



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estudio de la Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) como edulcorante natural y su uso en beneficio de la salud

Study of Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) as a natural sweetener and its use in benefit of the health

Rebeca Salvador-Reyes; Medali Sotelo-Herrera; Luz Paucar-Menacho*

Departamento de Ingeniería Agroindustrial, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Santa, Ancash-Perú.

Recibido 21 mayo 2014. Aceptado 08 septiembre 2014.

Resumen

La stevia, conocida también como “El edulcorante milagroso”, es considerada el mejor sustituto del azúcar debido a que es hasta 300 veces más dulce y no contiene calorías. Este arbusto, cultivado en los bosques de Brasil y Paraguay, presenta en su composición un alto porcentaje de glucósidos de esteviol (esteviosido y rebaudiosida A), los cuales le confieren un sabor dulce intenso y propiedades terapéuticas contra la diabetes, la hipertensión y la obesidad; además ayuda al control del peso, la saciedad y el hambre. Por su contenido en compuestos fenólicos, la stevia actúa también como un excelente antioxidante y anticancerígeno; asimismo se ha demostrado que posee propiedades antibacterianas, anticonceptivas y diuréticas. Este trabajo de revisión tuvo como objetivo, recopilar información sobre los estudios realizados a la stevia como alternativa al azúcar y los beneficios de su consumo.

Palabras clave: *Stevia rebaudiana*, edulcorante natural, glucósidos de esteviol, diabetes, antioxidante.

Abstract

Stevia, also known as "The miracle sweetener", is considered the best sugar substitute because it is up to 300 times sweeter and contains no calories. This shrub, grown in the forests of Brazil and Paraguay, has in its composition a high percentage of steviol glycosides (stevioside and rebaudioside A), which give it an intensely sweet taste and therapeutic properties against diabetes, hypertension and obesity also helps control weight, satiety and hunger. For its content in phenolic compounds, Stevia also acts as an excellent antioxidant and anticarcinogenic; also has been shown to have antibacterial, contraceptive, and diuretic properties. This review paper aims to collect information on the studies undertaken to stevia as an alternative to sugar and the benefits it provides consumption.

Keywords: *Stevia rebaudiana*, natural sweetener, steviol glycosides, diabetes, antioxidant.

1. Introducción

Los edulcorantes son utilizados como sustitutos del azúcar en los tratamientos contra el sobrepeso y la diabetes, enfermedades que pueden conducir al desarrollo de múltiples padecimientos, especialmente del tipo crónico degenerativo (Velasco y Echavarría, 2011). La stevia en particular es un aditivo alimentario bajo en calorías o podría llamarse así el fármaco potencial adecuado para los diabéticos (Yong-Heng *et al.*, 2014).

El consumo de alimentos y bebidas que contienen edulcorantes no calóricos ha aumentado significativamente en los últimos años, en Estados Unidos un 86 % de la población consume alimentos y bebidas bajos en azúcares (Yantis, 2011). Entre los edulcorantes no calóricos podemos mencionar a la sacarina, aspartame, sucralosa, acesulfame K, neotamo, alitamo y la recientemente incluida stevia, cuyo sabor es lo más parecido al azúcar pero sin el gusto metálico característico de

* Autor para correspondencia
E-mail: luzpaucar@uns.edu.pe (L. Paucar).

los otros edulcorantes, además es no cancerígeno.

La stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) es una planta herbácea perenne que pertenece a la familia Asteraceae. Crece como arbusto salvaje en el suroeste de Brasil y Paraguay, donde es conocida con el nombre de ka'a he'ê (en guaraní, hierba dulce) (Núñez, 2011). Es valorada en estos países y el mundo, debido a su composición rica en un glucósido bajo en calorías llamado esteviósido cuyo poder edulcorante en estado puro y cristalino es 300 veces mayor que el azúcar de caña. La *Stevia* reduce los niveles de glucosa en la sangre hasta en un 35% y posee alta demanda internacional por parte de Japón, China, Corea, Taiwán, Israel, Paraguay, Uruguay y Brasil (Álvarez, 2004). En tal sentido, el trabajo comprendió el estudio de la stevia como alimento funcional, especialmente por su poder edulcorante natural, su uso como sustituto del azúcar, así como el impacto que tiene su consumo en beneficio a la salud.

2. Composición de stevia

Los compuestos responsables del dulzor de la *Stevia rebaudiana* son los glucósidos de esteviol aislados e identificados como esteviósido, esteviolbíosido, rebaudiósido A, B, C, D, E y F y dulcósido. Éstos se encuentran en las hojas de la planta en porcentajes variables (Tabla 01) en función de la especie, las condiciones de crecimiento y las técnicas agronómicas, llegando a alcanzar hasta el 15% de su composición (Gilabert y Encinas, 2014).

Tabla 1

Glucósidos dulces en las hojas de *Stevia*

Glucósidos	Contenido en % de las hojas en peso seco		
	Gardana <i>et al.</i> (2003)	Goyal <i>et al.</i> (2010)	Kinghorn y Soejarto (1985)
Esteviósido	5,8 ± 1,3	9,1	5–10
Rebaudiósido A	1,8 ± 0,2	3,8	2–4
Rebaudiósido C	1,3 ± 0,4	0,6	1–2
Dulcósido	ND	0,3	0,4–0,7

Los extractos purificados obtenidos de hojas de *Stevia* contienen más del 95% de esteviósido y/o rebaudiósido A (EFSA, 2010). Los alimentos procesados contienen glucosidos de esteviol que son bajos en calorías, además su dulzor es de 100 a 300 veces mayor que el de la sacarosa (Lemus-Mondaca *et al.*, 2012), mientras que el del rebaudiósido A es unas 50 a 250 veces superior. Estos glucósidos no pueden ser absorbidos en el tracto gastrointestinal, por lo que son hidrolizados principalmente por bacilos del grupo Bacteroides de la microbiota intestinal (Renwick y Tarka, 2008).

3. Acción antioxidante de la stevia

Los antioxidantes ayudan a neutralizar los radicales libres (causantes del cáncer, enfermedades cardiovasculares y la diabetes) presentes en la sangre, actuando como captadores de oxígeno y no mostrando efectos secundarios tóxicos (Lemus-Mondaca *et al.*, 2012). Los análisis en laboratorio demostraron que la *Stevia* es extraordinariamente rica en hierro, magnesio y cobalto (Ibnu *et al.*, 2014 y Barba *et al.*, 2014); no contiene cafeína y posee efectos antioxidantes con la presencia de antocianinas en 3-glucosidos (Carbonell-Capella *et al.*, 2013).

Shukla *et al.* (2012) realizaron un estudio sobre la actividad antioxidante del extracto de hojas de *Stevia rebaudiana* (ALES) en comparación con el ácido ascórbico. Para ello, primero determinaron su contenido en ácidos fenólicos con el uso del reactivo de Foli-Ciocalteu, resultando 56,74 mg de ácido fenólico por gramo de ALES; luego comprobó la capacidad para eliminar radicales libres mediante la prueba de DPHT (1-1-difenil-2 picrilo hidracilo) con ALES a diferentes concentraciones y ácido ascórbico como patrón, de esta manera observó que a mayores concentraciones de ALES la absorbancia disminuye y por tanto el extracto de hojas de *Stevia rebaudiana* tiene el poder de eliminar radicales libres, e inhibir sus reacciones en cadena.

Tiempo atrás Kim *et al.* (2011), también había comprobado los efectos antioxidantes de las hojas de stevia. En su experimento, determinó que las hojas de stevia contienen altos niveles de ácido fólico (52,18 mg/100 g) y compuestos de pirogalol (951,27 mg / 100 g) en base seca, concluyendo que la stevia es una fuente de antioxidantes naturales benéficos a la salud.

4. La stevia como diurético

Los diuréticos ayudan a disminuir la presión arterial mediante la excreción de la orina y cantidad de sodio del cuerpo (Lahlou *et al.*, 2006), ayudando así a reducir la sangre que circula en el sistema cardiovascular (Reyes y Taylor, 1999).

Melis (1999) realizó un experimento en ratas Wistar macho (250-350 g cada una) bajo anti diuresis o condiciones de diuresis de agua. Para ello inyectó a 10 ratas una dosis de stevia de 0,05 mg/kg de peso vía intravenosa, posteriormente evaluó la concentración de sodio y potasio en su orina, encontrando un diferencia significativa en el incremento de estos elementos en comparación con las ratas que no consumieron stevia. Años más tarde, Wright *et al.* (2007) llegó al mismo resultado al comparar los efectos diuréticos de las hojas de stevia con otras hierbas terapéuticas.

5. Un aliado contra la diabetes

La diabetes mellitus tipo II, es el tipo de diabetes con mayor incidencia en el mundo, se trata de un desorden metabólico crónico resultado de un defecto en la secreción de insulina (DeFronzo, 1988). Los esteviósidos reducen el exceso de glucosa en la sangre (Susuki *et al.*, 1977; Chen *et al.*, 2005 y Anton *et al.*, 2010) y tienden a potenciar la secreción de insulina (Jeppesen *et al.*, 2002; Lailerd *et al.*, 2004) en pacientes con esta enfermedad, pudiendo ser considerada como aditivo para el mejoramiento de la regulación de la diabetes (Nuñez, 2011).

Ferreira *et al.* (2006) compararon los efectos de las hojas de *Stevia rebaudiana* y

esteviósidos sobre la glucemia y la gluconeogénesis hepática en ratas macho, el experimento determinó que una dosis de 5,5 mg/kg de peso (por 15 días) no produce efecto alguno, sin embargo si se aumenta la dosis a 20 mg/kg de peso corporal la concentración de glucosa plasmática disminuye al disminuir las actividades del pituvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK). Cabe resaltar que estos resultados fueron observados en ratas diabéticas, el esteviósido no tiene ningún efecto en la reducción de la glucosa plasmática en condiciones normales.

Asimismo, una comida de prueba estándar suplementado con 1 g de esteviósido (se utilizó 1 g de almidón como control) dado a 12 sujetos diabéticos tipo 2 es capaz de reducir los niveles postprandiales de glucosa en sangre en aproximadamente 18% (Gregersen *et al.*, 2004).

6. Consumo de stevia para el control de peso y la obesidad

El consumo de stevia es importante para la gente que desea perder peso, no solo porque ayuda a disminuir la ingesta de calorías, sino porque reduce los antojos y la necesidad de estar comiendo dulces.

Anton *et al.* (2010) midieron los efectos de la stevia sobre la ingesta de alimentos, saciedad, glucosa y niveles de insulina en comparación con el aspartamo y la sacarosa. Durante 3 días aplicó una precarga de cada endulzante (Stevia 290 kcal, Aspartamo 290 kcal, Sacarosa 493 kcal) 20 minutos antes de cada comida (desayuno, almuerzo y cena) a 40 individuos (19 normales y 12 obesos, entre 18 y 50 años), además midió los niveles de glucosa en la sangre 20 minutos antes y después de cada precarga. Los resultados de este experimento revelaron que las personas que recibieron las precargas de stevia y aspartame consumieron la misma cantidad de alimentos que las que recibieron sacarosa, por tanto la saciedad fue la misma a pesar que se consumió menos calorías. También se observó una

reducción en los niveles de glucosa e insulina postprandial en aquellos que consumieron stevia, además de una reducción de 1 kg de peso.

7. La stevia contra la hipertensión

Por años, las tribus Guaraníes de Paraguay y Brasil han usado diferentes especies de stevia, principalmente *Stevia rebaudiana*, como endulzante para contrarrestar el sabor amargo de los medicamentos a base de diferentes plantas y bebidas, y con fines medicinales que incluyen la regulación de la glicemia e hipertensión (Lee *et al.*, 2001). Los primeros estudios tanto en animales y seres humanos demostraron que el esteviósido y extracto de stevia tiene efecto vasodilatador, diurético y cardiotónico (regula la presión y los latidos del corazón) (Melis, 1995; Villagran *et al.*, 2009). Se han realizado diversos estudios (tanto en animales como en humanos) sobre el efecto del extracto de hojas de stevia contra la hipertensión: Melis (1996) observó un efecto hipotensor en ratas entre 40 y 60 días después de la administración de extracto de hojas de stevia; del mismo modo, la reducción de la presión arterial se produce en ratas después de dosis orales repetidas de esteviósido a 25 mg / kg peso corporal por día durante 6 semanas (Jeppesen *et al.*, 2003).

Los estudios en seres humanos han demostrado también el efecto del esteviósido en el sistema cardiovascular. El esteviósido provoca bradicardia e hipotensión. Del mismo modo, un efecto hipotensor ligero fue observado en personas que recibieron un té preparado a partir de *Stevia rebaudiana* (extracto de Stevia) al día durante 30 días (Humboldt y Boeckh, 1981).

8. Efecto Antibacteriano

Estudios señalan que el extracto de hojas de stevia actúa como bactericida sobre *Streptococcus mutans*, responsable de las caries dentales al poseer propiedades antibacterianas (Kujur *et al.*, 2010) y antivirales.

Un estudio efectuado por Giacaman *et al.* (2013) evaluó el efecto de los diferentes edulcorantes comerciales en la desmineralización del esmalte dental y sobre las propiedades criogénicas del *Streptococcus mutans*. Las biopelículas de *S. mutans*-UA159 se cultivaron en placas y se expusieron a edulcorantes como: Stevia, sucralosa, sacarina, aspartamo y fructosa, durante 5 minutos 3 veces por día (durante 5 días). Luego de evaluar la pérdida de la dureza del esmalte, los resultados indicaron que la stevia redujo el número de células criogénicas viables (biofilm) en comparación con la sacarosa y por tanto causó menos daño al esmalte dental (artificial).

Por otro lado, Kuntal (2013) evaluó el efecto del extracto de hojas de stevia en la curación de heridas. Para ello, administró dosis de stevia a 150, 250 y 500 mg/kg de peso en ratas con heridas; comparó los resultados con el uso de povidona (un antiséptico comercial) y observó que a los 15 días las heridas tratadas con stevia disminuyeron significativamente en comparación con las tratadas con povidona, además el efecto cicatrizante aumentó proporcionalmente a la concentración de stevia suministrada.

Un experimento reciente realizado por Wang *et al.* (2014) comprobó los efectos antibacterianos de la stevia en el control de la diarrea en lechones híbridos. A una población de 216 lechones le fue suministrado por grupos, durante 28 días, 6 dietas con diferentes dosis de extracto de stevia (0, 100, 150, 200, 250 y 300 mg/kg de peso). El estudio reveló que los lechones alimentados con una mayor dosis de stevia presentaron menos diarrea, por lo que no sufrieron deshidratación ni pérdida de peso.

9. La Stevia como inmunomodulador

Un inmunomodulador es cualquier sustancia que ayuda a regular el sistema inmunológico, no tiende a aumentar la inmunidad, sino que la normalizarla optimizando la respuesta inmune. Este

comportamiento se debe a que contiene alcaloides que contribuyen a la defensa celular y valor hormonal (Siddique *et al.*, 2014). Sehar *et al.* (2008) realizó un ensayo en ratas para determinar la actividad inmuno-moduladora del esteviósido en diferentes parámetros del sistema inmune en tres dosis diferentes (6,25; 12,5 y 25 mg / kg de peso). El estudio demostró que los esteviósidos aumentan sustancialmente la proliferación en el LPS de Coe-A y B y células T estimuladas, respectivamente. Por lo tanto, demostró que la stevia es prometedora como agente inmuno-modulador, pues actúa mediante la estimulación de la inmunidad celular y la función fagocítica.

10. Otros beneficios

Se ha comprobado que la stevia sirve también como anticonceptivo (Unny *et al.*, 2003), para el tratamiento de alteraciones de la piel (Kuntal, 2013). Entre otras bondades, estimula el estado de alerta, facilita la digestión, las funciones gastrointestinales (Ibnu *et al.*, 2014; Shivanna *et al.*, 2013) y mantiene la sensación de vitalidad y bienestar (Hill *et al.*, 2014). Muchos consumidores de stevia señalaron una disminución del deseo de comer dulces y alimentos grasos (Anton *et al.*, 2010). Asimismo otros indican que su consumo reduce el deseo del tabaco y de bebidas alcohólicas (Lemus-Mondaca *et al.*, 2012).

11. Metabolismo de la stevia

Los glucósidos de esteviol pasan por el cuerpo sin producir ningún tipo de acumulación o impacto calórico significativos en el cuerpo. Éstos no se digieren y pasan a través del tubo digestivo alto completamente intactos. Las bacterias intestinales en el colon (*Bacterioides* spp) hidrolizan los glucósidos de esteviol en esteviol al cortar sus unidades de glucosa. Luego, el esteviol es absorbido por la vena porta y, principalmente, es metabolizado por el hígado a glucorónido de esteviol, y, finalmente, es eliminado a través de la orina (Geuns *et al.*, 2007).

12. Contraindicantes y efectos secundarios

Las investigaciones han demostrado que el extracto purificado de la hoja de stevia es seguro para su uso en alimentos y bebidas para la población general, las embarazadas, los niños y los adultos y niños que padecen diabetes, es así que no se han identificado efectos secundarios negativos (GSI, 2013). Los estudios realizados en seres humanos demostraron que las dosis diarias de glucósidos de esteviol de hasta 1000 mg por persona al día fueron bien toleradas por personas con niveles de metabolización de glucosa normales y por personas que padecen diabetes mellitus tipo 2. Esta dosis equivale a 16,6 mg/kg de peso corporal por día para una persona de 60 kg (lo que corresponde a, aproximadamente, 330 mg de equivalentes de esteviol por persona al día o a 5,5 mg de equivalentes de esteviol/kg de peso corporal por día) (Maki *et al.*, 2008).

13. Producción y consumo de Stevia

Un 70% de la producción mundial de stevia es destinada para procesar cristales de esteviósido, el otro 30% se destina a herbarios. Esta planta puede prepararse como una infusión y beberla, o puede ser procesada y obtener su extracto con el fin de endulzar otras bebidas o alimentos no regulado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) (Yantis, 2011). Los diferentes usos y aplicaciones de la Stevia dependen del nivel de dulzor que se quiere incluir en un producto (Gonzales, 2011).

En su forma más sencilla, la stevia es consumida directamente como hojas frescas de sabor suave y licoroso. En su estado natural estas hojas se suelen utilizar en comidas (salsas) o infusiones y llegan a ser entre 15 a 30 veces más dulces que el azúcar. También se suele utilizar las hojas de stevia secas y molidas, con el fin de potenciar su poder edulcorante. Las hojas de stevia no se pueden disolver, razón por la que su presentación es en bolsas filtrantes (Gonzales-Moralejo, 2011; Millones *et al.*, 2014).

Los extractos y polvos de stevia, presentaciones más refinadas de esta planta, se utilizan en empresas agroindustriales como edulcorantes no calóricos, de bebidas, mermeladas, productos de panificación, cereales, entre otros (Gonzales, 2011). Personas con diabetes o sobrepeso, consumen la stevia en tabletas, igual como se hace con otros edulcorantes como la sacarina.

14. Conclusiones

En este trabajo se ha definido a la stevia como mejor sustituto del azúcar, debido a su origen natural y bajo contenido calórico. Esta planta, cuyas hojas llegan a ser hasta 300 veces más dulces que la sacarosa, es una buena alternativa para el tratamiento de enfermedades crónicas como diabetes y obesidad; asimismo puede ser consumida por personas sanas que quieran mejorar aún más su estilo de vida, debido a que no presenta efectos secundarios. Los estudios científicos futuros sobre esta planta serán de gran ayuda para la agroindustria que ya ha empezado a incorporar a la stevia como endulzante de bebidas y otros.

15. Referencias bibliográficas

- Anton, S.; Martin, C.; Han, H.; Coulon, S.; Cefalu, W.; Geiselman, P. 2010. Effects of Stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 55: 37–43.
- Álvarez, J. 2004. *Stevia rebaudiana Bertoni*. Universidad EAFIT. Departamento de Negocios Internacionales. Secretaria de Agricultura y Desarrollo Rural de Antioquia, Medellín. 71p.
- Barba, F.; Criado, M.; Belda-Galbis, C.; Esteve, M.; Dolores, R. 2014. *Stevia rebaudiana Bertoni* as a natural antioxidant/antimicrobial for high pressure processed fruit extract: Processing parameter optimization. *Food Chemistry* 148: 261–267.
- Carbonell-Capella J.; Barba, F.; Esteve, M.; Frígola, A. 2013. High pressure processing of fruit juice mixture sweetened with Stevia rebaudiana Bertoni: Optimal retention of physical and nutritional quality. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 18: 48-56.
- Chen, T.; Chen, S.; Chan, P.; Chu, Y.; Yang, H.; Cheng, J. 2005. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med* 71: 108–113.
- DeFronzo, R. 1988. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667–687.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2010. Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 8: 15–37.
- Ferreira, E.; Rocha, F.; Duarte, M.; Alves, W.; De-Araujo, L.; Bazotte, R. 2006. Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. *Planta Med*, 72: 691–696.
- Gardana, C.; Simonetti, P.; Canzi, E.; Zanchi, R.; Pietta, P. 2003. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 51: 6618–6622.
- Geuns, J.; Buyse, J.; Vankeirsbilck, A.; Temme, E. 2007. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Exp. Biol. Med*, 232: 164-173.
- Giacaman, R.; Campos, P.; Muñoz-Sandoval, C.; Castro, R. 2013. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel. *Archives of oral biology* 58: 1116–1122.
- Gilbert, J.; Encinas, T. 2014. De la stevia al E-960: un dulce camino. *Ciencia y Tecnología de los Alimentos*. Universidad Complutense de Madrid. Reduca (Recursos Educativos). Serie Congresos Alumnos 6: 305-311.
- Gonzales-Moralejo, A. 2011. Aproximación a la comprensión de un endulzante natural alternativo, la *Stevia rebaudiana Bertoni*: producción, consumo y demanda potencial. *Agroalimentaria* 17: 57-69.
- Goyal, S.; Samsher; Goyal, R. 2010. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: A review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 61: 1–10.
- GSI (Global Stevia Institute). 2013. Estudio de la seguridad de la Stevia. Disponible en: www.globalsteviaintstitute.com
- González, A. 2011. Aproximación a la comprensión de un endulzante natural alternativo, la *Stevia rebaudiana Bertoni*: producción, consumo y demanda potencial. *Agroalimentaria* 17: 57-69.
- Gregersen, S.; Jeppesen, P.; Holst, J.; Hermansen, K. 2004. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 53: 73–76.
- Hill, S.; Prokosch, M.; Morin, A.; Rodeheffer, C. 2014. The effect of non-caloric sweeteners on cognition, choice, and post-consumption satisfaction. *Appetite* 83: 82-88.
- Humboldt, G.; Boech, E. 1981. Efeito do edulcorante natural (stevioside) e sintético (sacarina) sobre o ritmo cardiaco em ratos. *Arq Bras Cardiol* 30: 257–277.
- Ibnu, E.; Bin, A.; Mimi, A. 2014. Evaluación de la tolerancia a los metales pesados en hojas, tallos y flores de la *Stevia Rebaudiana* Planta. *Ciencias Ambientales* 20: 386-393.
- Jeppesen, P.; Gregersen, S.; Alstrup, K.; Hermansen, K. 2002. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine* 9: 9–14.
- Jeppesen, P.; Gregersen, S.; Rolfsen, S.; Jepsen, M.; Colombo, M.; Agger, A. 2003. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic *Goto-Kakizaki* rat. *Metabolism*, 52: 372–378.
- Kim, I.; Yang, M.; Lee, O.; Kang, S. 2011. The antioxidant activity and the bioactive compound

- content of *Stevia rebaudiana* water extracts. LWT - Food Science and Technology 44:1328-1332.
- Kinghorn, A.; Soejarto, D. 1985. Current status of stevioside as a sweetening agent for human use. In H. Wagner, H. Hikino, & N. Farnsworth (Eds.), Economics and medicinal plant research 1: 1-52. London, UK: Academic Press.
- Kuntal, D.; 2013. Wound healing potential of aqueous crude extract of *Stevia rebaudiana* in mice. Brazilian Journal of Pharmacognosy 23: 351-357.
- Kujur, R.; Singh, V.; Ram, M.; Yadava, H.; Singh, K.; Kumari, S.; Roy, B. 2010. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats. Pharmacognosy Res 2: 258-263.
- Lailerd, N.; Saengsirisuwan, V.; Sloniger, J.; Toskulkao, C.; Henriksen, E. 2004. Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle. Metabolism 53: 101-107.
- Lahlou, S.; Tahraoui, A.; Israili, Z.; Lyoussi, B. 2006. Diuretic activity of the aqueous extracts of *Carum carvi* and *Tanacetum vulgare* in normal rats. Journal of Ethnopharmacology 110: 458-463.
- Lee, C.; Wong, K.; Liu, J.; Chen, Y.; Cheng, J.; Chan, P. 2001. Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce anti-hypertension. Planta Med, 67: 796-799.
- Lemus-Mondaca, R.; Vega-Gálvez, A.; Zura-Bravo, L.; Ah-Hen K. 2012. *Stevia rebaudiana* Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. Food Chemistry 132: 1121-1132.
- Maki, K.; Curry, L.; Reeves, M.; Toth, P.; McKenney, J.; Farmer, M.; Schwartz, S.; Lubin, B.; Boileau, A.; Dicklin, M.; Carakostas, M.; Tarka, S. 2008. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. Food Chem Toxicol 7: 47-53.
- Melis, M. 1995. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. Journal of Ethnopharmacology 47: 129-134.
- Melis, M. 1996. A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 29: 669-675.
- Melis, M. 1999. Effect of crude extract of *Stevia rebaudiana* on renal water and electrolytes excretion. Phytomedicine 6: 247-250.
- Melis, M.; Sainati, A. 1991. Participation of prostaglandins in the effect of stevioside on rat renal function and arterial pressure. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 24: 1269-1276.
- Millones, C.; Mori, G.; Bacalla, J.; Vásquez, E.; Tafur, R. 2014. Obtención de un filtrante de anís de monte (*Tagetes filifolia* Lag.) edulcorado con hojas de estevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni). Scientia Agropecuaria 5(1). 45-51.
- Nuñez, E. 2011. *Stevia rebaudiana* Bertoni, un sustituto del azúcar. Área Ciencia de las Plantas y Recursos Naturales Maestría en Producción Vegetal - Ciclo de Seminarios.
- Renwick, A.; Tarka, S. 2008. Microbial hydrolysis of steviol glycosides. Food and Chemical Toxicology 46: 70-74.
- Sehar, I.; Kaul, A.; Bani, S.; Pal, C.; Kumar, S. 2008. Immune up regulatory response of a non-caloric natural sweetener, stevioside. Chemo-Biological Interactions 173:115-121.
- Reyes, A.; Taylor, S. 1999. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. Cardiovascular Drugs and Therapy 13: 371-398.
- Shivanna, N.; Mahadev, N.; Farhath, K.; Vijay K. 2013. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. Journal of Diabetes and Its Complications 27: 103-113.
- Shukla, S.; Mehta, A.; Mehta, P.; Bajpai, V. 2012. Antioxidant ability and total phenolic content of aqueous leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bert. Experimental and Toxicologic Pathology 64: 807-811.
- Siddique, A.; Syed, M.; Mohammad, A.; Mohammad, A.H.; Mohammad, A. 2014. Phytochemical screening and comparative antimicrobial potential of different extracts of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves. Asian Pacific Journal of Tropical Disease 4: 275-280.
- Susuki, H.; Kasai, T.; Sumihara, M. 1977. Effects of oral administration of stevioside on level of blood glucose and liver glycogen of intact rats. Nippon Noigei Kagaku kaishi 51: 171-173.
- Unny, R.; Chauhan, A.; Joshi, Y.; Dobhal, M.; Gupta, R. 2003. A review on potentiality of medicinal plants as the source of new contraceptive principles. Phytomedicine 10: 233-260.
- Velasco, O.; Echavarría, S. 2011. Edulcorantes utilizados en alimentos. Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional. Disponible en: <http://www.repositoriodigital.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/8166/Manuscrito%203%20Edulcorantes2012%20O.%20Velasco.pdf?sequence=1>
- Villagran, J.; Huayamave, C.; Lara, J.; Maluk, O. 2009. Stevia: producción y procesamiento de un endulzante alternativo. Facultad de Economía y Negocios. Escuela Superior Politécnica del Litoral. Disponible en: <https://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/7861/1/D-38559.pdf>
- Wang, L.; Shi, Z.; Shi, B.; Shan, A. 2014. Effects of dietary stevioside/rebaudioside A on the growth performance and diarrhea incidence of weaned piglets. Animal Feed Science and Technology 187: 104- 109.
- Wright, C.; Van-Buren, L.; Kroner, C.; Koning, M. 2007. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. Journal of Ethnopharmacology 114: 1-31.
- Yantis, M.. 2011. Refrescos bajos en calorías. Nursing 29(3): 52.
- Yong-Heng, Y.; Su-zhen, H.; Yu-lin, H.; Hai-yan Y.; Chun-sun, G. 2014. Base substitution mutations in uridinediphosphate-dependent glycosyltransferase 76G1 gene of *Stevia rebaudiana* causes the low levels of rebaudioside A Mutations in UGT76G1 A key gene of steviol glycosides synthesis. Plant Physiol Biochem 80: 220-225.