que el riesgo de diabetes tipo 2 aumentó en aquellos que consumían al menos una bebida con edulcorantes no nutritivos o bebida azucarada por día (86). Más recientemente, los datos de la Investigación Prospectiva Europea sobre el Cáncer y la Nutrición (EPIC) también han indicado que el riesgo de diabetes tipo 2 fue elevado en aquellos que consumen al menos una bebida con edulcorantes no nutritivos o bebida azucarada por día (90). Es importante destacar, que se observó una elevación pronunciada del riesgo de diabetes tipo 2 relacionada con un mayor consumo de bebidas con

edulcorantes no nutritivos en el estudio EPIC incluso en participantes que tenían un peso normal al inicio (90).

Enfermedades cardiovasculares.

En la misma revisión sistemática y de metaanálisis realizada por Meghan B. y Azada, entre los estudios de cohortes, se encontró que la ingesta alta de edulcorantes no nutritivos se asoció con un mayor riesgo de hipertensión durante 5 a 38 años de seguimiento (HR=1,13, IC 95%: 1,06 a 1,20; I^2: 64%; 5 cohortes; 232.630 participantes) (78-79,92) Además, la alta ingesta de edulcorante no nutritivo se asoció con mayor riesgo de accidente cerebrovascular (RR=1,14; IC 95%: 1,04 a 1,26; I^2: 0%; 2 cohortes; 128.176 participantes) (93) y eventos cardiovasculares (RR=1,32; IC 95%: 1,15 a 1,52; I^2: 0%; 2 cohortes; 62.178 participantes) (94,95), mientras que no hubo asociación significativa con enfermedad coronaria (RR= 0,98; IC 95%: 0,90 a 1,07; I^2: 0%; 2 cohortes; 131.403 participantes) (96,97).

Algunos estudios observacionales que destacan asociaciones entre el consumo de edulcorantes no nutritivos y riesgo de hipertensión y enfermedad cardiovascular, es el de Fung TT et al., en donde el riesgo de enfermedad coronaria fue significativamente elevado en las mujeres que consumieron más de dos bebidas con edulcorantes no nutritivos por día en modelos ajustados por edad o más de dos bebidas azucaradas por día en modelos totalmente ajustados (96). Del mismo modo, en el estudio de Koning et al. el riesgo de enfermedad coronaria fue significativamente elevado ante el consumo de bebidas con edulcorante no nutritivo y bebidas azucaradas, pero las comparaciones de magnitud de estos efectos se complican por las diferencias en la ingesta (97).

Ante la revisión previa que se ha llevado a cabo de la literatura científica disponible, actualmente existe evidencia que respalda los efectos metabólicos que tiene el consumo en exceso de azúcares libres sobre condiciones cardiometabólicas, los cuales dependen principalmente de la acción de las hormonas intestinales al promover la liberación de insulina y regular las respuestas metabólicas como la resistencia a la insulina, la inflamación subclínica del tejido adiposo, la acumulación de grasa hepática y las respuestas vasculares postprandiales. Además, estas mismas hormonas intestinales actúan sobre el cerebro, específicamente en el hipotálamo, el cual es el principal centro cerebral

que regula la ingesta de alimentos y el peso corporal.

Por otra parte, la evidencia científica disponible aún no es clara para determinar en qué medida los edulcorantes no nutritivos individualmente influyen en la respuesta de insulina en fase cefálica, la liberación de hormonas intestinales y el posterior metabolismo de carbohidratos; además, de las respuestas neuronales y la recompensa alimentaria, la composición y diversidad de la microbiota intestinal; y las respuestas apetitivas a largo plazo. Sin embargo, son muchos los estudios que se están realizando para buscar dilucidar los mecanismos propuestos sobre la acción de los edulcorantes no nutritivos en la salud cardiometabólica.

Por todo lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo principal aportar información relevante en un contexto nacional, para evidenciar la asociación que hay entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos en el patrón alimentario de las personas, y las distintas condiciones cardiometabólicas, para así respaldar y fortalecer las políticas públicas actualmente implementadas.

III. CONTEXTO DEL PROBLEMA DE ESTUDIO

En Chile existen pocos estudios que evalúen la asociación entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos con condiciones cardiometabólicas. La información que se encuentra disponible se basa en la Encuesta Nacional de Consumo de Alimentos del 2014 (21), estudios transversales como el de Essman M. et al. en el 2016 que evalúo la ingesta de bebidas azucaradas entre preescolares y adolescentes chilenos (98) y el estudio de V. Hamilton et al. en el 2013, cuyo objetivo fue determinar la ingesta diaria admisible de edulcorantes no nutritivos en adultos y niños de peso normal y obesos de tres niveles socioeconómicos, y un grupo de diabéticos de la Región Metropolitana (99). Solo existe un estudio multicéntrico transversal de Duran S. et al., cuyo objetivo fue determinar si el consumo de edulcorantes no nutritivos está relacionado con un mayor riesgo de sobrepeso u obesidad entre estudiantes universitarios en Chile, Panamá, Guatemala y Perú (100).

Actualmente, en Chile se desarrolla un estudio observacional prospectivo de base poblacional, la “Cohorte del Maule” (MAUCO), que busca analizar la historia natural de las enfermedades crónicas en la comunidad agrícola de Molina (40.000 habitantes), ubicada en la región del Maule, Chile. La población de Molina es de particular interés,

pues en las últimas décadas sus problemas nutricionales, cambiaron de la desnutrición al sobrepeso, presentando actualmente las mayores tasas nacionales de enfermedades cardiovasculares y de cáncer de estómago y de vesícula biliar. Entre los años 2009 y 2011, la tasa de pobreza por ingreso de Molina bajó desde un 24,1% al 13,5% en este periodo, donde la ciudad pasó desde condiciones de higiene básicas insuficientes a un saneamiento casi completo, es decir, cuenta con una planta de tratamiento de aguas servidas. De esta manera, los factores de riesgo típicos de países desarrollados y no desarrollados coexisten en Molina, generando un perfil único asociado con inflamación, estrés oxidativo y enfermedades crónicas (103).

Por lo tanto, los datos disponibles provenientes de esta cohorte permitirán estudiar el comportamiento de las principales condiciones cardiometabólicas que están asociadas al consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos en la población chilena, para disponer de evidencia y la generación de nuevos estudios y así fortalecer la toma de acciones en la regulación del consumo de estos productos alimentarios.

Al determinar la asociación del consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos con las condiciones cardiometabólicas, se podrá entregar antecedentes para la generación de nuevos estudios en este ámbito y aportar evidencia para el diseño de políticas públicas e intervenciones específicas para mejorar el estado nutricional de los chilenos.

Los resultados del estudio serán divulgados y estarán disponibles para ser utilizados por parte de los principales actores de la salud y centros de investigación del país.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS.

4.1 Pregunta de investigación.

¿Cuál es la asociación entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos, y condiciones cardiometabólicas seleccionadas en participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014?

4.2 Hipótesis o supuestos de investigación.

El consumo frecuente de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos aumenta la probabilidad de presentar condiciones cardiometabólicas, controlando el efecto de variables sociodemográficas y de estilos de vida, en participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO).

4.3 Objetivo general.

Determinar la asociación entre la ingesta de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos y la presencia de condiciones cardiometabólicas en participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO). Chile, 2014.

4.3.1 Objetivos específicos.

-Describir la frecuencia de consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos.

-Determinar la presencia de condiciones cardiometabólicas seleccionadas.

-Comparar la asociación del consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos y las condiciones cardiometabólicas seleccionadas entre los estratos de variables sociodemográficas y estilos de vida.

-Evaluar la asociación entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos y condiciones cardiometabólicas, controlando el efecto de covariables confundentes.

V. METODOLOGÍA

5.1 Planificación y propuesta económica

5.1.1 Flujograma

Etapas del proyecto de investigación desde su planificación, ejecución y hasta su etapa final de defensa.

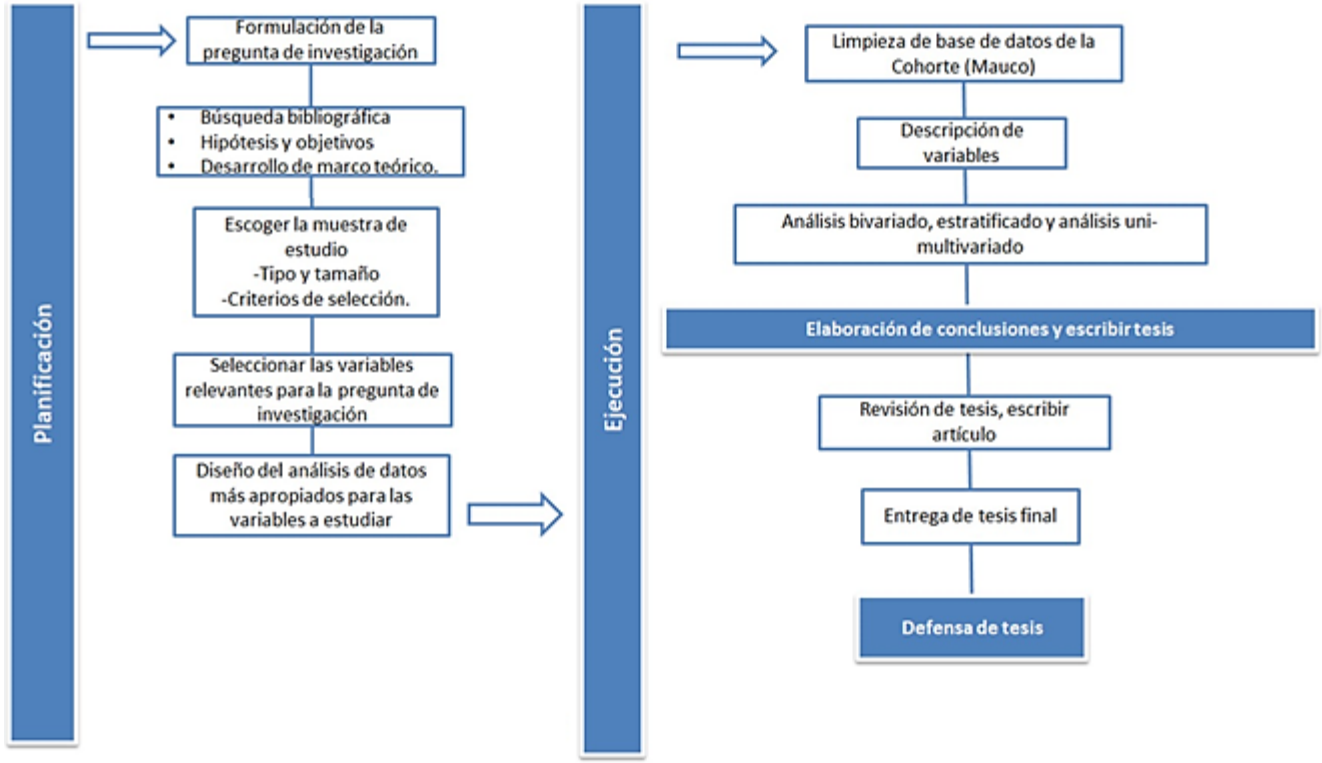


Figura 3. Flujograma de proyecto de investigación.

5.1.2 Plan de trabajo

Objetivos específicos	Etapa/Actividad	2018	2019										2020				
			3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5
-Describir la frecuencia de consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos. -Determinar la presencia de condiciones cardiometabólicas.	Plantear una pregunta de investigación, objetivos, hipótesis y diseño																
	Revisión bibliográfica																
	Desarrollo de marco teórico																
	Establecer los métodos de asociación que se utilizaran																
	Solicitud y aceptación de la Cohorte de Maule (MAUCO)																
	Solicitud y aceptación del comité de ética de investigación de ciencias de la salud. UC.																
-Comparar la asociación del consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos y las condiciones cardiometabólicas seleccionadas entre los estratos de variables sociodemográficas y estilos de vida. -Evaluar la asociación entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos, y condiciones cardiometabólicas ajustando por covariables confundentes.	Limpiar base de datos de información de la cohorte de Maule (MAUCO).																
	Descripción de variables de estudio																
	Calcular la asociación entre el consumo de azúcares libres y cada condición cardiometabólica.																
	Calcular modelos estadísticos entre el consumo de azúcares libres y/o endulzantes y las condiciones cardiometabólicas.																
	Análisis de resultados																
	Elaborar conclusiones																
	Escribir tesis																
	Entregar tesis final																
	Defensa de tesis																

5.1.3 Propuesta económica

Este proyecto no necesita financiamiento adicional para efectuar trabajo de campo o recolección de datos primarios.

5.2 Área de estudio

La investigación se ha realizado con datos disponible del estudio observacional prospectivo de base poblacional de la "Cohorte del Maule" (MAUCO), que busca analizar la historia natural de las enfermedades crónicas en la comunidad agrícola de Molina (40.000 habitantes), ubicada en la región del Maule, Chile. La población de Molina es de particular interés, pues en las últimas décadas sus problemas nutricionales, cambiaron de la desnutrición al sobrepeso, presentando actualmente las mayores tasas nacionales de enfermedades cardiovasculares y de cáncer de estómago y de vesícula biliar.

5.3 Diseño de la investigación

Esta investigación corresponde a un estudio observacional-analítico de corte transversal.

5.4 Población de estudio y selección de sujetos.

La muestra correspondió a 9.179 participantes entre hombres y mujeres de 38 a 74 años de edad de la Cohorte del Maule (MAUCO), quienes contaban con información basal de las variables consideradas en este estudio desde el año 2014 hasta septiembre del año 2019.

Los criterios de inclusión y exclusión corresponden a los mismos utilizados en el protocolo de MAUCO de enfermedades crónicas, Chile 2014-2024, los cuales se describen a continuación:

- Criterios de inclusión: todos los participantes entre 38 y 74 años de edad de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO) reclutados desde 2014 hasta septiembre 2019.

- Criterios de exclusión: Los individuos que no pudieron dar consentimiento informado autónomamente (por ejemplo, deterioro cognitivo, demencia) o que tienen una enfermedad terminal, fueron excluidos.

5.5 Procedimientos de obtención de datos.

Evaluación de la ingesta alimentaria.

Para los datos del consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos, estos fueron obtenidos de la sección F de alimentación del cuestionario basal MAUCO desde la pregunta F18 hasta la F20b (Ver Figura 4), en donde los participantes del estudio autocompletaron solo una vez un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria (FFQ) que evaluó la ingesta habitual de alimentos en los últimos 12 meses. El FFQ incluyó preguntas sobre la frecuencia de consumo habitual de dulces, golosinas o postres; bebidas gaseosas azucaradas (no ligth) o jugos azucarados, azúcar regular o de mesa y edulcorantes no nutritivitos de mesa. En esta sección de alimentación no se incluyó el consumo de edulcorantes no nutritivos agregados a productos procesados (por ejemplo, bebidas o jugos ligth, repostería etc..).

F18. ¿Cuántas veces al día consume dulces, golosinas o postres con azúcar? Se incluyen dulces, jalea normal, golosinas, chocolates, pasteles, tortas, queques, galletas azucaradas, etc.	◯ a. Ninguna ◯ b. Menos de una vez ◯ c. 1 a 2 veces ◯ d. Más de 2 veces ◯ e. NS/NR
F19. ¿Cuántas veces al dí-a consume bebidas gaseosas azucaradas (no light) o jugos azucarados?	◯ a. Ninguna ◯ b. Menos de una vez ◯ c. 1 a 2 veces ◯ d. Más de 2 veces ◯ e. NS/NR
F20a. ¿Cuántas cucharaditas (de té) de azúcar consume al día?	◯ a. Ninguna ◯ b. Menos de 4 cucharaditas ◯ c. 4 o más cucharaditas ◯ e. NS/NR
F20b. ¿Cuántas veces al dí-a consume endulzantes? Se incluye sacarina, aspartame, sucralosa, stevia, otro.	◯ a. Ninguna ◯ b. Menos de una vez ◯ c. 1 a 2 veces ◯ d. 3 a 4 veces ◯ e. Más de 5 veces ◯ f. NS/NR

[4]**Figura 4:** Sección F de alimentación del cuestionario basal MAUCO.

Condiciones cardiometabólicas.

Estos datos fueron obtenidos del cuestionario basal de MAUCO sobre salud y factores de riesgo validado para la población chilena completado por los participantes, el cual incluye una evaluación realizada por enfermeras y tecnólogos médicos sobre la condición física, mediciones de presión sanguínea y ritmo cardiaco, y pruebas cognitivas; además de los resultados basales físicos, estudios de imagen y pruebas de laboratorios derivados del módulo de salud MAUCO, localizado junto al hospital público de Molina donde completaron su evaluación basal. En la estación de salud MAUCO, los participantes en ayuno proporcionan muestras de orina, saliva y sangre. Los individuos también se sometieron a mediciones antropométricas, análisis de bio-impedancia, test de fuerza de agarre, electrocardiograma (ECG), ultrasonografía hepatobiliar y un examen oral (103).

Para la presentación de los resultados de este estudio se seleccionaron 5 condiciones cardiometabólicas: niveles plasmáticos de triglicéridos, obesidad, diabetes tipo 2, glicemia de ayuno, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Las condiciones cardiometabólicas fueron seleccionadas por su relevancia documentada en la revisión bibliográfica de esta tesis, y por disponibilidad de información en la Cohorte del Maule.

Variables sociodemográficas y de estilos de vida.

La información de la edad, sexo, nivel de educación, consumo de tabaco, nivel de actividad física y patrón alimentario, también fue obtenida de los datos del cuestionario basal de MAUCO sobre salud y factores de riesgo completado por los participantes.

5.6 Definición y operacionalización de las variables

Definición operacional de las variables

- **Variables de Exposición**
  - Azúcares libres: reporte de la frecuencia de consumo de dulces, golosinas o postres, bebidas azucaradas (no light) y jugos azucarados, y azúcar regular, en el último año.
  - Edulcorantes no nutritivos: reporte de la frecuencia del consumo de edulcorantes no nutritivos utilizados como sustituto de azúcar (de mesa), en el último año.
- **Variable Respuestas**

  Condiciones cardiometabólicas:
  - Mediciones biofisiológicas: Niveles plasmáticos de triglicéridos, glicemia de ayuno, obesidad según índice masa corporal (IMC) y síndrome metabólico según el criterio de la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) (101). Datos obtenidos de los resultados basales físicos, estudios de imagen y pruebas de laboratorios derivados del módulo de salud MAUCO.
  - Autoreporte: Diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, datos tomado de la sección B del cuestionario basal de MAUCO (incluye: como infarto agudo al miocardio, arritmia, insuficiencia cardiaca) por auto reporte.)
- **Covariables confundentes:** edad, sexo, nivel de educación, nivel de actividad física, Score de dieta mediterránea para medir el patrón dietético, consumo de tabaco.
- **Otras covariables de interés:** Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, presión arterial sistólica y diastólica, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, hipertensión arterial, consumo de alcohol.

Operacionalización de las variables: A continuación, se presenta la operacionalización de las variables utilizadas en este estudio.

	Variables relevantes	**Variables en estudio**	**Operacionalización**	
			Continuas	**Categóricas**
Variable de exposición	**Consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos**	Dulces, golosinas o postres.		Ninguna ≤ 1 vez/día ≥2 veces/día
		Bebidas azucaradas o jugos azucarados		Ninguna ≤ 1 vez/día ≥2 veces/día
		Azúcar regular		Ninguna < 4 cdtas/día ≥ 4 cdtas/día
		Edulcorantes no nutritivos		Ninguna o ≤1 vez/día 2 a 4 veces/día ≥ 5 veces/día

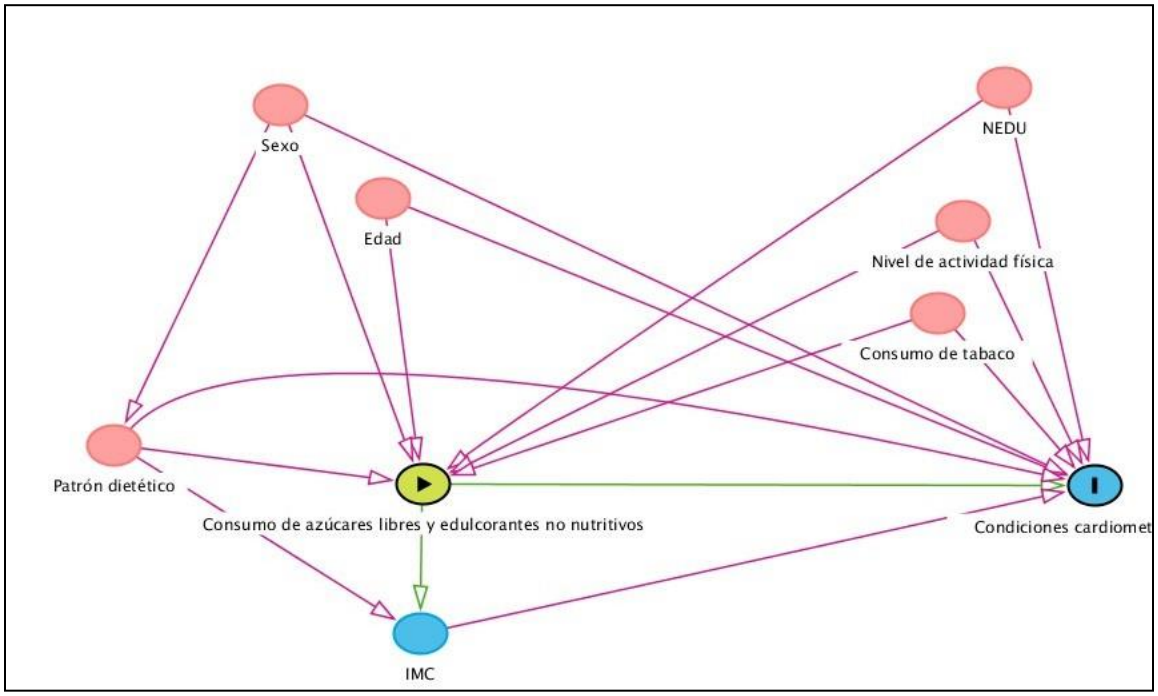
Variable Respuesta	**Condiciones cardiometabólicas**			
		Triglicéridos		<200 mg/dL ≥200 mg/dL
		Glicemia de ayuno sin autoreporte de Diabetes tipo 2.		<126 mg/dL ≥126 mg/dL
		Diabetes tipo 2 (por autoreporte) con glicemia de ayuno alterada (≥126 mg/dL).		Si/No
		Diabetes tipo 2 (por autoreporte)con glicemia de ayuno controlada (<126 mg/dL).		Si/No
		Enfermedad cardiovascular (incluye: como infarto agudo al miocardio, arritmia, insuficiencia cardiaca) por autoreporte.		Si/No
		Síndrome Metabólico: definida por los criterios National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) (101).		Si/No
		Obesidad según IMC	Kg/m^2	No obeso (< 30 Kg/m^2) Obeso (≥ 30 Kg/m^2)
Covariables	**Confundentes y otras variables de interés.**	Edad	Años	35-44 45-54 55-64 65-74

		Sexo		Femenino Masculino
		Nivel de actividad física: variable derivada de la pregunta: Sección C (C24) del cuestionario basal de MAUCO ¿En el último mes practicó deporte o realizó actividad física fuera de su horario de trabajo?		No menos de 4/mes 1 a 2 p/semana 3 o más p/semana
		Patrón alimentario: (Score de Dieta Mediterránea). Este instrumento evalúa la frecuencia de consumo de 14 grupos de alimentos obtenido de la sección F del cuestionario basal de MAUCO (102). La cantidad consumida de cada grupo de alimentos determina valores de 0, 0,5 y 1 punto, según la recomendación derivada de una dieta mediterránea. La sumatoria de los valores de cada grupo alimentario genera un puntaje total, que puede variar un puntaje entre 9 y 14 puntos. Se considera como una dieta con alta adherencia a alimentación de tipo mediterráneo (saludable), entre 5 a 8,5 como una dieta con adherencia moderada a alimentación mediterránea (regular) y menos de 5 puntos se define como una dieta con baja adherencia a esta dieta (deficiente) (102).		Deficientes Regular Saludable
		Nivel de educación: básico: <8 años, medio: entre 8 y 12 años y avanzado: más de 12 años.		Básico, Medio Avanzado.

		Consumo de tabaco: Variable derivada de la sección C (hábitos: C10-C11) del cuestionario basal de MAUCO, basado en el módulo de tabaco de ENS 2009-2010.		No fumador Fumador actual Exfumador
		Colesterol Total	mg/dL	<240 mg/dL ≥240 mg/dL
		Colesterol LDL	mg/dL	<160 mg/dL ≥160 mg/dL
		Colesterol HDL	mg/dL	Hombres <40 mg/dL ≥40mg/dL Mujeres <50 mg/dL ≥50 mg/dL
		Presión arterial sistólica y diastólica	mmHg	No aplica
		Hipertensión arterial por autoreporte		Si/No

		Circunferencia de cintura	cm	Hombres <102 cm ≥102 cm Mujeres < 88 cm ≥ 88 cm
		Porcentaje de grasa corporal (medido por bioimpedancia bioeléctrica) (103).	%	Obesidad: Hombres ≥25% Mujeres≥35%
		Consumo de alcohol: gramos de alcohol promedio por semana estimados según la frecuencia reportada por el participante y estandarizado en 200cc (incluye cerveza, destilados y vinos). Sección C (hábitos: C1-C4) del cuestionario basal de MAUCO, basado en el módulo sobre consumo del alcohol de ENS 2009-2010.	gramos	Hombres ≥30g/semana Mujeres ≥20g/ semana

5.7 Grafo causal



5

Figura 5: Grafo Causal. El grafo muestra la asociación entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos, además de las covariables confundentes en esta asociación, es decir, están asociadas tanto con el evento como con la exposición. Cabe destacar el IMC, que es una variable intermedia en la asociación entre el patrón dietético y las condiciones cardiometabólicas estudiadas.

5.8 Planificación de la investigación

Técnicas y procedimientos

a. Fuentes de datos

Se utilizó una fuente de datos secundarios provenientes de la Cohorte del Maule (MAUCO). La base de datos analizada en este estudio corresponde a la información basal de los participantes que ingresaron al estudio MAUCO desde diciembre del año 2014 hasta septiembre de 2019, cuyos datos contienen las variables de interés para este análisis.

b. Validación, procesamiento, control de calidad de los datos.

Lo datos provienen de una base desarrollada con fines de investigación, la cual refleja el trabajo y la organización de un equipo de epidemiólogos, enfermeras, tecnólogos médicos, técnicos paramédicos y equipo administrativo. Destaca que el trabajo de campo de MAUCO es realizado por personal altamente capacitado para realización de encuestas y examen de los participantes con procedimientos estandarizados, así como para la toma de muestras biológicas, su procedimiento, almacenamiento e ingreso de datos a la base. Otro punto importante a destacar es que esta cohorte cuenta con un equipo de epidemiólogos y un sistema de validación y administración de la base de datos, en base al protocolo del estudio que ha sido publicado previamente (103).

El Sistema de información MAUCO asegura el flujo de datos en forma segura, completa y precisa, incluyendo la toma e ingreso de datos y generación de base de datos. La obtención de datos es supervisada por el coordinador de campo, la cual es realizada por técnicos de enfermería de nivel superior usando cuestionarios impresos. El ingreso de datos, es supervisado por el administrador de la base de datos, esto se realiza localmente usando dos servicios para ingreso de datos y flujo de datos: REDCap™ (Research Electronic Data Capture) y Process-Maker®. REDCap™ es una aplicación segura en línea diseñada para permitir la captura de datos en estudios de investigación, mientras que ProcessMaker® es el sistema de manejo del estudio que facilita los procesos y

procedimientos. El sistema de manejo de base de datos MySQL es usado para conectar los servidores en línea con doble respaldo (Nube y local) (103).

Cabe destacar que esta base de datos cuenta con un sistema control de datos faltantes, incompletos, inconsistente o no estandarizados y un diccionario o libro de códigos, lo cual está totalmente respaldado por lo mencionado anteriormente.

En lo que respecta al manejo y solicitud de análisis de los datos para este estudio, el mismo estuvo asistido por un estadístico de la Cohorte de MAUCO, el Sr. Vicente Cid Ossandon, quien recibía las directrices correspondientes para responder a los objetivos del presente estudio, también es importante mencionar que contó con la supervisión del administrador de la base de datos de MAUCO el Sr. Fabio Paredes.

Una vez iniciado el proceso de análisis preliminar a través del software R versión 3.5.1 con una muestra inicial de 9.186 observaciones, esta se redujo a 9.179 al detectarse 7 observaciones con valores inconsistente en base a la variable IMC (Kg/m^2), por lo cual el porcentaje de datos perdidos no superó el 1%.

A partir de esta muestra final de 9.179 observaciones, se continuó los análisis estadísticos. Cabe mencionar que en su totalidad se trabajó con variables construidas por la cohorte, bajo sus propios criterios, sin embargo, algunas fueron modificadas para el desarrollo de este estudio.

c. Consideraciones éticas

La investigación se basa en el marco de las actividades académicas del Magíster en Epidemiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC).

Si bien es cierto este estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico CEC-MEDUC, PUC (ver anexo 1), el mismo guarda los criterios que inicialmente se presentaron en la Cohorte del MAUCO, los cuales fueron aprobados por los Comités de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile (N°14-141) y del Servicio Regional del Maule del Ministerio de Salud de Chile.

Los datos fueron obtenidos de forma voluntaria y bajo consentimiento informado dado por la cohorte, por lo que se respetó el principio de autonomía por parte de los participantes. La base de datos se usó de forma anonimizada, resguardando la confidencialidad de los participantes. Para cumplir con el principio de beneficencia, se informará de las conclusiones o resultados de este estudio, si los mismos logran traducirse en medidas de salud pública en beneficio de la comunidad. En cuanto a la no maleficencia, en este estudio los beneficios superan a los riesgos, tanto para los individuos como para la población. Por último, se respetará el trato por igual de los datos de los participantes garantizando el principio de justicia.

d. Conflictos de interés

El tesista y sus profesoras guía declaran no tener conflictos de interés.

5.9 Análisis de los datos

El análisis de los datos se ha llevado a cabo en función de los objetivos, guiado por la pregunta de investigación y la hipótesis del estudio. En primer lugar, se procedió al análisis descriptivo de las variables y después se analizó la asociación entre las variables de exposición y la variable respuesta para probar la hipótesis.

Análisis descriptivo

En este primer análisis se describen las características sociodemográficas, clínicas biofisiológicas y de estilos de vida o hábitos, según sexo. Para las variables categóricas se calculó los porcentajes, además se compararon los porcentajes bajo el test estadístico Chi-cuadrado de Pearson, reportándose su valor p; mientras que para las variables numéricas se calculó las medidas de tendencias centrales y de dispersión, es decir, se reportó medias, desviación estándar y rango, además las diferencias entre medias se testearon bajo el test estadístico t de Student reportándose el valor p para variables continuas. El análisis descriptivo permitió responder a los 2 primeros objetivos específicos de la investigación.

Análisis de asociación entre variables

El análisis de asociación se inició con la comparación de proporciones entre las distintas frecuencias de consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos y la presencia del outcome o condición cardiometabólica, todo ello para identificar diferencias entre los distintos niveles de consumo y así dar respuesta al objetivo general. La presencia, el sentido y el grado de asociación entre las variables de exposición y de respuestas se determinaron mediante el cálculo de: Odds ratios (OR) o razón de chances y/o diferencia de proporciones (%).

Para comprobar la existencia de la asociación entre las variables de exposición y de respuestas se utilizó el test estadístico Chi-cuadrado de Pearson, los cuales se utilizaron para comparar las proporciones entre estas variables categóricas. La significación estadística se fijó con un valor de $p < 0,05$.

Se realizó un análisis estratificado para verificar el comportamiento de las asociaciones entre las variables principales en cada uno de los estratos de las variables que se consideraron sospechosas de confusión, es decir, para la variable edad, sexo, nivel de educación, nivel de actividad física, patrón alimentario y consumo de tabaco, para ello se calcularon OR e intervalos de confianza de 95%, el cual permitió responder al tercer objetivo específico del estudio. Posteriormente, se procedió al análisis multivariado con regresión logística para controlar las variables de confusión. Se calcularon Odds Ratio (OR) crudos y ajustados e intervalo de confianza de 95%. Este último análisis permitió responder al cuarto objetivo específico del estudio.

VI. RESULTADOS.

La muestra total para este estudio fue de 9.179 observaciones, de acuerdo a las características sociodemográficas, el 55,6 % de los participantes estuvo constituida por mujeres con edad promedio de 53,12 ±9,69 años. A diferencia de los hombres, se observó que las mujeres se encontraban en el grupo de edad de 45-54 años (34,28% versus 31,47%, valor p: 0,004) y tenían un menor promedio de años de escolaridad (8,81 ±4,11 versus 9,06 ±4,06, valor p: 0,0005) (Ver Tabla 6.1.a).

En cuanto a las características de estilos de vida o hábitos de los participantes, se observó que las mujeres en comparación con los hombres eran más sedentarias (84,95% versus 79,36%, valor p: <0,0001), tenían un patrón dietético más saludable (2,14% versus 0,86%, valor p: <0,0001), eran menos fumadoras (48,50% versus 34,52%, valor p: <0,0001), tenían una menor proporción de consumo riesgoso de alcohol (9,8% versus 30,40%, valor p: <0,0001), consumían menos bebidas azucaradas (≥ 2 veces/día: 30,21% versus 43,55%, valor p: <0,0001), menos azúcar regular (≥ 4 cdtas/día: 33,12% versus 44,55%, valor p: <0,0001) y tenían un mayor consumo de edulcorantes no nutritivos (≥ 5 veces/día: 14,51% versus 9,29%, valor p: <0,0001) (Ver Tabla 6.1.b).

Por último, de acuerdo con las características clínicas y biofisiológicas las mujeres en comparación con los hombres tenían mayor prevalencia de alteraciones del colesterol total (14,17% versus 12,93%, valor p: 0,01), colesterol LDL (10,90% versus 9,35%, valor p: 0,026), obesidad según IMC (42,70% versus 36,49%, valor p: <0,0001), mayor circunferencia de cintura (80,47% versus 45,90%, valor p: <0,0001), mayor porcentaje de masa grasa (87,21% versus 65,95%, valor p: <0,0001), mayor prevalencia de hipertensión arterial (31,89% versus 25,18%, valor p: <0,0001) y mayor prevalencia de síndrome metabólico (58,62% versus 41,38%, valor p: <0,0001) (Ver Tabla 6.1c).

Tabla 6.1.a Características sociodemográficas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014.[1]

Características	Total: n=9.179 (100%) % / μ (DS)(R)	Mujeres: n=5.102 (55,6%) % / μ (DS)(R)	Hombres: n=4.077 (44,4%) % / μ (DS)(R)	Valor p
Edad (años)	53,43 (9,77) (34-77)	53,12 (9,69) (36-75)	53,80 (9,86) (34-77)	0,001
Grupo de edad				
34-44 años	22,48%	22,8%	22,03%	0,004
45-54 años	33,03%	34,28%	31,47%	
55-64 años	28,04%	27,24%	29,04%	
65-74 años	16,45%	15,64%	17,47%	
Años de Escolaridad	8,91 (4,11) (0-26)	8,81 (4,11) (0-26)	9,06 (4,06) (0- 24)	0,0005
Nivel de Educación				
Básico	49,21%	49,32%	49,06%	0,3494
Medio	38,78%	39,20%	38,36%	
Avanzado	12,01%	11,59%	12,57%	

n: número de observación o frecuencia absoluta; **%**: porcentaje o frecuencia relativa. **μ**: medias; **DS**: desviación estándar y **R**: rango. El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para los test estadísticos prueba t de student y Chi-cuadrado de Pearson, según correspondan.

Tabla 6.1.b Características de los hábitos o estilo de vida de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014.[2]

Características	Total: n =9.179 (100%) %	Mujeres: n=5.102 (55,6%) %	Hombres: n=4.077 (44,4%) %	Valor p
Nivel de actividad física				
No	82,47%	84,95%	79,36%	<0,0001
menos de 4/mes	2,26%	1,20%	3,36%	
1 a 2 p/semana	7,79%	6,26%	9,71%	
3 o más p/semana	7,58%	7,59%	7,56%	
Patrón alimentario				
Deficiente	47,13%	40,88%	54,86%	<0,0001
Regular	51,30%	56,97%	44,28%	
Saludable	1,57%	2,14%	0,86%	
Consumo de tabaco				
No fumador	42,29%	48,50%	34,52%	<0,0001
Actual	32,58%	30,85%	34,75%	
Exfumador	25,13%	20,65%	30,72%	
Consumo riesgoso de alcohol				
H≥30g/semana M≥20g/semana	18,97%	9,86%	30,40%	<0,0001

n: número de observación o frecuencia absoluta; **%**: porcentaje o frecuencia relativa. El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para test Chi-cuadrado de Pearson.

Continuación de Tabla 6.1.b Características de los hábitos o estilo de vida de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014.

Características	Total: n =9.179 (100%)	Mujeres: n=5.102 (55,6%)	Hombres: n=4.077 (44,4%)	Valor p
	%	%	%	
Dulces, golosinas o postres				
Ninguna	22,91%	20,81%	25,55%	<0,0001
≤ 1 vez/día	52,99%	54,12%	51,57%	
≥ 2 veces/día	24,10%	25,08%	22,89%	
Bebidas azucaradas				
Ninguna	27,05%	33,65%	18,88%	<0,0001
≤ 1 vez/día	36,78%	36,14%	37,57%	
≥ 2 veces/día	36,17%	30,21**%**	43,55%	
Azúcar regular				
Ninguna	36,99%	43,24%	29,28%	<0,0001
<4 cdtas/día	24,77%	23,64%	26,17%	
≥ 4 cdtas/día	38,24%	33,12%	44,55%	
Edulcorantes no nutritivos				
Ninguna	59,14%	53,13%	66,67%	<0,0001
2 a 4 veces/día	28,67%	32,37%	24,04%	
≥ 5 veces/día	12,2%	14,51%	9,29%	

n: número de observación o frecuencia absoluta; **%**: porcentaje o frecuencia relativa. El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para test Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 6.1.c Características clínicas y biofisiológicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014.[3]

Características	Total: n=9.179 (100%) % / μ (DS)(R)	Mujeres: n=5.102 (55,6%) % / μ (DS)(R)	Hombres: n=4.077 (44,4%) % / μ (DS)(R)	Valor p
Colesterol total	195,59 (40,14) (30,00-488,10)	196,60 (39,78) (74,30-407,00)	194,31 (40,57) (30,00-488,10)	0,01
≥ 240 mg/dL	13,62%	14,17%	12,93%	0,1
LDL	116,94 (33,34) (15,40-266,00)	117,65 (33,47) (15,4-264,12)	116,03 (33,14) (27,50-266,00)	0,026
≥ 160 mg/dL	10,22%	10,90%	9,35%	0,021
HDL	46,35 (11,63) (12,40-120,30)	48,54 (11,77) (12,40-120,30)	43,59 (10,84) (16,0-119,50)	<0,0001
Hombres <40mg/dL Mujeres <50 mg/dL	49,18%	40,86%	59,70%	<0,0001
Triglicéridos	165,86 (118,21) (3,01;3008,10)	154,25 (101,13) (3,01;2792,10)	154,25 (101,13) (3,01;2792,10)	<0,0001
≥ 200 mg/dL	25,06%	21,10%	30,07%	<0,0001
Presión sistólica (mmHg)	132,8 (20,23) (67,33-236,33)	129,22 (19,76) (67,33-236,33)	137,27 (19,92) (78,00-234,50)	<0,0001
Presión diastólica (mmHg)	77,19 (11,55) (38,33-357,00)	75,26 (11,35) (38,33-357,00)	79,6 (11,35) (40,67-129,00)	<0,0001
Glicemia de ayuno	102,91 (35,53) (60,00-416,3)	101,09 (35,24) (60,10-411,40)	101,09 (35,24) (60,10-411,40)	<0,0001
≥126 mg/dL	8,74%	7,81%	9,91%	0,001

n: número de observación o frecuencia absoluta; **%**: porcentaje o frecuencia relativa. **μ**: medias; **DS**: desviación estándar y **R**: rango. El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para los test estadísticos prueba t de student y Chi-cuadrado de Pearson, según correspondan.

Continuación de Tabla 6.1.c Características clínicas y biofisiológicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según sexo, Chile, 2014.

Características	Total: n=9.179 (100%) % / μ (DS)(R)	Mujeres: n=5.102 (55,6%) % / μ (DS)(R)	Hombres: n=4.077 (44,4%) % / μ (DS)(R)	Valor p
IMC	29,46 (4,79) (15,97-54,59)	29,83 (5,18) (16,29-54,59)	29,00 (4,21) (16,29-54,59)	<0,0001
≥30 kg/m^2	39,96%	42,70%	36,49%	<0,0001
Circunferencia de cintura	98,84 (11,05) (16,60-150,00)	96,99 (11,43) (58,00-150,00)	101,17 (10,07) (16,60-149,20)	<0,0001
Hombres ≥ 102cm Mujeres ≥88cm	65,16%	80,47%	45,90%	<0,0001
Porcentaje de masa grasa	34,97 (8,88) (3,60-71,00)	40,96 (5,70) (4,00-60,10)	27,22 (5,68) (3,60-71,00)	<0,0001
Obesidad según % de masa grasa Hombres ≥25% Mujeres ≥35%	77,91%	87,21%	65,91%	<0,0001
Diabetes tipo 2*				
Si	15,62%	15,89%	15,27%	0,4452
Hipertensión				
Si	28,91%	31,89%	25,18%	<0,0001
Enfermedad Cardiovascular				
Si	7,85%	7,57%	8,17%	0,3782
Síndrome metabólico				
Si	48,23%	58,62%	41,38%	<0,0001

n: número de observación o frecuencia absoluta; **%**: porcentaje o frecuencia relativa. **μ**: medias; **DS**: desviación estándar y **R**: rango. El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para los test estadísticos prueba t de student y Chi-cuadrado de Pearson, según correspondan. *Diabetes tipo 2 por autoreporte y glicemia de ayuno alterada.

De acuerdo a la prevalencia de condiciones cardiometabólicas en la muestra total, se observó una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 con glicemia de ayuno controlada en los participantes que reportaron no consumir dulces, golosinas o postres comparados con aquellos que reportaron un consumo de ≥ 2 veces/día. (9,39% versus 5,57%, valor p: <0,0001), Asimismo, se observó que los participantes que reportaron consumir dulces, golosinas o postres ≤ 1 vez/día presentaron una mayor prevalencia de síndrome metabólico comparados con aquellos que reportaron un consumo de ≥ 2 veces/día (49,13% versus 45,78%, valor p: 0,0402). Sin embargo, para las demás condiciones cardiometabólicas no hubo diferencias significativas entre niveles de consumo (Ver Tabla 6.2.a).

En cuanto a la frecuencia de consumo de bebidas azucaradas o jugos azucarados, se observó que los participantes que reportaron consumir bebidas azucaradas o jugos ≥ 2 veces/día presentaron una mayor prevalencia de glicemia de ayuno alterada (3,63% versus 1,96%, valor p: 0,003) y de obesidad según IMC (41,69% versus 37,22%, valor p: 0,0032) comparados con aquellos que reportaron un consumo menor de estos productos. Sin embargo, se observó que los participantes que reportaron no consumir bebidas azucaradas presentaron una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada (87,45% versus 57,77%, valor p: <0,0001) y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada (11,80% versus 5,17%, valor p:
<0,0001) comparados con aquellos que reportaron un consumo ≥ 2 veces/día de estos productos. (Ver Tabla 6.2.b).

Para la frecuencia de consumo de azúcar regular, se observó que los participantes que reportaron no consumir azúcar regular hay una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada (88,15% versus 44,27%, valor p: <0,0001), diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada (16,07% versus 1,99%, valor p: <0,0001), enfermedad cardiovascular (8,91% versus 6,33%, valor p: 0,0020), síndrome metabólico (52,26% versus 45,09%, valor p: <0,0001) y obesidad según IMC (45,68% versus 35,96%, valor p: 0,0001) comparados con aquellos que reportaron un consumo ≥ 4 cdtas/día de este producto (Ver Tabla 6.2.c).

Por último, para la frecuencia de consumo de edulcorantes no nutritivos, se observó que los participantes que reportaron consumir 2 a 4 veces/día de edulcorantes no nutritivos presentaron una mayor prevalencia de triglicéridos alterados (26,04% versus 24,97%, valor p: <0,0001), diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada (14,79% versus 3,77%, valor p: <0,0001) y síndrome metabólico (53,32% versus 45,01%, valor p: 0,0001) comparado con aquellos que reportaron no consumir estos productos; mientras que los participantes que reportaron consumir edulcorantes no nutritivos ≥ 5 veces/día presentaron una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada (88,15% versus 51,53%, valor p: <0,0001), enfermedad cardiovascular (10,24% versus 6,75%, valor p: 0,0002) y obesidad según IMC (47,08% versus 35,56%, valor p: <0,0001) comparado con aquellos que reportaron no consumir estos productos (Ver Tabla 6.2.d).

Tabla 6.2.a Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de dulces, golosinas o postres, Chile, 2014.[4]

Características	Postres, golosinas			
	Ninguna	≤ 1 vez/día	≥ 2 veces/día	Valor p
Triglicéridos				
≥ 200 mg/dL	25,90%	25,09%	23,86%	0,3213
Glicemia de ayuno alterada				
≥ 126 mg/dL	3,14%	2,54%	2,77%	0,508
DT2 con Glic. de ayuno alterada				
Si | ≥ 126 mg/dL	78,05%	75,075	69,66%	0,202
DT2 con Glic. de ayuno controlada				
Si	9,39%	8,24%	5,57%	<0,0001
Enfermedad Cardiovascular				
Si	8,86%	7,21%	7,75%	0,1073
Síndrome Metabólico				
Si	48,51%	49,13%	45,78%	0,0402
Obesidad (IMC)				
≥30 Kg/m^2	39,04%	40,11%	40,70%	0,5497

El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para el test Chi-cuadrado de Pearson.
DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte.

Tabla 6.2.b Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de bebidas azucaradas, Chile, 2014.[5]

Características	Bebidas Azucaradas			
	Ninguna	**≤ 1 vez/día**	**≥ 2 veces/día**	**Valor p**
Triglicéridos				
≥ 200 mg/dL	21,25%	25,97%	27,13%	0,0567
Glicemia de ayuno alterada				
≥ 126 mg/dL	1,96%	2,46%	3,63%	0,003
DT2 con Glic. de ayuno alterada				
Si | ≥ 126 mg/dL	87,45%	74,90%	57,77%	<0,0001
DT2 con Glic. de ayuno controlada				
Si	11,80%	7,21%	5,17%	<0,0001
Enfermedad Cardiovascular				
Si	8,63%	7,67%	6,94%	0,1094
Síndrome Metabólico				
Si	47,07%	49,00%	47,97%	0,3613
Obesidad (IMC)				
≥30 kg/m^2	37,22%	40,43%	41,69%	0,0032

El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para el test Chi-cuadrado de Pearson.
DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte.

Tabla 6.2.c Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de azúcar regular, Chile, 2014.[6]

Características	Azúcar regular			
	Ninguna	≤ 4 cdtas/día	> 4 cdtas/día	Valor p
Triglicéridos				
≥ 200 mg/Dl	24,27%	25,19%	25,51%	0,5007
Glicemia de ayuno alterada				
≥ 126 mg/dL	2,49%	3,11%	2,72%	0,503
DT2 con Glic. de ayuno alterada				
Si | ≥ 126 mg/dL	88,15%	56,56%	44,27%	<0,0001
DT2 con Glic. de ayuno controlada				
Si	16,07%	4,57%	1,99%	<0,0001
Enfermedad Cardiovascular				
Si	8,91%	7,52%	6,33%	0,0020
Síndrome Metabólico				
Si	52,26%	46,10%	45,09%	<0,0001
Obesidad (IMC)				
≥30	45,68%	36,72%	35,96%	<0,0001

El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para el test Chi-cuadrado de Pearson.
DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte.

Tabla 6.2.d Prevalencia de las condiciones cardiometabólicas de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), según frecuencia de consumo de edulcorantes no nutritivos, Chile, 2014.[7]

Características	Edulcorantes no nutritivos			
	Ninguna o ≤ 1 vez/día	2-4 veces/día	≥ 5 veces/día	Valor p
Triglicéridos				
≥ 200 mg/dL	24,97%	26,04%	22,85%	<0,0001
Glicemia de ayuno alterada				
≥ 126 mg/dL	2,80%	3,12%	2,34%	0,578
DT2 con Glic. de ayuno alterada				
Si | ≥ 126 mg/dL	51,53%	85,20%	88,15%%	<0,0001
DT2 con Glic. de ayuno controlada				
Si	3,77%	14,79%	13,70%	<0,0001
Enfermedad Cardiovascular				
Si	6,75%	8,95%	10,24%	0,0002
Síndrome Metabólico				
Si	45,01%	53,32%	51,69%	<0,0001
Obesidad (IMC)				
≥30	35,56%	46,94%	47,08%	<0,0001

El **valor p** corresponde a un nivel de significancia de <0,05 para el test Chi-cuadrado de Pearson.
DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte.

Análisis estratificado

Se observó que para la asociación entre glicemia de ayuno alterada y bebidas azucaradas, existe mayor chance de presentar glicemia de ayuno alterada en personas que tienen un consumo ≥ 2 veces/día de bebidas azucaradas, pertenecen al estrato de edad de 45-54 años (OR= 2,56; IC 95%: 1,22-5,34), tienen un nivel de educación medio (OR= 2,76; IC 95%: 1,32-5,78), son de sexo femenino (OR= 2,51; IC 95%: 1,33-4,74), son personas más sedentarias (OR= 2,10; IC 95%: 1,33-3,31), tienen un patrón alimentario regular (OR= 2,07; IC 95%: 1,03-3,18) y no son fumadores (OR= 2,12; IC 95%: 1,12-4,03).

Por otra parte, se observó que para la asociación entre obesidad y bebidas azucaradas existe mayor chance de presentar obesidad en personas que tienen un consumo ≥ 2 veces/día de bebidas azucaradas, pertenecen al estrato de edad de 35-44 años (OR= 1,34; IC 95%: 1,05-1,71), tienen un nivel de educación avanzado (OR= 2,08; IC 95%: 1,51-2,86), son de sexo femenino (OR= 1,41; IC 95%: 1,22-1,63), son personas más sedentarias (OR= 1,18; IC 95%: 1,04-1,33), tienen un patrón alimentario regular (OR= 1,26; IC 95%: 1,07-1,47) y no son fumadores (OR=1,37; IC 95%: 1,16-1,63).

Además, se observó que para la asociación entre obesidad y edulcorantes no nutritivos existe mayor chance de presentar obesidad en personas que tiene un consumo ≥ 5 veces/día de edulcorantes no nutritivos, pertenecen al estrato de edad de 65-74 años (OR= 1,85; IC 95%: 1,34-2,55), tienen un nivel de educación avanzado (OR= 1,88; IC 95%: 1,52-2,34), son de sexo masculino (OR= 1,76; IC 95%: 1,40-2,21), son personas más sedentarias (OR= 1,67; IC 95%: 1,43-1,95), tienen un patrón alimentario deficiente (OR= 2,19; IC 95%: 1,73-2,76) y son fumadores (OR=1,81; IC 95%: 1,16-1,63) (para ver estos y demás resultados del análisis estratificado, ver Anexo 3).

Análisis multivariable

Con respecto a las asociaciones en los modelos multivariables, en primer lugar, se observó una asociación negativa estadísticamente significativa entre el consumo de ≥ 2 veces/día de dulces, golosinas o postres y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada (OR=0,63; IC 95%: 0,47-0,85) ajustados por variables sociodemográficas y de

estilos de vida o hábitos (Ver Tabla 6.3.a). Por otra parte, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre el consumo de ≥ 2 veces/día de bebidas azucaradas y triglicéridos elevados (OR=1,17; IC 95%: 1,01-1,36), obesidad (OR= 1,24; IC 95%:1,10-1,41) y síndrome metabólico (OR= 1,20; IC 95%: 1,06-1,36),

ajustado por variables sociodemográficas y de estilos de vida o hábitos; mientras que se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre el consumo de ≥ 2 veces/día de bebidas azucaradas y glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2, solo al ajustar por variables sociodemográficas (OR= 1,55; IC 95%:1,01-2,40) (Ver Tabla 6.3.b). Por otro lado, se observó asociación negativa estadísticamente significativa entre el consumo de ≥ 2 veces/día de bebidas azucaradas y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada (OR= 0,21; IC 95%: 0,12-0,36) y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada (OR= 0,63; IC 95%: 0,49-0,83), ajustado por variables sociodemográficas y de estilos de vida o hábitos (Ver Tabla 6.3.b). Para el consumo de azúcar regular, se observó asociación negativa estadísticamente significativa entre el consumo de ≥ 4 cdtas/día y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada (OR= 0,09; IC 95%: 0,06-0,16), diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada (OR= 0,11; IC 95%: 0,08-0,16), enfermedad cardiovascular (OR= 0,74; IC 95%: 0,59-0,93), obesidad según IMC (OR= 0,63; IC 95%: 0,57-0,71) y síndrome metabólico (OR= 0,76; IC 95%: 0,68-0,85), ajustado por variables sociodemográficas y de estilos de vida o hábitos (Ver Tabla 6.3.c).

Por último, se observa una asociación positiva estadísticamente significativa entre el consumo de ≥ 5 veces/día de edulcorantes no nutritivos y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada (OR= 7,66; IC 95%: 3,91-15,00), diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada (OR= 3,86; IC 95%: 2,89-5,17), enfermedad cardiovascular (OR= 1,43; IC 95%: 1,07-1,90), obesidad según IMC (OR= 1,64; IC 95%: 1,41-1,91) y síndrome metabólico (OR= 1,26; IC 95%: 1,08-1,47), ajustado por variables sociodemográficas y de estilos de vida o hábitos (Ver Tabla 6.3.d).

Tabla 6.3.a Asociación entre el consumo de golosinas, dulces o postres y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.[8]

Características	Postres, golosinas otros						
	Ninguna	≤ 1 vez/día			≥ 2 veces/día		
	Referencia	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)
Triglicéridos	1,0	0,95 (0,84-1,08)	1,00 (0,88-1,13)	1,02 (0,90-1,17)	0,90 (0,78-1,04)	0,95 (0,82-1,10)	0,97 (0,82-1,13)
Glicemia de ayuno alterada	1,0	0,81 (0,56-1,16)	0,85 (0,58-1,23)	0,83 (0,57-1,22)	0,90 (0,59-1,37)	1,01 (0,66-1,55)	1,00 (0,64-1,55)
DT2 con Glic. en ayuno alterada	1,0	0,85 (0,56-1,28)	0,74 (0,48-1,16)	0,81 (0,51-1,27)	0,65 (0,40-1,05)	0,64 (0,38-1,08)	0,69 (0,40-1,18)
DT2 con Glic. en ayuno controlada	1,0	0,87 (0,70-1,06)	0,87 (0,70-1,07)	0,90 (0,72-1,14)	0,57 (0,43-0,74)	0,61 (0,46-0,82)	0,63 (0,47-0,85)
Enfermedad Cardiovascular	1,0	0,80 (0,65-0,98)	0,84 (0,67-1,03)	0,79 (0,63-0,99)	0,86 (0,68-1,11)	0,99 (0,77-1,27)	0,92 (0,71-1,20)
Obesidad (IMC)	1,0	1,05 (0,94-1,17)	1,05 (0,96-1,24)	1,06 (0,94-1,19)	1,07 (0,94-1,22)	1,09 (0,96-1,24)	1,06 (0,93,1,19)
Síndrome metabólico	1,0	1,02 (0,92-1,149	0,90 (0,79-1,01)	1,02 (0,9-1,14)	0,90 (0,79-1,01)	0,94 (0,82-1,07)	0,94 (0,82-1,07)

DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte
*OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad
**OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad, dieta mediterránea, nivel de actividad física y consumo de tabaco.
IC95%= intervalo de confianza 95%.

Tabla 6.3.b Asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.[9]

Características	Bebidas azucaradas						
	Ninguna	≤ 1 vez/día			≥ 2 veces/día		
	Referencia	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)
Triglicéridos	1,0	1,29 (1,14-1,48)	1,18 (1,04-1,35)	1,14 (1,00-1,32)	1,38 (1,21-1,57)	1,20 (1,05-1,37)	1,17 (1,01-1,36)
Glicemia de ayuno alterada	1,0	1,26 (0,82-1,94)	1,09 (0,70-1-71)	1,12 (0,70-1,78)	1,89 (1,26-2,83)	1,55 (1,01-2,40)	1,57 (0,99-2,15)
DT2 con Glic. en ayuno alterada	1,0	0,43 (0,27-0,68)	0,39 (0,24-0,65)	0,37 (0,22-0,62)	0,20 (0,12-0,31)	0,22 (0,13-0,35)	0,21 (0,12-0,36)
DT2 con Glic. en ayuno controlada	1,0	0,58 (0,47-0,71)	0,65 (0,53-0,81)	0,74 (0,58-0,92)	0,41 (0,32-0,51)	0,56 (0,44-0,71)	0,63 (0,49-0,83)
Enfermedad Cardiovascular	1,0	0,88 (0,71-1,08)	0,92 (0,74-1,14)	0,92 (0,73-1,17)	0,79 (0,63-0,98)	0,94 (0,74,1,19)	0,96 (0,74-1,24)
Obesidad (IMC)	1,0	1,14 (1,03-1,28)	1,18 (1,06-1,33)	1,16 (1,03-1,31)	1,20 (1,08-1,35)	1,26 (1,12,1,42)	1,24 (1,10-1,41)
Síndrome metabólico	1,0	1,08 (0,97-1,20)	1,14 (1,02-1,28)	1,13 (1,00-1,27)	1,04 (0,93-1,16)	1,18 (1,06-1,33)	1,20 (1,06-1,36)

DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte
*OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad
**OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad, dieta mediterránea, nivel de actividad física y consumo de tabaco.
IC95%= intervalo de confianza 95%.

Tabla 6.3.c Asociación entre el consumo de azúcar regular y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.[10]

Características	Azúcar regular						
	Ninguna	≤ 4 cdtas/día			> 4 cdtas/día		
	Referencia	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)
Triglicéridos	1,0	1,05 (0,92-1,19)	0,97 (0,85-1,10)	0,96 (0,84-1,11	1,07 (0,95-1,20)	0,97 (0,86-1,09)	0,93 (0,82-1,06)
Glicemia de ayuno alterada	1,0	1,26 (0,85-1,85)	1,05 (0,70-1,57)	1,02 (0,67-1,56)	1,10 (0,76-1,57)	0,87 (0,60-1,27)	0,89 (0,60-1,32)
DT2 con Glic. en ayuno alterada	1,0	0,18 (0,11-0,28)	0,15 (0,09-0,25)	0,14 (0,08-0,24)	0,11 (0,07-0,17)	0,10 (0,06-0,16)	0,09 (0,06-0,16)
DT2 con Glic. en ayuno controlada	1,0	0,25 (0,20-0,32)	0,24 (0,19-0,31)	0,28 (0,22-0,37)	0,11 (0,08-0,14)	0,11 (0,08-0,14)	0,11 (0,08-0,16)
Enfermedad Cardiovascular	1,0	0,83 (0,67-1,03)	0,87 (0,69-1,10)	0,87 (0,68-1,11)	0,69 (0,56-0,85)	0,74 (0,59-0,91)	0,74 (0,59-0,93)
Obesidad (IMC)	1,0	0,69 (0,62-0,77)	0,67 (0,60-0,75)	0,67 (0,59-0,75)	0,67 (0,60-0,74)	0,64 (0,58-0,72)	0,63 (0,57-0,71)
Síndrome metabólico	1,0	0,78 (0,70-0,87)	0,79 (0,71-0,89)	0,79 (0,70-0,89)	0,75 (0,68-0,83)	0,77 (0,69-0,85)	0,76 (0,68-0,85)

DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte
*OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad
**OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad, dieta mediterránea, nivel de actividad física y consumo de tabaco.
IC95%= intervalo de confianza 95%.

Tabla 6.3.d. Asociación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos y condiciones cardiometabólicas en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Características	Edulcorantes no nutritivos							
	Ninguna	2 a 4 veces/día			≥ 5 veces/día			
	Referencia	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)	OR (IC95%)	*OR Ajustado (IC95%)	**OR Ajustado (IC95%)	
Triglicéridos	1,00	1,05 (0,94-1,18)	1,14 (1,00-1,28)	1,11 (0,98-1,25)	0,89 (0,76-1,04)	0,98 (0,83-1,16)	0,95 (0,79-1,13)	
Glicemia de ayuno alterada	1,00	1,12 (0,80-1,57)	1,35 (0,95-1,92)	1,38 (0,95-2,00)	0,83 (0,49-1,41)	1,00 (0,57-1,74)	1,08 (0,60-1,94)	
DT2 con Glic. en ayuno alterada	1,0	5,41 (3,63-8,07)	6,50 (4,15-10,16)	6,54 (4,05-10,56)	7,00 (3,91-12,53)	7,65 (4,04-14,48)	7,66 (3,91-15,00)	
DT2 con Glic. en ayuno controlada	1,00	4,43 (3,60-5,46)	4,35 (3,50-5,41)	3,94 (3,13-4,96)	4,05 (3,12-5,26)	4,10 (3,12-5,39)	3,86 (2,89-5,17)	
Enfermedad Cardiovascular	1,00	1,36 (1,11-1,66)	1,30 (1,06-1,60)	1,17 (0,94-1,46)	1,58 (1,22-2,04)	1,51 (1,15-1,97)	1,43 (1,07-1,90)	
Obesidad (IMC)	1,00	1,60 (1,45-1,77)	1,65 (1,49-1,84)	1,67 (1,49-1,86)	1,61 (1,41-1,85)	1,68 (1,46-1,93)	1,64 (1,41-1,91)	
Síndrome metabólico	1,00	1,40 (1,27-1,54)	1,37 (1,24-1,52)	1,35 (1,22-1,50)	1,31 (1,14-1,50)	1,29 (1,12-1,49)	1,26 (1,08-1,47)	

DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte
*OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad
**OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad, dieta mediterránea, nivel de actividad física y consumo de tabaco.
IC95%= intervalo de confianza 95%.

A continuación, se presenta una tabla que resume los principales resultados del análisis multivariable.

Tabla 6.4 Resumen de los resultados del modelo multivariable para las condiciones cardiometabólicas seleccionadas. [12]

	DT2 con glicemia de ayuno controlada	DT2 con glicemia de ayuno alterada	Glicemia de ayuno alterada	Síndrome Metabólico	Obesidad	Enfermedad cardiovascular	Triglicéridos alterados
	OR* (IC95%)	**OR* (IC95%)**	**OR** (IC95%)**	**OR* (IC95%)**	**OR* (IC95%)**	**OR* (IC95%)**	**OR* (IC95%)**
Dulces, golosinas Postres†	0,63 (0,47-0,85)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bebidas azucaradas†	0,63 (0,49-0,83)	0,21 (0,12-0,36)	1,55 (1,01-2,40)	1,20 (1,06-1,36)	1,24 (1,10-1,41)	NS	1,17 (1,01-1,36)
Azúcar regular†	0,11 (0,08-0,16)	0,09 (0,06-0,16)	NS	0,76 (0,68-0,85)	0,63 (0,57-0,71)	0,74 (0,59-0,93)	NS
Edulcorantes no nutritivos†	3,86 (2,89-5,17)	7,66 (3,91-15,00	NS	1,26 (1,08-1,47)	1,64 (1,41-1,91)	1,43 (1,07-1,90)	NS

DT2: Diabetes tipo 2 por autoreporte.
†Comparación de consumos: Dulce, golosina, postres (≥2 veces/día versus ninguno); Bebidas azucaradas (≥2 veces/día versus ninguno); Azúcar regular (≥4 cdtas versus ninguno); Edulcorantes no nutritivos (≥5 veces/día versus ninguno).
* OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad, dieta mediterránea, nivel de actividad física y consumo de tabaco.
** OR Ajustado por sexo, nivel de educación, edad.
IC95%= intervalo de confianza 95%.
NS= resultado no significativo.

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que una mayor ingesta de bebidas azucaradas se asoció con una mayor chance de presentar triglicéridos alterados, obesidad, glicemia de ayuno alterada y síndrome metabólico, ajustado por variables sociodemográficas y de estilos de vida o hábitos, en participantes de la cohorte poblacional del Maule. Además, se observó que en la población estudiada un mayor consumo de edulcorantes no nutritivos se asoció con una mayor chance de presentar diabetes tipo 2 con glicemia de ayuno alterada, diabetes tipo 2 con glicemia de ayuno controlada, enfermedad cardiovascular, obesidad y síndrome metabólico.

Estos hallazgos respaldan estudios experimentales y observacionales sobre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos, que han sido revisados recientemente y de manera detallada por diversos autores (66) (104).

La asociación entre el consumo de los azúcares libres y los triglicéridos alterados, obesidad, glicemia en ayunas alteradas y síndrome metabólico ha sido ampliamente reconocida (6). Las asociaciones observadas en este estudio son consistentes con varios estudios observacionales tales como el estudio de cohorte prospectiva de 20 años de Kiyah J. Duffey et al, cuyos datos se tomaron de 2.774 adultos del examen CARDIA (Desarrollo del riesgo de arteria coronaria en adultos jóvenes), en el que informaron que en comparación con el no consumo, los participantes del cuartil de mayor consumo de jugos de frutas y bebidas azucaradas presentaron mayor riesgo de triglicéridos alterados (RR= 1,06; IC 95%: 1,01 a 1,13; valor p: 0,033) ajustado por variables confundentes (79). Por otro lado, Dhingra et al. en su estudio de cohorte prospectiva en participantes del Estudio del Corazón de Framingham, con un seguimiento promedio de 4 años, informó un mayor riesgo de obesidad abdominal y obesidad en aquellos que consumían bebidas azucaradas ≥1 porción/día versus <1 porción/día (OR= 1,31; IC 95%: 1,02 a 1 y OR=1,30; IC 95%: 1,09 a 1,56, respectivamente); además, se informó también un mayor riesgo de síndrome metabólico (OR= 1,44; IC 95%: 1,20 a 1.74), glicemia de ayuno alterada (OR= 1,25; IC 95%: 1,05 a 1,48), hipertrigliceridemia (OR= 1,25; IC 95%: 1,04 a 1,51) ajustados por

variables confundentes (65). Resultados de ensayo controlados aleatorizados generalmente respaldan los resultados de estudios observacionales (62) (63). Otro estudio es el de Sangah S. et al., un estudio transversal de la Encuesta Nacional Coreana de Salud y Nutrición 2012-2016 (KNHANES), en el cual se exploró la asociación del consumo de bebidas azucaradas con el riesgo de desarrollar obesidad y síndrome metabólico en 12.112 adultos coreanos, dando como resultado que el mayor consumo de bebidas azucaradas (≥1 vez /día) en mujeres se asoció positivamente con un mayor riesgo de prevalencia de obesidad (OR= 1,60; IC 95%: 1,23 a 2,09; valor p: 0,0009) y síndrome metabólico (OR= 1,61; IC 95%: 1,20 a 2,16; valor p: 0,0003) en comparación con quienes no reportaron consumir bebidas azucaradas, mientras que, en los hombres, el mayor consumo de bebidas azucaradas solo contribuía a una mayor prevalencia de obesidad (OR= 1,38; IC 95%: 1,11 a 1,72; valor p 0,0041) en comparación con quienes no reportaron consumir bebidas azucaradas (105).

La evidencia en estudios experimentales de la relación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos y diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, obesidad y síndrome metabólico es aún no concluyente y se mantiene bajo estudio. Una de las razones para explicar lo anterior es que la mayoría de los estudios disponibles cuentan con un bajo número de participantes, o bien son de corta duración y su calidad metodológica presenta cuestionamiento (106). Sin embargo, los resultados de este estudio en relación con los edulcorantes no nutritivos y las condiciones cardiometabólicas son consistentes con estudios observacionales, tal es el caso del estudio de cohorte realizado por O'Connor L. et al. con datos provenientes de 25.639 adultos sin diabetes residentes en el Reino Unido al inicio del Estudio Europeo de Investigación Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) entre 1993 y 1997. En dicho estudio, se demostró asociación positiva entre el mayor consumo de bebidas con edulcorantes no nutritivos e incidencia de diabetes tipo 2 luego de ajuste multivariado (HR= 1,22; IC 95%: 1,11 a 1,33) (88). Por otro lado, Fowler SP et al. en su estudio de cohorte prospectivo con seguimiento de 8 años en 3.682 participantes provenientes del San Antonio Heart Study, informaron que, consumir > 21 porciones de bebidas con edulcorantes no nutritivos/semana (vs. ninguno) se asoció con un riesgo casi duplicado de incidencia de sobrepeso/obesidad (OR= 1,93 valor p: 0,007) en 1 250 individuos de peso normal basal, y un riesgo duplicado de obesidad (OR= 2,03 valor p:

0,0005) en 2 571 individuos con IMC basales <30 kg/m2 (76). En tanto, Nettleton JA et al. en su estudio de base poblacional de 6 814 adultos de raza blanca, afroamericana, hispana y china, de 45 a 84 años de edad, reportó una asociación positiva entre el consumo de bebida con edulcorantes no nutritivos (≥1/día versus ninguno) y diabetes tipo 2 (HR=1,67; IC 95%: 1,27 a 2,20) al ajustar por variables confundentes. Además, dicho estudio reportó una asociación positiva entre el consumo de bebidas con edulcorantes no nutritivos (≥1/día versus ninguno) y síndrome metabólico (HR= 1,36; IC 95%: 1,11-1,66) ajustado por variables confundentes (78). Adicionalmente, un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Vyas A. et al., utilizando datos del Estudio Observacional de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI OS), reclutando sujetos de 1993 a 1998, informó que las mujeres que consumieron ≥ 2 bebidas/día tuvieron un mayor riesgo ajustado de eventos cardiovasculares (HR= 1,3; IC 95%: 1,1 a 1,5) y mortalidad por enfermedad cardiovascular (HR=1,5; IC 95%: 1,03 a 23) en comparación con el grupo de referencia (0–3 bebidas/mes) (95). Sin embargo, en la actualidad todavía se dispone de pocos ensayos clínicos aleatorizados que respalden los resultados de los estudios observacionales en el ámbito de los edulcorantes no nutritivos y sus efectos en salud (77).

En el presente estudio también se observaron asociaciones negativas entre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos y algunas condiciones cardiometabólicas que no son consistentes con la literatura existente, tales como: el mayor consumo de dulces, golosinas o postres y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada; el mayor consumo de bebidas azucaradas y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada o controlada; y el mayor consumo de azúcar regular y diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada o controlada, enfermedad cardiovascular, obesidad y síndrome metabólico.

Estos resultados probablemente estén explicados por error de medición diferencial, por causalidad inversa, o por confusión residual, ya que todos fenómenos son característicos de estudios observacionales. Entre los más importantes se encuentran el error de medición diferencial o sesgo de información, el cual se refiere a los errores que se introducen durante la medición de la exposición, de los eventos u otras covariables en la población en estudio, los cuales se presentan de manera diferencial entre los grupos que se comparan, y que ocasionan una conclusión errónea respecto de la hipótesis que se investiga (107).

En el presente estudio, las variables que pudieron estar afectadas por sesgo de información fueron las obtenidas de la evaluación de ingesta alimentaria, es decir, el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos dado que el cuestionario administrado no incluyo más detalles sobre las cantidades consumidas. En epidemiología nutricional se reconoce que la dieta es un importante factor de riesgo modificable para las condiciones cardiometabólicas. En estudios de población, la detección de asociaciones entre nutrientes específicos y riesgo de enfermedad o factores de riesgo se ve obstaculizada por la dificultad inherente a la evaluación precisa de la dieta. Los métodos de evaluación dietética adecuados para su uso en epidemiología nutricional, como todos los métodos de encuesta que se basan en el comportamiento autoinformado, está sujeta a problemas de error de informe y sesgo (108). Aunque la evaluación de la exposición de la dieta habitual es un componente esencial de la epidemiología nutricional, sigue siendo uno de los problemas más difíciles en el campo (109). La exposición dietética se mide ampliamente mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria (FFQ), que imponen una carga baja a los encuestados y son baratos en estudios a gran escala (109). Los FFQ han satisfecho las necesidades de la investigación epidemiológica durante mucho tiempo, y han ayudado a lograr el tremendo crecimiento reciente en el conocimiento de la asociación dieta-enfermedad (109). Sin embargo, los problemas relacionados con los errores de mediciones con FFQ han atraído un interés sustancial en la investigación en todo el mundo. La atenuación de la asociación dieta-enfermedad debido a errores de medición identificados en las poblaciones occidentales ha llevado a investigaciones metodológicas extendidas que comparan el rendimiento de los FFQ con los biomarcadores (109). Los FFQ se desarrollaron en las décadas de 1980 y 1990 como un método adecuado de evaluación dietética para la epidemiologia, su aplicación consiste en listas de alimentos e informes de frecuencia informados por el sujeto, opcionalmente con más detalles de las cantidades (tamaños de porción) de cada alimento enumerado (FFQ semicuantitativo) (109).

Es importante destacar que los errores de medición diferencial son más serios, ya que no promedian el valor verdadero incluso cuando se toman una gran cantidad de repeticiones (110). En la literatura se habla de dos tipos de errores de mediciones diferenciales en encuestas dietéticas: el error de medición diferencial originado propio de la persona, es decir, son errores sistemáticos específicos de un individuo que se manifiestan como una

diferencia positiva o negativa entre la exposición informada de un individuo; esto podría conducir a una sobreestimación o subestimación para todos los participantes por la misma cantidad. Este error de medición puede estar relacionado con características individuales. (110). Por otro lado, el error de medición diferencial entre persona, en las exposiciones pueden ser aditivos o multiplicativos. El error sistemático aditivo entre personas puede ocurrir cuando el instrumento dietético de interés hace que cada medición sea demasiado grande o demasiado pequeña en una cantidad constante de la verdad; o bien multiplicativo entre personas cuando, en lugar de informar su consumo real, todos los participantes informan un múltiplo fijo de su consumo real (110).

Por su parte, el fenómeno de la causalidad inversa se refiere a una inversión en el proceso causal de exposición- enfermedad (111). El problema de la enfermedad subclínica es relevante para muchas áreas de investigación epidemiológica, incluyendo la actividad sedentaria y otros comportamientos de estilo de vida, por ejemplo: adiposidad (el peso puede caer o cambiar su trayectoria mucho antes de cualquier diagnóstico clínico de mala salud y, en algunos casos, muchos años antes de la muerte); ingesta de alcohol (un fenómeno bien conocido de las personas con alcoholismo por el que la mala salud lleva a las personas a reducir o dejar de beber alcohol); los niveles de actividad física per se (las personas enfermas tienen menos energía que gastar) e incluso la ingesta dietética (en el que la indicación, por ejemplo de diabetes tipo 2, es que la persona reduce el consumo de azúcares libres o sustituyen estos por edulcorantes no nutritivos). Los estudios observacionales, por grandes que sea, no pueden ofrecer conclusiones definitivas sobre la causa y el efecto, especialmente cuando las cuestiones de causalidad inversa pueden influir en múltiples exposiciones clave, lo que podría exagerar las fortalezas de las asociaciones (111). Por ejemplo, la cuestión de la actividad sedentaria o el tiempo de sesión, un área que ha dado abundante prominencia en los últimos años como causa de resultados cardiometabólicos adversos. La enfermedad llevará a las personas a sentarse más a menudo (debido al cansancio y la fatiga) y ver más televisión de la que tendrían cuando su salud era mejor. Esto significa que los estudios que simplemente investigan la asociación entre la actividad sedentario y los resultados adversos, pero sin excluir a todos aquellos con mala salud conocida al inicio, pueden sobreestimar sustancialmente la importancia de la actividad sedentario para los resultados adversos. Este punto fue

apreciado por Ekelund et al. en su reciente metaanálisis relevante que concluyó que "altos niveles de actividad física de intensidad moderada (es decir, unos 60-75 minutos por día) parecen eliminar el mayor riesgo de muerte asociado con un tiempo de sesión alto". En este metaanálisis, para disminuir las posibilidades de causalidad inversa, los autores eligieron estudios que excluyeron a individuos que tenían mala salud de algunas (aunque no todas) causas importantes al inicio o estudios que excluyeron las muertes que ocurrieron en los primeros 1 o 2 años de seguimiento. Sin embargo, incluso con una catalogación perfecta de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes, la influencia de la causalidad inversa no puede eliminarse por completo, en parte debido a la presencia de enfermedades subclínicas (112). De acuerdo a los resultados de este estudio y a las estrategias para dilucidar la causalidad inversa entre consumo de azúcares libres y diabetes tipo 2, se analizó las asociaciones por separado de los componentes o criterios de la variable diabetes tipo 2 que en su constructo inicial estaba constituido por todos aquellos participantes con glicemia de ayuno alterada, autoreporte de diabetes tipo 2 o uso de medicamento para la diabetes. Dando como resultado 3 subgrupos de participantes dentro de la muestra total, es decir, aquellos que tenían glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2, aquellos con autoreporte de diabetes tipo 2 y glicemia de ayuno controlada, y un último subgrupo con autoreporte de diabetes tipo 2 y glicemia de ayuno alterada. De acuerdo a la asociación de estos 3 subgrupos con el consumo de bebidas azucaradas, se pudo observar que aquellos con glicemia alteradas sin autoreporte de diabetes tipo 2 tenían una asociación positiva, sin embargo, para las personas con autoreporte de diabetes tipo 2 con glicemia alteradas o controladas tenían una asociación negativa, lo que sugiere un sesgo por indicación que hace que estas personas modifiquen sus hábitos alimenticios, dando como resultado una causalidad inversa (Ver Tabla 6.3.b).

Por último, la confusión residual se refiere a variables confundentes que no fueron medidas o fueron medidas de manera imprecisa, lo cual afecta las inferencias sobre las asociaciones entre las variables del estudio. En el presente estudio, puede existir confusión residual por la medición insuficiente de variables sobre el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos, sin embargo, es probable que variables confundentes no medidas o estimadas como la ingesta calórica o energética afecten las relaciones aparentes, puesto que la colinealidad entre nutrientes y energía hace que sea difícil determinar cuál

de varios componentes dietéticos correlacionados está relacionado causalmente con el resultado de interés. Métodos utilizados para minimizar los errores de informe incluyen la exclusión de datos de sujetos cuyas ingestas energéticas informadas están por debajo de niveles fisiológicamente sostenibles (Goldberg et al, 1991), y ajuste de la ingesta de nutrientes para la ingesta de energía (Willett y Stampfer, 1986). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las estimaciones del riesgo de enfermedad basado en medidas de densidad de nutrientes (ingesta de nutriente / ingesta de energía) puede estar fuertemente confundido por el inverso de la ingesta de energía. Los modelos de ajuste de energía tienden a ser utilizado para reducir el problema de la colinealidad para separar los efectos de la energía y los nutrientes al examinar relaciones entre la dieta y los resultados de la enfermedad (108).

Las fortalezas de este estudio se basan en un diseño adecuado a la pregunta de investigación, un excelente tamaño de muestra, control de variables confundentes conocidas, limpieza de datos no plausibles, estrategias de análisis estadísticos para reducir o controlar los sesgos o bien explicarlos y, por último, la base de datos proviene de una cohorte poblacional la cual es de referencia a nivel nacional y tiene excelente calidad de los datos generados con un propósito de investigación.

Las principales limitaciones de este estudio son propias del uso de datos secundarios, posible sesgo de información: por autoreporte de enfermedad, la naturaleza semicuantitativa de la encuesta dietética, la no diferenciación de tipos de edulcorantes no nutritivos. Adicionalmente, se reconoce la limitación en la recolección del consumo de edulcorantes no nutritivos utilizados solo como sustitutos, dado que esto no incluye que los edulcorantes no nutritivos que están presentes en una variedad de alimentos procesados y ultra-procesados, cuyo consumo ha aumentado considerablemente en los últimos años. Finalmente, los resultados de este estudio presentan limitaciones por el fenómeno de causalidad inversa debido a temporalidad transversal y el efecto de indicación descrito.

Investigaciones futuras

Se necesitan nuevos estudios longitudinales que evalúen estas asociaciones, sin embargo, a pesar que los estudios de cohorte prospectivos ofrecen la mejor protección contra el sesgo entre los estudios observacionales, en función de su largo seguimiento longitudinal,

la capacidad de ajustarse a múltiples factores de confusión y la determinación de los resultados clínicos en lugar de los biomarcadores sustitutos, no se puede descartar la confusión residual en estos estudios (113). En particular, está bien documentado que los estudios de cohorte prospectivos de edulcorantes no nutritivos tienen un alto riesgo de causalidad inversa, porque los mayores consumidores de edulcorantes no nutritivos pueden elegir estos productos porque tienen un menor riesgo de resultados cardiometabólicos adversos y no al revés. El diseño prospectivo de estos estudios no limita necesariamente este tipo de confusión, por ellos se debe tomar en cuenta cuidadosamente limitaciones importantes, incluido el sesgo de publicación (por ejemplo, definir la variable diabetes tipo 2); inconsistencia (diabetes tipo 2 e hipertensión); indirecta (hipertensión, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria y enfermedad cardiovascular); e imprecisión en las estimaciones agrupadas (diabetes tipo 2, hipertensión, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria) (104). Por otra parte, para mejorar las estimaciones, existe la necesidad de más estudios de ensayos controlados aleatorizados a largo plazo de intervenciones que utilicen edulcorantes no nutritivos para reducir el exceso de energía de los azúcares, especialmente de las bebidas azucaradas.

Adicionalmente, la utilización de nuevas herramientas dietéticas de evaluación mejoradas y enfoques de biomarcadores deben usarse para capturar con precisión el consumo de azúcares libres y edulcorantes no nutritivos a futuro; sobre todo para comparar diferentes tipos y formulaciones de edulcorantes no nutritivos, diferenciar el vehículo de consumo, ya sea utilizado como sustituto o agregado a productos procesados, y para evaluar el efecto neto de sustituir azúcar por edulcorantes no nutritivos. Una herramienta innovadora que podría mitigar las limitaciones de los registros dietéticos clásicos, es el recordatorio de 24 horas computarizado, que ha demostrado que proporcionan datos de ingesta dietética de alta calidad entre las poblaciones occidentales. Se han utilizado en estudios de vigilancia dietética, y cada vez más en estudios de asociación dieta-enfermedad. El Automated Self-Administered 24-h (ASA24) es un instrumento de evaluación dietética en línea desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos (114).

Por lo tanto, los problemas de medición en la evaluación de la ingesta alimentaria deben abordarse cuidadosamente y con exactitud para obtener información confiable sobre la asociación de condiciones cardiometabólicas, ya que los datos dietéticos autoinformados

suelen incorporar sesgos aleatorios y sistemáticos importantes, quizás un posible camino a seguir implica el desarrollo de biomarcadores nutricionales utilizando perfiles metabólicos de alta dimensión con muestras de sangre y orina, junto con un mayor desarrollo de enfoques estadísticos para acomodar el error de medición con datos de respuesta de tiempo de falla. El aporte estadístico tiene la oportunidad de contribuir en gran medida a la salud pública a través del desarrollo de métodos estadísticos para abordar estos desafíos de investigación en epidemiología nutricional y así brindar información útil e interpretable sobre prevención de enfermedades.

Por último, dado el uso generalizado y creciente de edulcorantes no nutritivos, se debe tener precaución hasta que los riesgos y beneficios a largo plazo de estos productos se caractericen por completo.

VIII. CONCLUSIONES

El presente estudio demostró que una alta ingesta de bebidas azucaradas se asoció con una mayor chance de presentar triglicéridos alterados, obesidad, glicemia de ayuno alterada y síndrome metabólico, ajustado por variables sociodemográficas y de estilos de vida en participantes de la cohorte poblacional del Maule.

Entre los participantes con diabetes tipo 2 se observa un mayor consumo de edulcorantes no nutritivos que en aquellos sin diagnóstico de diabetes tipo 2. Esta asociación es mayor en participantes diabéticos con mal control metabólico.

Una alta ingesta de edulcorantes no nutritivos se asoció con una mayor chance de presentar enfermedad cardiovascular, obesidad y síndrome metabólico.

Los resultados de este estudio destacan la importancia de la epidemiología nutricional y los desafíos metodológicos para medir la ingesta alimentaria en investigaciones de base poblacional. Asimismo, estos análisis constituyen un punto partida para el desarrollo de estudios longitudinales en el ámbito de alimentación y enfermedades crónicas en la Cohorte MAUCO.

Este estudio aporta información novedosa, con un alto estándar científico y proveniente de la cohorte poblacional de mayor envergadura del país, por lo cual constituye un aporte a la discusión de políticas públicas nutricionales destinadas a mejorar la salud y el bienestar de la población chilena.

BIBLIOGRAFIA

1. Berman M. La carga implacable de las enfermedades cardiometabólicas - Better Therapeutics [Internet]. 03/12. 2019 [cited 2020 Feb 10]. Available from: https://www.bettertherapeutics.io/blog/the-unrelenting-burden-of-cardiometabolic-diseases

2. Nutrition letter. Q. What is cardiometabolic disease and how is it different from cardiovascular disease? - Tufts University Health & Nutrition Letter Article [Internet]. March. 2018 [cited 2020 Feb 10]. Available from: https://www.nutritionletter.tufts.edu/issues/14_3/ask-experts/Q-What-is-cardiometabolic-disease-and-how_2308-1.html

3. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1736–88.

4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766–81.

5. Newens KJ, Walton J. A review of sugar consumption from nationally representative dietary surveys across the world. J Hum Nutr Diet. 2016 Apr 1;29(2):225–40.

6. Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High Glycemic Index Metabolic Damage – a Pivotal Role of GIP and GLP-1. Vol. 29, Trends in Endocrinology and Metabolism. Elsevier Inc.; 2018. p. 289–99.

7. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? Vol. 164, Physiology and Behavior. Elsevier Inc.; 2016. p. 488–93.

8. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. Vol. 24, Trends in Endocrinology and Metabolism. NIH Public Access; 2013. p. 431–41.

9. Durán A S, Cordón A K, Rodríguez N M del P. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. Rev Chil Nutr [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Jun 20];40(3):309–14. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000300014&lng=en&nrm=iso&tlng=en

10. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195

countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1923–94.

11. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2020 Feb 11];377(1):13–27. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614362

12. Prevención y control de las enfermedades no transmisibles [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=prevencion-y-control-de-las-enfermedades-no-transmisibles&lang=es

13. Organización Mundial de la Salud | Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2019|Tendencias de la salud en las américas [Internet]. Washintong D.C.; 2019 [cited 2020 Feb 11]. 9–25 p. Available from: www.paho.org

14. KEYS A. Coronary heart disease in seven countries. Circulation. 1970;41(1):186–95.

15. Yudkin J. Pure, white and deadly: the problem of sugar. 1972. 1–106 p.

16. Por P. 2 CHILE SALUDABLE: OPORTUNIDADES Y DESAFÍOS DE INNOVACIÓN PARA UNA ALIMENTACIÓN SALUDABLE DESDE LO NATURAL.

17. OMS | Ingesta de azúcares para adultos y niños. WHO [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 12]; Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/es/

18. Fiscal Policies for Diet and Prevention of Noncommunicable Diseases [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 2]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250131/9789241511247-eng.pdf?sequence=1

19. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: Patterns, trends, and policy responses. Vol. 4, The Lancet Diabetes and Endocrinology. Lancet Publishing Group; 2016. p. 174–86.

20. Ventura EE, Davis JN, Goran MI. Sugar Content of Popular Sweetened Beverages Based on Objective Laboratory Analysis: Focus on Fructose Content. 2010 [cited 2019 Dec 2]; Available from: www.obesityjournal.org

21. Encuesta nacional de Consumo Alimentario 2014. [cited 2019 Sep 13]; Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME_FINAL.pdf

22. INFORME DE PRINCIPALES RESULTADOS VIII ENCUESTA DE PRESUPUESTOS FAMILIARES (EPF). 2018 [cited 2019 Sep 13]; Available

from: https://www.ine.cl/docs/default-source/ingresos-y-gastos/epf/viii-epf/principales-resultados/informe-de-principales-resultados-viii-epf.pdf?sfvrsn=8

23. García-Almeida JM, Mª Casado Fdez G, García Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación A CURRENT AND GLOBAL REVIEW OF SWEETENERS. REGULATORY ASPECTS. Nutr Hosp [Internet]. 2013 [cited 2019 Dec 3];28:17–31. Available from: http://www.info-edulcorants.org/

24. Insights IM. Trends in Healthy Kids Products. 2017 [cited 2019 Jun 18]; Available from: http://www.nutritionaloutlook.com/trends-business/trends-healthy-kids-products

25. OPORTUNIDADES Y DESAFÍOS DE INNOVACIÓN PARA COLACIONES ESCOLARES SALUDABLES [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 27]. Available from: https://fch.cl/wp-content/uploads/2019/10/chile-saludable-vol-7.pdf

26. Sonia Olivares Isabel Zacarías H IC. "ESTUDIO PARA REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LAS GUÍAS ALIMENTARIAS PARA LA POBLACIÓN CHILENA."

27. Johnson MB. Edulcorantes Naturales y Artificiales: ¿Una Bendición o Una Maldición? [Internet]. [cited 2019 Jun 18]. Available from: http://www.ulacit.ac.cr/files/documentosULACIT/Constant/MadisonInvestigacion Edulcorantes-QuimicaOrganica.pdf

28. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. JM, Casado Fdez GM., García Alemán J. Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Vol. 28, Nutrición Hospitalaria. Jarpyo Editores; 2013. 17–31 p.

29. Erickson J, Sadeghirad B, Lytvyn L, Slavin J, Johnston BC. The Scientific Basis of Guideline Recommendations on Sugar Intake: A Systematic Review. Ann Intern Med [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2019 Dec 3];166(4):257–67. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27992898

30. Planteadas C, El EN, De P, De S, Comisión LA, Alimentarius DC. S Tema 2 del programa CX/FA 12/44/2 Enero de 2012 PROGRAMA CONJUNTO DE LA FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMITÉ DEL CODEX SOBRE ADITIVOS 44ª reunión Hangzhou, China, 12 al 16 de marzo de 2012 CUESTIONES REMITIDAS AL COMITÉ POR LA COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS Y OTROS COMITÉS Y GRUPOS ESPECIALES DEL CODEX [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: http://www.fao.org/tempref/codex/Meetings/CCFA/CCFA44/fa44_02s.pdf

31. REGLAMENTO SANITARIO DE LOS ALIMENTOS [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: http://www.indap.gob.cl/docs/default-

source/extensionrural/alimentos-procesados/reglamento-sanitario-de-los-alimentos-decreto_977_96_actualizado-mayo-2017.pdf? sfvrsn=2

32. Pawlak DB, Kushner JA, Ludwig DS. Effects of dietary glycaemic index on adiposity, glucose homoeostasis, and plasma lipids in animals. Lancet. 2004 Aug 28;364(9436):778–85.

33. Ludwig DS. The glycemic index: Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. J Am Med Assoc. 2002 May 8;287(18):2414–23.

34. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, et al. Glycemic index: Overview of implications in health and disease. In: American Journal of Clinical Nutrition. American Society for Nutrition; 2002. p. 266S-273S.

35. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Vol. 4, The Lancet Diabetes and Endocrinology. Lancet Publishing Group; 2016. p. 525–36.

36. Holst JJ. On the Physiology of GIP and GLP-1. Horm Metab Res [Internet]. 2004 Nov 18 [cited 2020 Feb 13];36(11/12):747–54. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-826158

37. Buffa R, Polak JM, Pearse AGE, Soma E, Grimelius L, Capella C. Identification of the Intestinal Cell Storing Gastric Inhibitory Peptide. Vol. 9. Springer-Verlag; 1975.

38. Maeda A, Miyagawa J, Miuchi M, Nagai E, Konishi K, Matsuo T, et al. Effects of the naturally-occurring disaccharides, palatinose and sucrose, on incretin secretion in healthy non-obese subjects. J Diabetes Investig [Internet]. 2013 May 1 [cited 2020 Feb 13];4(3):281–6. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/jdi.12045

39. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1993 Apr 1 [cited 2020 Feb 13];76(4):912–7. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.76.4.8473405

40. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. Vol. 47, Diabetologia. Springer; 2004. p. 357–66.

41. Keyhani-Nejad F, Irmler M, Isken F, Wirth EK, Beckers J, Birkenfeld AL, et al. Nutritional strategy to prevent fatty liver and insulin resistance independent of obesity by reducing glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in mice. Diabetologia. 2015 Oct 28;58(2):374–83.

42. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Vol. 404, Nature. Macmillan Magazines Ltd; 2000. p. 661–71.

43. Ambati S, Duan J, Hartzell DL, Choi Y-H, Della-Fera MA, Baile CA. GIP-Dependent Expression of Hypothalamic Genes. 2011 [cited 2020 Feb 13]; Available from: www.biomed.cas.cz/physiolresPhysiol.Res.60:941-950,2011

44. Timper K, Grisouard J, Sauter NS, Herzog-Radimerski T, Dembinski K, Peterli R, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide induces cytokine expression, lipolysis, and insulin resistance in human adipocytes. Am J Physiol Metab [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2020 Feb 13];304(1):E1–13. Available from: https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00100.2012

45. Chen S, Okahara F, Osaki N, Shimotoyodome A. Increased GIP signaling induces adipose inflammation via a HIF-1α-dependent pathway and impairs insulin sensitivity in mice. Am J Physiol Metab [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2020 Feb 13];308(5):E414–25. Available from: https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00418.2014

46. Gögebakan Ö, Osterhoff MA, Schüler R, Pivovarova O, Kruse M, Seltmann AC, et al. GIP increases adipose tissue expression and blood levels of MCP-1 in humans and links high energy diets to inflammation: a randomised trial. Diabetologia. 2015 Aug 23;58(8):1759–68.

47. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T, Pilgaard K, Omar B, Brøns C, et al. Link between GIP and osteopontin in adipose tissue and insulin resistance. Diabetes. 2013 Jun 1;62(6):2088–94.

48. Zlem Gögebakan O¨, Kohl A, Osterhoff MA, Van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, et al. Epidemiology and Prevention Effects of Weight Loss and Long-Term Weight Maintenance With Diets Varying in Protein and Glycemic Index on Cardiovascular Risk Factors The Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes) Study: A Randomized, Controlled Trial. 2011 [cited 2020 Feb 13]; Available from: http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.

49. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson J-L, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. Am J Clin Nutr [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2020 Feb 13];87(1):114–25. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/87/1/114/4633211

50. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. Nat Med. 2002 Jun 17;8(7):738–42.

51. Arcella D, Le Donne C, Piccinelli R, Leclercq C. Dietary estimated intake of intense sweeteners by Italian teenagers. Present levels and projections derived from the INRAN-RM-2001 food survey. Food Chem Toxicol. 2004;42(4):677–85.

52. Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. Vol. 61, European Journal of Clinical Nutrition. 2007. p. 691–700.

53. Blundell JE, Hill AJ. PARADOXICAL EFFECTS OF AN INTENSE SWEETENER (ASPARTAME) ON APPETITE. Vol. 327, The Lancet. 1986. p. 1092–3.

54. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol. 2009 Apr;296(4).

55. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2009 Mar;296(3).

56. Bloomgarden ZT. Nonnutritive sweeteners, fructose, and other aspects of diet. Diabetes Care. 2011 May;34(5).

57. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KSH, Ilegems E, Daly K, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na +-glucose cotransporter 1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Sep 18;104(38):15075–80.

58. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-glycoprotein and cytochrome P-450 in male rats. J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues. 2008 Jan;71(21):1415–29.

59. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, van der Grond J. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. Am J Clin Nutr [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2020 Jan 28];82(5):1011–6. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/82/5/1011/4607445

60. Hunter SR, Reister EJ, Cheon E, Mattes RD. Low calorie sweeteners differ in their physiological effects in humans. Vol. 11, Nutrients. MDPI AG; 2019.

61. Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB. Early-life exposure to non-nutritive sweeteners and the developmental origins of childhood obesity: Global evidence from human and rodent studies. Vol. 10, Nutrients. MDPI AG; 2018.

62. Cassady BA, Considine R V., Mattes RD. Beverage consumption, appetite, and energy intake: What did you expect? Am J Clin Nutr. 2012 Mar 1;95(3):587–93.

63. Houchins JA, Burgess JR, Campbell WW, Daniel JR, Ferruzzi MG, McCabe GP, et al. Beverage vs. Solid Fruits and Vegetables: Effects on Energy Intake and Body Weight. Obesity [Internet]. 2012 Sep 30 [cited 2020 Feb 6];20(9):1844–50.

Available from: http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2011.192

64. Schulze MB, Manson JAE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. J Am Med Assoc. 2004 Aug 25;292(8):927–34.

65. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. Circulation [Internet]. 2007 Jul 31 [cited 2019 Sep 13];116(5):480–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646581

66. Prinz P. The role of dietary sugars in health: molecular composition or just calories? European Journal of Clinical Nutrition. Nature Publishing Group; 2019.

67. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care. 2010 Nov 1;33(11):2477–83.

68. Xi B, Li S, Liu Z, Tian H, Yin X, Huai P, et al. Intake of Fruit Juice and Incidence of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. [cited 2020 Feb 14]; Available from: www.plosone.org

69. de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. Am J Clin Nutr [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2019 Dec 3];93(6):1321–7. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/93/6/1321/4597819

70. InterAct Consortium, Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. Diabetologia [Internet]. 2013 Jul 26 [cited 2019 Sep 13];56(7):1520–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620057

71. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added Sugar Intake and Cardiovascular Diseases Mortality Among US Adults. JAMA Intern Med [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2019 Sep 13];174(4):516. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493081

72. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. Am J Clin Nutr [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2020 Feb 15];100(1):65–79. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/100/1/65/4576668

73. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. Am J Clin Nutr [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2020 Feb 15];89(4):1037–42. Available from:

https://academic.oup.com/ajcn/article/89/4/1037/4596711

74. Davidson TL, Swithers SE. A Pavlovian approach to the problem of obesity. Int J Obes. 2004 Jul;28(7):933–5.

75. Swithers SE, Davidson TL. A Role for Sweet Taste: Calorie Predictive Relations in Energy Regulation by Rats. Behav Neurosci. 2008 Feb;122(1):161–73.

76. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. Obesity. 2008 Aug;16(8):1894–900.

77. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ. 2017 Jul 17;189(28):E929–39.

78. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Diabetes Care. 2009 Apr;32(4):688–94.

79. Duffey KJ, Steffen LM, Van Horn L, Jacobs DR, Popkin BM. Dietary patterns matter: Diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J Clin Nutr. 2012 Apr 1;95(4):909–15.

80. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: The atherosclerosis risk in communities study. Circulation. 2008 Feb;117(6):754–61.

81. Barrio-Lopez MT, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Montero A, Beunza JJ, Zazpe I, Bes-Rastrollo M. Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: the SUN cohort. Br J Nutr. 2013;110(9):1722–31.

82. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. Circulation. 2007 Jul;116(5):480–8.

83. Abstract MP95: Association between Artificially Sweetened Beverages and the Incidence of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Women | Circulation [Internet]. [cited 2020 Feb 16]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.127.suppl_12.amp95

84. Pan A, Malik VS, Schulze MB, Manson JAE, Willett WC, Hu FB. Plain-water intake and risk of type 2 diabetes in young and middle-aged women. Am J Clin Nutr. 2012 Jun 1;95(6):1454–60.

85. Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L. Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. Arch Intern Med. 2008 Jul 28;168(14):1487–92.

86. Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, Manson JAE, Willett WC, Van Dam RM, et al. Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2013 Jan 1;97(1):155–66.

87. Fagherazzi G, Vilier A, Sartorelli DS, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidé miologique auprè s des femmes de la Mutuelle Gé né rale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort1-4. Am J Clin Nutr. 2013 Mar 1;97(3):517–23.

88. O'Connor L, Imamura F, Lentjes MAH, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. Diabetologia. 2015 Jul 20;58(7):1474–83.

89. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, et al. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. Eur J Nutr. 2014 Feb;53(1):251–8.

90. D R, T N, PA W, AC V, MB S, GJ van W, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: Results from EPIC-InterAct. Diabetologia. 2013 Jul 1;56(7):1520–30.

91. De Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. Am J Clin Nutr. 2011 Jun 1;93(6):1321–7.

92. Cohen L, Curhan G, Forman J. Association of sweetened beverage intake with incident hypertension. J Gen Intern Med. 2012 Sep;27(9):1127–34.

93. Bernstein AM, De Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. Am J Clin Nutr. 2012 May 1;95(5):1190–9.

94. Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MSV, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan study. J Gen Intern Med. 2012 Sep;27(9):1120–6.

95. Vyas A, Rubenstein L, Robinson J, Seguin RA, Vitolins MZ, Kazlauskaite R, et al. Diet Drink Consumption and the Risk of Cardiovascular Events: A Report from the Women's Health Initiative. J Gen Intern Med. 2015 Apr 1;30(4):462–8.

96. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened

beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. Am J Clin Nutr. 2009 Apr 1;89(4):1037–42.

97. De Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. Circulation. 2012 Apr 10;125(14):1735–41.

98. Essman M, Popkin B, Corvalán C, Reyes M, Taillie L. Sugar-Sweetened Beverage Intake among Chilean Preschoolers and Adolescents in 2016: A Cross-Sectional Analysis. Nutrients [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2019 Sep 13];10(11):1767. Available from: http://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1767

99. Hamilton V V, Guzmán E, Golusda C, Lera L, Cornejo E V. Edulcorantes no nutritivos e ingesta diaria admisible en adultos y niños de peso normal y obesos de tres niveles socioeconómicos, y un grupo de diabéticos de la Región Metropolitana. Rev Chil Nutr [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Sep 13];40(2):123–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en

100. Durán Agúero S, Blanco Batten E, Rodríguez Noel MDP, Cordón Arrivillaga K, De Salazar Ariza J, Record Cornwall J, et al. Asociación entre edulcorantes no nutritivos y riesgo de obesidad en estudiantes universitarios de Latinoamérica. Rev Med Chil. 2015;143(3):367–73.

101. Carlos J, Robles L. artículo de revisión Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica Metabolic syndrome: concept and practical application.

102. Echeverría G, Urquiaga I, Concha MJ, Dussaillant C, Villarroel L, Velasco N, et al. Validation of self-applicable questionnaire for a mediterranean dietary index in Chile. Rev Med Chil. 2016 Dec 1;144(12):1531–43.

103. Ferreccio C, Roa JC, Bambs C, Vives A, Corvalán AH, Cortés S, et al. Study protocol for the Maule Cohort (MAUCO) of chronic diseases, Chile 2014-2024. BMC Public Health. 2016 Feb 4;16(1).

104. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ. 2017 Jul 17;189(28):E929–39.

105. Shin S, Kim S-A, Ha J, Lim K. Sugar-Sweetened Beverage Consumption in Relation to Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Adults: A Cross-Sectional Study from the 2012–2016 Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). Nutrients [Internet]. 2018 Oct 9 [cited 2020 Mar 12];10(10):1467. Available from: http://www.mdpi.com/2072-6643/10/10/1467

106. Toews I, Lohner S, Küllenberg De Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association

between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: Systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. Vol. 364, BMJ (Online). BMJ Publishing Group; 2019.

107. Hernández-Ávila M, Francisco Garrigo MC, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2008 Jan;46(1):438–46.

108. Stallone DD, Brunner EJ, Bingham SA, Marmot MG. Dietary assessment in Whitehall II: The in¯uence of reporting bias on apparent socioeconomic variation in nutrient intakes.

109. Ishihara J. Challenges in dietary exposure assessment in epidemiology: Research trends. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2015 Nov 24;61:S33–5.

110. Bennett DA, Landry D, Little J, Minelli C. Systematic review of statistical approaches to quantify, or correct for, measurement error in a continuous exposure in nutritional epidemiology. Vol. 17, BMC Medical Research Methodology. BioMed Central Ltd.; 2017.

111. Sattar N, Preiss D. Reverse Causality in Cardiovascular Epidemiological Research: More Common Than Imagined? Circulation [Internet]. 2017 Jun 13 [cited 2020 Mar 13];135(24):2369–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28606949

112. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet. 2016 Sep 24;388(10051):1302–10.

113. Nørgaard M, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP. Confounding in observational studies based on large health care databases: Problems and potential solutions – a primer for the clinician. Clin Epidemiol. 2017 Mar 28;9:185–93.

114. ISHIHARA J. Challenges in Dietary Exposure Assessment in Epidemiology: Research Trends. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) [Internet]. 2015 Nov 24 [cited 2020 Mar 3];61(Supplement):S33–5. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/61/Supplement/61_S33/_article

115. Nutrition C for FS and A. Labeling & Nutrition - Changes to the Nutrition Facts Label. [cited 2019 Jun 12]; Available from: https://wayback.archive-it.org/7993/20180124213244/https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm385663.htm

116. Odphp. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 18]. Available from: http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/.

117. SACN. Carbohydrates and Health [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 12]. Available from: www.tsoshop.co.uk

118. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. EFSA J [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Jun 16];8(3). Available from: http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2010.1462

119. Australian Guidelines Dietary EAT FOR HEALTH [Internet]. 2013 [cited 2019 Jun 16]. Available from: http://www.nhmrc.gov.au

120. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. EFSA J [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Jun 12];8(3). Available from: http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2010.1462

121. Newens KJ, Walton J. A review of sugar consumption from nationally representative dietary surveys across the world. J Hum Nutr Diet [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Jun 8];29(2):225–40. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/jhn.12338

122. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Brönstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Carbohydrate Intake and Prevention of Nutrition-Related Diseases. Ann Nutr Metab [Internet]. 2012 [cited 2019 Jun 20];60(s1):1–58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286913

123. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/

124. Nordic Council of Ministers NC of M. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Nord Nutr Recomm 2012 [Internet]. 2008 Aug 14 [cited 2019 Jun 16];5(11):1–3. Available from: http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:norden:org:diva-2561

125. Âs Serra-Majem L, Aranceta J. Nutritional objectives for the Spanish population. Consensus from the Spanish Society of Community Nutrition. [cited 2019 Jun 20]; Available from: https://search.proquest.com/docview/223091101?pq-origsite=gscholar

126. Metabolismo de azúcares - Bioquímica [Internet]. [cited 2019 Jun 13]. Available from: https://www.studocu.com/es/document/universitat-internacional-de-catalunya/bioquimica/resumenes/metabolismo-de-azucares/2433934/view

127. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. Nutr Rev [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2019 Jun 20];74(11):670–89. Available from: https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1093/nutrit/nuw032

128. -Velasco A, López-García R, Zúñiga-Guajardo S, Riobó-Serván P, Serra-Majem L, Suverza-Fernández A, et al. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos. Documento de expertos [Internet]. Vol. 33. [cited 2019 Jun 20]. Available from: www.medicinainterna.org.mx

ANEXOS

Anexo 1. Marco teórico extendido

2.1.2 Definición de azúcares libres y edulcorante no nutritivos. D

Azúcares libres

EE. UU.: La Administración de Drogas y Alimentos (115) y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (116), refiere que los azúcares agregados son todos aquellos que se agregan durante el procesamiento de los alimentos o se empaquetan como tales. Esto incluye los azúcares libres (monosacáridos y disacáridos), jarabes, azúcares naturales que se aíslan de un alimento completo y se concentran de modo que el azúcar sea el componente principal (por ejemplo, concentrados de jugo de fruta) y otros edulcorantes calóricos.

Reino Unido: El informe del Comité Científico Asesor en Nutrición (SACN) (117) adoptó el término “azúcares libres” de la OMS, que ahora reemplaza los términos "azúcares agregados" y "azúcares extrínsecos no lácteos", utilizados anteriormente. En este sentido, se excluye la lactosa cuando se encuentra presente de forma natural en la leche y los productos lácteos, así como también los azúcares contenidos en la estructura celular de los alimentos (particularmente frutas y verduras).

Unión Europea: Según el informe de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (118), los azúcares agregados son “monosácaridos, disacáridos e hidrolizados de almidón, por ejemplo: jarabe de glucosa, jarabe de fructosa y maltodextrinas agregados durante la preparación y fabricación de alimentos”.

Tabla 1. Clasificación de edulcorantes

Nutritivos	Naturales	Azúcares	Sacarosa, glucosa, dextrosa, fructosa, lactosa, lactosa, maltosa, galactosa y trehalosa, tagatosa, sucromalat*.
		Edulcorante naturales calóricos	Miel, jarabe de arce, azúcar de palma o de coco y jarabe.
	Artificiales	Azúcares modificados	Jarabe de maíz de alto fructosa, caramelo, azúcar invertido.
		Alcoholes del azúcar	Sorbitol, xilitol, manitol, eritritol, isomlatulosa, lactitol, glicerol.
No nutritivos	Naturales	Edulcorantes naturales sin calorías	Luo Han Guo, stevia, taumatina,pentadina, monelina, brazzeína.
	Artificiales	Edulcorantes artificiales	Aspartame, sucralosa, sacarina, neotamo, acesulfame K, ciclamato, nehosperidina DC, alitamo, advantamo.

*Valor calórico similar a la fructosa, si bien realmente se trata de un oligosacárido artificial.
Fuente: García-Almeida JM, Ma Casado Fdez G, García Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. Nutr Hosp. 2013.

2.1.3 Recomendaciones del Consumo de Azúcares Libres e Ingesta Adecuada Diaria de Edulcorantes No Nutritivos.

Tabla 2. Recomendaciones o directrices sobre el consumo de azúcares.

País	Recomendación de ingesta de azúcar / directriz	Justificación (es)	Referencia
Australia	Limitar el consumo de alimentos y bebidas que contengan azúcares añadidos.	Asociación probable de bebidas azucaradas con aumento de peso. Asociación sugerente entre azúcares agregados y caries.	Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) 2013 (119)
Europa (EFSA)	Datos insuficientes para establecer un límite superior para la ingesta de azúcar agregada.	Basado en revisión narrativa (no sistemática o exhaustiva).	EFSA 2010(120)
Canadá	Nivel máximo de ingesta de azúcar añadido ≤25% del aporte total de energía.	No hay datos suficientes para establecer un nivel superior para la ingesta de azúcares añadidos. Se sugiere el nivel máximo 'para prevenir el desplazamiento de alimentos que son fuentes importantes de micronutrientes esenciales'.	IoM Dietary Reference Intakes, 2005(121) German Nutrition Society (DGE) 2012(122)
Alemania, Austria, Suiza	•Se debe reducir el consumo de bebidas azucaradas. •No hay un objetivo específico para la ingesta de azúcar en la dieta. •'Solo ocasionalmente consumir azúcar y alimentos o bebidas que contengan varios tipos de azúcar (por ejemplo, jarabe de glucosa)'.	Las bebidas azucaradas se asocian con un mayor riesgo de obesidad y diabetes tipo 2. No hay asociaciones o efectos significativos.	D-A-CH Reference values 2011 (123)
Países Bajos	"Minimizar el consumo de bebidas que contengan azúcar". El Dutch Voedingscentrum (Centro de nutrición) implementa la orientación en objetivos más específicos relacionados con grupos de alimentos específicos.	Riesgo de aumento de peso y diabetes tipo 2.	Health Council of the Netherlands. Dutch dietary guidelines 2015(121)
Países nórdicos (Dinamarca,	Ingesta recomendada de azúcar añadido <10% del aporte total de energía	• El alto consumo de bebidas con azúcares agregados está relacionado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en los ensayos controlados aleatorios y epidemiológicos, así como	Nordic Nutrition Recommendations (NNR) 2012(124)

Islandia, Finlandia, Noruega, Suecia		para apoyar un patrón dietético saludable. Esto es especialmente importante para los niños y las personas con un bajo consumo de energía. • El consumo de bebidas azucaradas se ha asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y un aumento de peso excesivo. • Se debe evitar el consumo frecuente de alimentos que contengan azúcar para reducir el riesgo de caries dental • El umbral superior recomendado para el azúcar agregado también es compatible con la recomendación basada en alimentos para limitar la ingesta de bebidas y alimentos ricos en azúcar.	
España	•Moderado (se recomienda consumo ocasional). •Dulces <4 veces por día.	No se citan pruebas específicas, pero se justifican en función de los riesgos de caries y densidad de micronutrientes.	Nutritional objectives for the Spanish population 2001(125)
Reino Unido	El consumo promedio de la población de azúcares libres es el 5 %. Se deben minimizar.	• Aumento de la ingesta de energía de azúcares en adultos en los ensayos aleatorios. • Aumento de la ingesta de bebidas azucaradas asociada con el riesgo de diabetes tipo 2 y aumento del IMC en niños en los ensayos aleatorizados se derivó de los cálculos de posibles contribuciones hacia la reducción de la ingesta de energía.	Scientific Advisory Committee on Nutrition SACN (UK) 2015(117)
Estados Unidos	Azúcares añadidos ≤10% del aporte total de energía.	Los azúcares agregados y / o bebidas azucaradas concluyen tienen relaciones adversas con el peso corporal, la diabetes tipo 2, la hipertensión, el accidente cerebrovascular, la cardiopatía coronaria y la caries dental; evidencia calificada moderada o fuerte. 10% del valor derivado de la energía disponible para los azúcares agregados después de cumplir con las recomendaciones de nutrientes y grupos de alimentos, según los análisis de tres patrones de alimentación saludable.	DGAC Report 2015(121)

Tabla 3. Ingesta Diaria Admisible de Edulcorantes No Nutritivos.

Edulcorante	Dulzor	IDA
Sacarina	300	5 mg/Kg de peso corporal por día para los adultos y los niños
Ciclamato de sodio	30-50	7 mg/Kg de peso corporal al día.
Aspartamo	180-200	50 mg/Kg de peso corporal tanto para adultos y niños 40 mg/Kg peso en Chile.
Sucralosa	600	15 mg/Kg de peso corporal al día
Acesulfamo K	160-220	15 mg/Kg de peso corporal
Estevia	300	4 mg/Kg peso corporal (expresados como esteviol).

Fuente: Durán A S, Cordón A K, Rodríguez N M del P. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. Rev Chil Nutr. 2013 (9).

2.1.7 Metabolismo y absorción de los azúcares libres y edulcorantes no nutritivos

Metabolismo y absorción de Azúcares libres

Ingesta y digestión

Tras su ingesta, la digestión de los glúcidos se inicia con la hidrolización de estos para descomponerlos en moléculas más pequeñas. Este proceso empieza en la cavidad bucal donde se segrega saliva que contiene amilasa salival. La amilasa salival no es capaz de actuar a pH ácidos, por lo que la digestión de glúcidos se detiene al llegar al estómago. Luego el páncreas libera amilasa pancreática que continua el trabajo de la amilasa salival en el intestino. En el transcurso de la digestión, las enzimas ligadas a las membranas de las células de las mucosas del tracto digestivo degradan cualquier glúcido presente hasta convertirlo en monosacáridos para su absorción y posterior metabolización. (126).

Absorción

La absorción de la glucosa obtenida de la digestión de los glúcidos tiene lugar en el intestino delgado a través de unas proteínas conocidas como SGLT1, una familia de transportadores de glucosa que se encuentran en la cara apical de los enterocitos. Estas proteínas absorben la glucosa desde el lumen del intestino a las células de la mucosa intestinal. Este proceso requiere de una fuente de energía para su realización, la que se obtiene del gradiente electroquímico creado por una bomba de sodio y potasio. Tras su absorción a nivel intestinal, la GLUT2 permite el paso de la glucosa que está en el interior

de los enterocitos hasta la sangre, mediante transporte pasivo simple. Una vez allí, entra en los eritrocitos por difusión facilitada, vía un transportador específico de glucosa conocido como GLUT1. Desde la sangre la glucosa será transportada a todas las estructuras de nuestro cuerpo de manera directa o indirecta. Los transportadores de glucosa presentes en las diversas estructuras del cuerpo humano no serán iguales, y tampoco tendrán la misma afinidad por la glucosa. La GLUT 3 es una proteína transportadora que se encuentra en las neuronas, tiene un Km menor, y por ello, más afinidad por la glucosa; GLUT 4 está en el músculo y tejido adiposo y, GLUT 2 a nivel intestinal, en el hígado y las células beta-pancreáticas. En situaciones de normoglucemia la glucosa se distribuirá de manera equilibrada. Para que estos transportadores estén presentes en la membrana celular de las células sensibles a la insulina, deben captar insulina. Cuando ésta es captada, los receptores activados promueven el reclutamiento de proteínas transportadoras de glucosa mediante vesículas desde el depósito intracelular a la membrana. Una vez ahí los transportadores aumentan la captación de glucosa mediada por la insulina en la célula. Cuando los niveles de insulina disminuyen, estos vuelven otra vez al depósito de almacenamiento intracelular, donde pueden ser reciclados. Finalmente, las vesículas formadas se fusionan formando orgánulos denominados endosomas (126).

También existen células que no requieren de insulina para activar su captación de glucosa, estos son los insensibles a la insulina. Estas células las podemos encontrar en el cerebro, los eritrocitos, el hígado, el cristalino, la córnea y los leucocitos. Tras la captación celular de la glucosa, se inicia su degradación. La enzima que dará comienzo a este proceso en la mayoría de estructuras será la hexoquinasa, a excepción del hígado, en el que lo realizará la glucoquinasa. Las dos enzimas serán isomorfas, únicamente se diferencian en que la actividad de la glucoquinasa aumenta exponencialmente a concentraciones elevadas de glucosa, a diferencia de la hexoquinasa, cuya actividad en aumentar la concentración de glucosa se mantiene estancada (126).

Control hormonal del metabolismo de los glúcidos.

El páncreas es el órgano encargado de la regulación del metabolismo de los glúcidos, pues tiene la capacidad de segregar glucagón (células alfa) e insulina (células beta). Las dos hormonas tendrán un papel muy importante en el metabolismo de estos azúcares, siendo la insulina la hormona que contribuirá a la activación del glicólisis y la gluconeogénesis, y el glucagón a la del gluconeogénesis. La secreción de insulina se da ante la presencia de glucosa en sangre, de aminoácidos, y de calcio en el tejido muscular; asimismo, se inhibe su secreción ante la presencia de adrenalina. Por otro lado, la síntesis de glucagón se activa ante la presencia de aminoácidos y la secreción de adrenalina, y se inactiva cuando los índices de glucosa en sangre son elevados (126).

Metabolismo y absorción de los edulcorantes no nutritivos

Los edulcorantes no nutritivos se dividen en 2 grupos principales según la base de su metabolismo. La sacarina, el acesulfamo-K y la sucralosa pertenecen al primer grupo, compuesto por edulcorantes no nutritivos que prácticamente no se someten a metabolismo alguno tras una absorción mínima (el caso de la sucralosa) o amplia (como el acesulfamo-K y la sacarina). El aspartamo y el glucósido de esteviol forman el segundo grupo de edulcorantes, que primero se digieren/metabolizan en tracto intestinal antes de su absorción, tras la cual solo se absorben y metabolizan sistemáticamente los productos descompuestos en la digestión. En todos los casos, la eliminación es rápida, sin bioacumulación de los edulcorantes no nutritivos ni de sus metabolitos en el organismo (127).

En la Tabla 4 se describe las generalidades del metabolismo y excreción de los principales edulcorantes.

Tabla 4. Generalidades: metabolismo y excreción de los edulcorantes.

Edulcorantes no nutritvos	Generalidades: metabolismo y excreción
Acelsufame potásico	Conformado por 5,6-dimetil-1,2,3- oxatizaina-4 (3H)-ona-2,2 dióxido. Se absorbe en el intestino delgado y es excretado por vía renal sin ser metabolizado.
Sucralosa	Derivado de la sacarosa, compuesta por un disacárido triclorado con el nombre químico de 1,6-dichloro-1,6- dideoxi-β-Dfructofuranosil-4-chloro-4 deoxy-αD-galactopiranosida. Se absorbe en el tubo digestivo, 85% es excretado intacto por heces fecales y el resto por vía renal.
Aspartame	El aspartame es un dipéptido de éster metílico de L-fenilalanina y el ácido L-aspártico que lleva un grupo amino en la posición α-desde el carbono del enlace peptídico (α-aspartame). Se metaboliza en el intestino delgado y se digiere a metabolitos como L-fenilalanina, ácido aspártico y metanol o a dicetopiperazina, que es un producto de la degradación térmica del aspartame.
Sacarina	Está conformado por 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-uno1,1-dioxido, sal de sodio. Se absorbe intacto por el intestino y se excreta por vía renal
Ciclamato y su sales de sodio y calcio	Tienen tres estructuras químicas: ácido ciclámico ciclamato y ciclamato de sodio. Ácido ciclohexilsulfamato. Se metaboliza por la flora intestinal, se absorbe y se excreta sin alterar. La tasa de conversión a su metabolito ciclohexamina depende de la capacidad metabólica de cada individuo.
Glicosidos de esteviol (estevia)	El organismo absorbe los glicósidos de esteviol y éstos pasan completamente intactos a través del tubo gastrointestinal superior, incluyendo el estómago y el intestino delgado. Una vez que los glicósidos de esteviol llegan al colon, las bacterias intestinales los hidrolizan en esteviol. Luego la vena porta absorbe el esteviol, que es metabolizado principalmente por el hígado, formando glucorónido de esteviol y posteriormente es excretado en la orina.

Fuente: Velasco A, et al. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos (128).

Anexo 2. Análisis estratificado.

Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y bebidas azucaradas.

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Bebidas azucaradas	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,89 (0,36-2,21)	1,30 (0,58-2,88)	1,06 (0,50-2,25)	2,90 (0,92-9,08)
≥ 2 veces/día	0,90 (0,38-2,16)	2,56 (1,22-5,34)	2,12 (1,07-4,23)	2,15 (0,60-7,74)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Bebidas azucaradas	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,06 (0,60-1,187)	1,18 (0,51-2,72)	2,26 (0,66-7,82)
≥ 2 veces/día	1,25 (0,72-2,18)	2,76 (1,32-5,78)	2,98 (0,89-10,00)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de bebidas azucaradas, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Bebidas azucaradas	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,17 (0,58-2,37)	0,97 (0,56-1,68)
≥ 2 veces/día	2,51 (1,33-4,74)	1,11 (0,65-1,89)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/bebidas azucaradas	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana%	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,32 (0,81-2,15)	0,22 (0,02-2,55)	0,78 (0,22-2,74)	4,05 (0,45-36,60)
≥ 2 veces/día	2,10 (1,33-3,31)	0,58 (0,08-4,37)	0,29 (0,06-1,51)	3,76 (0,39-36,57)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/bebidas azucaradas	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,98 (0,43-2,16)	1,53 (0,90-2,3)	0,0
≥ 2 veces/día	1,73 (0,82-3,67)	2,07 (1,03-3,18)	0,0

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/bebidas azucaradas	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2		
	No fumador	Actual	Ex fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,46 (0,75-2,82)	0,93 (0,40-2,17)	1,31 (0,61-2,82)
≥ 2 veces/día	2,12 (1,12-4,03)	1,65 (0,78-3,49)	1,81 (0,86-3,82)

Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y edulcorantes no nutritivos.

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Edulcorantes no nutritivos	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,36 (0,64-2,88)	1,23 (0,70-2,17)	0,97 (0,52-1,81)	0,93 (0,35-2,45)
≥ 5 veces/día	1,17 (0,40-2,47)	1,30 (0,60-2,81)	0,43 (0,13-1,41)	0,36 (0,05-2,78)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Edulcorante no nutritivos	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,16 (0,70-1,89)	1,10 (0,62-1,96)	1,65 (0,59-4,62)
≥ 5 veces/día	0,66 (0,26-1,66)	0,60 (0,21-1,70)	2,12 (0,70-6,41)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de edulcorantes no nutritivos, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Edulcorantes no nutritivos	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	0,97 (0,55-1,72)	1,49 (0,97-2,30)
≥ 5 veces/día	0,82 (0,36-1,86)	1,08 (0,53-2,19)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/edulcorantes no nutritivos	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana%	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,23 (0,85-1,79)	0,0	0,60 (0,12-2,94)	2,30 (0,54-9,77)
≥ 2 veces/día	0,75 (0,40-1,41)	0,80 (0,09-7,61)	1,89 (0,48-7,51)	1,08 (0,11-10,58)

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/edulcorante no nutritivos	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,14 (0,66-1,98)	1,16 (0,72-1,88)	0,0
≥ 5 veces/día	0,94 (0,41-2,22)	0,84 (0,41-1,73)	0,0

Asociación entre Glicemia de ayuno alterada sin autoreporte de diabetes tipo 2 y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/edulcorante no nutritivos	Glicemia de ayuno alterada sin autroreporte de diabetes tipo 2		
	No fumador	Actual	Ex Fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	0,93 (0,53-1,64)	1,09 (0,57-2,06)	1,31 (0,73-2,36)
≥ 5 veces/día	0,92 (0,41-2,07)	0,76 (0,27-2,15)	0,77 (0,29-2,01)

Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y bebidas azucaradas.

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,47 (0,21-1,04)	0,60 (0,39-0,93)	0,57 (0,40-0,81)	0,82 (0,57-1,17)
≥ 2 veces/día	0,55 (0,26-1,14)	0,52 (0,33-0,82)	0,46 (0,31-0,68)	0,54 (0,34-0,86)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,56 (0,42-0,74)	0,47 (0,32-0,67)	0,73 (0,40-1,36)
≥ 2 veces/día	0,39 (0,29-0,53)	0,35 (0,23-0,52)	0,64 (0,33-1,26)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,65 (0,50-0,84)	0,48 (0,34-0,68)
≥ 2 veces/día	0,64 (0,49-0,85)	0,22 (0,14-0,32)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana%	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,60 (0,48-0,75)	2,29 (0,23-22,66)	0,36 (0,14-0,91)	0,59 (0,29-1,23)
≥ 2 veces/día	0,38 (0,30-0,50)	0,0	0,58 (0,26-1,27)	0,46 (0,20-1,06)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,61 (0,40-0,92)	0,65 (0,51-0,84)	1,93 (0,36-10,39)
≥ 2 veces/día	0,43 (0,28-0,66)	0,51 (0,37-0,70)	0,68 (0,08-5,76)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada		
	No fumador	Actual	Ex fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,61 (0,42-0,87)	0,55 (0,35-0,88)	0,61 (0,45-0,83)
≥ 2 veces/día	0,51 (0,35-0,76)	0,43 (0,27-0,69)	0,33 (0,23-0,49)

Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y edulcorantes no nutritivos.

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Edulcorantes no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	2,19 (1,08-4,43)	5,43 (3,44-8,56)	4,70 (3,32-6,66)	3,98 (2,72-5,83)
≥ 5 veces/día	2,75 (1,17-6,48)	6,75 (3,99-11,43)	3,11 (1,96-4,93)	3,61 (2,22-5,86)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Edulcorante no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	6,04 (4,56-8,00)	3,66 (2,53-5,28)	3,26 (1,62-6,56)
≥ 5 veces/día	4,69 (3,20-6,87)	4,69 (3,05-7,21)	3,30 (1,52-7,14)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Edulcorantes no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	3,35 (2,59-4,33)	6,51 (4,56-9,28)
≥ 5 veces/día	2,79 (2,01-3,87)	7,06 (4,56-10,93)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/edulcorantes no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	4,58 (3,64-5,76)	1,10 (0,09-12,83)	3,75 (1,62-8,70)	2,62 (1,19-5,80)
≥ 2 veces/día	4,06 (3,03-5,45)	0,0	3,92 (1,46-10,56)	4,55 (1,93-10,71)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/edulcorante no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	6,11 (4,26-8,76)	3,23 (2,47-4,22)	7,23 (1,46-35,93)
≥ 5 veces/día	5,44 (3,41-8,69)	2,99 (2,15-4,17)	4,09 (0,70-24,07)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/edulcorante no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada		
	No fumador	Actual	Ex Fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	4,57 (3,34-6,27)	3,71 (2,34-5,89)	3,90 (2,71-5,61)
≥ 5 veces/día	3,90 (2,60-5,86)	5,81 (3,47-9,72)	2,49 (1,52-4,09)

Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada y bebidas azucaradas.

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,35 (0,10-1,18)	0,40 (0,16-0,99)	0,57 (0,25-1,26)	0,25 (0,08-0,82)
≥ 2 veces/día	0,38 (0,12-1,17)	0,16 (0,07-0,38)	0,20 (0,09-0,44)	0,28 (0,07-1,06)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,48 (0,26-0,88)	0,43 (0,18-1,06)	0,11 (0,02-0,50)
≥ 2 veces/día	0,27 (0,15-0,50)	0,12 (0,05-0,28)	0,13 (0,03-0,54)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,62 (0,30-1,31)	0,34 (0,18-0,63)
≥ 2 veces/día	0,21 (0,10-0,42)	0,20 (0,11-0,37)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana%	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,39 (0,23-0,66)	0,0	0,77 (0,17-3,41)	0,18 (0,02-1,92)
≥ 2 veces/día	0,17 (0,10-0,29)	0,0	0,58 (0,07-4,55)	0,10 (0,01-1,35)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,43 (0,18-1,02)	0,36 (0,20-0,64)	0,0
≥ 2 veces/día	0,16 (0,07-0,37)	0,24 (0,12-0,45)	0,0

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/bebidas azucaradas	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada		
	No fumador	Actual	Ex fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	0,38 (0,19-0,79)	0,71 (0,28-1,77)	0,35 (0,15-0,82)
≥ 2 veces/día	0,24 (0,12-0,49)	0,19 (0,08-0,46)	0,16 (0,07-0,38)

Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada y edulcorantes no nutritivos.

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Edulcorantes no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	3,18 (1,14-8,84)	5,01 (2,46-10,16)	5,7 (2,86-11,58)	7,60 (2,66-21,71)
≥ 5 veces/día	2,08 (0,47-9,31)	3,70 (1,44-9,47)	12,67 (3,67-43,72)	21,78 (2,70-175,29)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Edulcorante no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	6,62 (3,57-10,93)	5,11 (2,57-10,18)	7,00 (1,64-29,91)
≥ 5 veces/día	13,18 (5,01-34,67)	8,75 (2,81-27,24)	2,33 (0,46-11,81)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Edulcorantes no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	3,74 (1,99-7,02)	8,14 (4,72-14,04)
≥ 5 veces/día	4,47 (1,87-10,72)	10,57 (4,73-23,60)

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/edulcorantes no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	5,06 (3,29-7,78)	0,0	63,00 (4,90-810,31)	0,0
≥ 2 veces/día	8,87 (4,50-17,52)	0,0	16,33 (1,35-197,77)	0,0

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/edulcorante no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	6,00 (3,20-11,22)	4,56 (2,60-8,00)	0,0
≥ 5 veces/día	7,18 (2,84-18,16)	6,25 (2,82-13,87)	0,0

Asociación entre Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno controlada y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/edulcorante no nutritivos	Diabetes tipo 2 por autoreporte con glicemia de ayuno alterada		
	No fumador	Actual	Ex Fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	5,77 (3,02-11,04)	6,30 (2,96-13,38)	4,29 (2,12-8,67)
≥ 5 veces/día	6,16 (2,54-14,95)	8,41 (2,68-26,40)	6,75 (2,34-19,48)

Obesidad y bebidas azucaradas.

Asociación entre Obesidad y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Bebidas azucaradas	Obesidad			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,13 (0,88-1,47)	1,19 (0,98-1,45)	1,10 (0,90-1,35)	1,17 (0,90-1,35)
≥ 2 veces/día	1,34 (1,05-1,71)	1,28 (1,06-1,56)	1,04 (0,85-1,28)	1,17 (0,88-1,54)

Asociación entre Obesidad y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Bebidas azucaradas	Obesidad		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,05 (0,89-1,23)	1,14 (0,95-1,36)	1,42 (1,03-1,94)
≥ 2 veces/día	0,94 (0,80-1,11)	1,33 (1,11-1,59)	2,08 (1,51-2,86)

Asociación entre Obesidad y consumo de bebidas azucaradas, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Bebidas azucaradas	Obesidad	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,26 (1,10-1,45)	1,06 (0,88-1,27)
≥ 2 veces/día	1,41 (1,22-1,63)	1,11 (0,92-1,33)

Asociación entre Obesidad y consumo de bebidas azucaradas, según estratos nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/bebidas azucaradas	Obesidad			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana%	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,14 (1,01-1,29)	1,80 (0,72-4,51)	1,26 (0,83-1,90)	0,95 (0,63-1,42)
≥ 2 veces/día	1,18 (1,04-1,33)	2,62 (1,02-6,77)	1,11 (0,74-1,67)	1,22 (0,80-1,85)

Asociación entre Obesidad y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/bebidas azucaradas	Obesidad		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,19 (0,97-1,47)	1,02 (0,88-1,18)	2,87 (0,81-10,18)
≥ 2 veces/día	1,14 (0,93-1,39)	1,26 (1,07-1,47)	1,97 (0,53-7,26)

Asociación entre Obesidad y consumo de bebidas azucaradas, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/bebidas azucaradas	Obesidad		
	No fumador	Actual	Ex fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,18 (1,00-1,38)	1,14 (0,92-1,41)	1,10 (0,89-1,36)
≥ 2 veces/día	1,37 (1,16-1,63)	1,07 (0,87-1,31)	1,23 (0,99-1,53)

Obesidad y edulcorantes no nutritivos.

Asociación entre Obesidad y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de edad en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Edad/Edulcorantes no nutritivos	Obesidad			
	35-44	45-54	55-64	65-74
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,45 (1,17-1,79)	1,60 (1,34-1,90)	1,66 (1,37-2,00)	1,78 (1,40-2,28)
≥ 5 veces/día	1,25 (0,93-1,69)	1,74 (1,36-2,21)	1,67 (1,29-2,15)	1,85 (1,34-2,55)

Asociación entre Obesidad y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de educación en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de educación/Edulcorante no nutritivos	Obesidad		
	Básico	Medio	Avanzado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,70 (1,46-1,97)	1,69 (1,44-1,98)	1,50 (1,12-2,02)
≥ 5 veces/día	1,88 (1,52-2,34)	1,59 (1,28-1,99)	1,53 (1,08-2,17)

Asociación entre Obesidad y consumo de edulcorantes no nutritivos, según sexo en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Sexo/Edulcorantes no nutritivos	Obesidad	
	Femenino	Masculino
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,50 (1,32-1,71)	1,66 (1,42-1,95)
≥ 5 veces/día	1,46 (1,23-1,74)	1,76 (1,40-2,21)

Asociación entre Obesidad y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de nivel de actividad física en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Nivel de actividad física/edulcorantes no nutritivos	Obesidad			
	No	<4 veces/mes	1 a 2 veces/semana	≥3 veces/semana
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0	1,0
≤ 1 vez/día	1,73 (1,55-1,94)	0,92 (0,43-1,96)	1,59 (1,11-2,29)	1,16 (0,80-1,69)
≥ 2 veces/día	1,67 (1,43-1,95)	2,94 (1,23-7,05)	1,01 (0,62-1,65)	1,46 (0,89-2,38)

Asociación entre Obesidad y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de patrón alimentario en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Patrón alimentario/edulcorante no nutritivos	Obesidad		
	Deficiente	Regular	Saludable
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,83 (1,55-2,15)	1,48 (1,29-1,69)	3,30 (1,29-8,39)
≥ 5 veces/día	2,19 (1,73-2,76)	1,37 (1,14-1,65)	1,59 (0,53-4,81)

Asociación entre Obesidad y consumo de edulcorantes no nutritivos, según estratos de consumo de tabaco en los participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO), Chile, 2014.

Tabaco/edulcorante no nutritivos	Obesidad		
	No fumador	Actual	Ex Fumador
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Ninguna/Referencia	1,0	1,0	1,0
2 a 4 veces/día	1,54 (1,33-1,80)	1,68 (1,39-2,02)	1,48 (1,22-1,79)
≥ 5 veces/día	1,56 (1,26-1,92)	1,81 (1,41-2,34)	1,38 (1,06-1,81)

Anexo 3. Acta de aprobación del comité ético.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

ACTA DE APROBACIÓN
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CEC-MEDUC
Re- acreditado por SEREMI de Salud
Resolución Exenta Nº012321 del 07 de junio de 2017

NUEVO ESTUDIO

Fecha y N° de Sesión: 10 de octubre de 2019, Sesión N° 17.

Investigador responsable: Gary Vladimir Sánchez Gordón

ID Protocolo: 190913007

Título del Proyecto: Asociación entre la ingesta de azúcares libres y endulzantes, y las condiciones cardiometabólicas en participantes de la Cohorte Poblacional del Maule (MAUCO). Chile, 2014.

Facultad/Unidad Académica: Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Académico Responsable: Claudia Bambs Sandoval

Sitio de realización: DEpartamento de Salud Pública

Financiamiento: Otro (indicar) no requiere financiamiento

Miembros del Comité que participaron en la aprobación del estudio:

Dra. Claudia Uribe Torres, Presidente.

Dra. Colomba Cofré Dougnac, Vice-Presidente.

Mg. Andrea Villagrán Torres, Secretaria Ejecutiva.

Sr. Jorge Muñoz Castillo, Abogado miembro externo.

Dr. Gustavo Kaltwasser González, Miembro externo.

Srta. Alyssa Garay Navea, Representante de la comunidad.

Klgo. Antonio López Fuenzalida, Carrera de Kinesiología.

PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Dr. Diego García-Huidobro, Departamento Medicina Familiar.

Dra. Marisa Torres Hidalgo, Departamento de Salud Pública.

EU Mónica Cifuentes Soro, Miembro externo.

Documentos recibidos por el comité:

- Carta Presentación Investigador Responsable
- Carta Apoyo Jefe de Departamento

Documentos revisados y aprobados por el comité:

- Formulario para la aprobacion de investigacion CEC-MedUC.pdf
- Formulario Dispensa de CI.pdf
- Protocolo

Considerando que:

1- los investigadores referidos cuentan con la experiencia necesaria para la conducción y el desarrollo de este tipo de estudio.

2- la metodología descrita es apropiada para el cumplimiento de los objetivos del estudio, siguiendo la normativa nacional vigente y los estándares internacionales.

3- El estudio considera el análisis de información secundaria, recogida originalmente por medio de proceso consentimiento informado.

4- se considera el resguardo de la confidencialidad de la información sensible en la difusión de resultados.

PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Resolución CEC-MedUC:

Este proyecto cuenta con la opinión favorable con fecha 10 de octubre de 2019 en la sesión ordinaria N°17 del Comité y tiene vigencia de un año.

El investigador responsable deberá solicitar la renovación anual de la presente aprobación ética con al menos 45 días de anticipación si desea continuar con el estudio. Si no ha recibido la respuesta oficial a su solicitud, el investigador deberá detener las actividades del proyecto y no podrá proceder con el análisis de los datos.

En la eventualidad de querer incorporar modificaciones al estudio, por ejemplo, diseño o rediseño de instrumentos de recolección de datos, el personal a cargo, los procedimientos especificados en el protocolo aprobado u otros, el investigador deberá notificarlo al Comité por medio de una enmienda (a través de plataforma) para la evaluación y emisión de una nueva carta de aprobación ética.

PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Por favor lea cuidadosamente la hoja anexa a esta carta en la que se indican todas sus responsabilidades como investigador responsable de este estudio. (ID: 190913007)

Le saludan cordialmente,

SRA. ANDREA VILLAGRÁN TORRES
Secretaria Ejecutiva CEC-MedUC

DRA. CLAUDIA URIBE TORRES
Presidenta CEC-MedUC

Santiago, 18 de octubre de 2019

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC Med UC
Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el acta del Comité Etico Científico de la Facultad de Medicina (CEC-Med UC). Este Comité adhiere a los principios éticos de Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica, que considera como norma fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición, desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Este Comité cumple además con las guías de buena práctica clínica definidas por la conferencia internacional de armonización (GCP-ICH); y con las leyes chilenas 20.120 y 19.628 sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal