



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η στέβια ως φυσικό γλυκαντικό της διατροφής
στην υγεία και στη νόσο**

Κρανιώτης Π. Δημήτριος
Ιατρός Ειδικός Παθολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

Stevia as a natural sweetener of the nutrition in health and disease

Kraniotis P. Dimitrios, MD
Internal Medicine Specialist

Larissa, 2023

Περιεχόμενα

Πρόλογος- Ευχαριστίες	5
Περίληψη στα Ελληνικά - Λέξεις κλειδιά	6
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract) - Λέξεις κλειδιά	7
Εισαγωγή	8
Γενικό Μέρος	10
Κεφάλαιο 1. Μεθοδολογία έρευνας	10
1.1 Μεθοδολογία Έρευνας	10
1.2 Ερευνητικά ερωτήματα	12
1.3 Σκοπός της έρευνας	13
1.4 Περιορισμοί Έρευνας	14
Κεφάλαιο 2. Κύριες ιδιότητες των γλυκοζιτών στεβιόλης (SGs)	15
2.1 Κύρια χαρακτηριστικά των γλυκοζιτών στεβιόλης	15
2.2 Τοξικότητα - Ασφάλεια	17
2.3 Σταθερότητα γλυκοζιτών στεβιόλης	18
2.4 Τεχνικές εκχύλισης και καθαρισμού γλυκοζιτών στεβιόλης	20
2.5 Χρήσεις και εφαρμογές στα τρόφιμα	23
Κεφάλαιο 3. Stevia rebaudiana Bertonii	25
3.1 Ιδιότητες της στέβια που προάγουν την υγεία	25
3.2 Υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα	27
3.3 Αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση	28
Κεφάλαιο 4. Η χρήση της στέβιας από υγιείς και νοσούντες	30
4.1 Αντικαρκινική δράση – Οφέλη στο γαστρεντερικό	30
4.2 Η επίδραση της στέβιας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2	31
4.3 Η επίδραση της στέβιας στην υπέρταση	33
4.4 Η επίδραση της στέβιας στην υπερλιπιδαιμία	36
4.5 Η επίδραση της στέβιας στην παχυσαρκία	38
4.6 Η επίδραση της στέβιας στη χρόνια νεφρική νόσο	41
Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα έρευνας	44
5.1 Αποτελέσματα Έρευνας	44
Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα και Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	50
6.1 Συμπεράσματα- Συζήτηση	50

6.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	54
Βιβλιογραφικές αναφορές	55

Πρόλογος- Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία με θέμα «Η στέβια ως φυσικό γλυκαντικό της διατροφής στην υγεία και στη νόσο» εκπονήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών μου «Η Διατροφή στην Υγεία και στην Νόσο» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Καψωριτάκη Ανδρέα για την πολύτιμη βοήθειά του και για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής τον κ. Μανωλάκη Αναστάσιο και την κ. Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, καθώς και όλους τους καθηγητές και τις καθηγήτριες του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών για το υψηλό επίπεδο γνώσεων που μου πρόσφεραν.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, τη σύζυγό μου Δέσποινα και τον γιο μου Παναγιώτη, που με στήριξαν και μου συμπαραστάθηκαν κατά διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου, καθώς και κατά το διάστημα της συγγραφής της διπλωματικής εργασίας μου.

Περίληψη στα Ελληνικά - Λέξεις κλειδιά

Το φυτό στέβια (*Stevia rebaudiana* Bertoni), που σήμερα ερευνάται από πολλούς ερευνητές, είναι γνωστό και χρησιμοποιείται για περισσότερα από χίλια χρόνια από τις ιθαγενείς φυλές της Νότιας Αμερικής, οι οποίες το ονόμασαν "kaa-hee" ("γλυκό βότανο"). Χάρη στη χημική του σύνθεση και την εύκολη επεξεργασία του, η στέβια έχει αναδειχθεί ως μια επιτυχής εναλλακτική λύση για την αντικατάσταση των συνθετικών γλυκαντικών από τη βιομηχανία τροφίμων. Διατροφικές, ιατρικές και ευεργετικές πτυχές της *Stevia rebaudiana* Bertoni μελετώνται επί του παρόντος σε πολλά ερευνητικά κέντρα ανά τον κόσμο, αναδεικνύοντας ολοένα και περισσότερα θεραπευτικά και ευεργετικά στοιχεία του φυτού, τα οποία το κατατάσσουν σ' ένα ανταγωνιστικό αντικατάστατο της βιομηχανικά επεξεργασμένης ζάχαρης. Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να παρουσιάσει τη θρεπτική και ιατρική αξία του γνωστού φυτικού γλυκαντικού.

Λέξεις κλειδιά: στέβια, διαβήτης, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, νεφρική νόσος

Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract) - Λέξεις κλειδιά

The plant Stevia (Stevia rebaudiana Bertoni), currently being researched by many researchers, is known and used for more than a thousand years by the indigenous tribes of South America, who called it "kaa-hee" ("sweet herb"). Thanks to its chemical composition and easy processing, stevia has emerged as a successful alternative to replace synthetic sweeteners from the food industry. Nutritional, medicinal and beneficial aspects of Stevia rebaudiana Bertoni are currently being studied in many research centres around the world, highlighting more and more therapeutic and beneficial elements of the plant, which ranks it as a competitive replacement for industrial processed sugar. The aim of this study is to present the nutritional and medicinal value of the well-known plant sweetener.

Key words: stevia, diabetes, hypertension, hyperlipidaemia, obesity, kidney disease

Εισαγωγή

Η στέβια (*stevia*) ανήκει σ' ένα γένος περίπου 200 ειδών βοτάνων και θάμνων από την οικογένεια *Asteraceae*. Ένας από τους εκπροσώπους του γένους *Stevia* είναι η *Stevia rebaudiana*, που προηγουμένως ονομαζόταν *Eupatorium rebaudianum* Bertoni [1]. Μεταξύ των ειδών από την οικογένεια *Asteraceae* με γλυκαντικό δυναμικό (*Stevia dianthoidea*, *S. phlebophylla*, *S. anisostemma*, *S. bertholdii*, *S. crenata*, *S. enigmatica*, *S. eupatoria*, *S. lemmonii*, *S. micrantha*, *S. plummerae*, *S. rebaudiana*, *S. salicifolia*, *S. serrata* και *S. viscida*) μόνο η *Stevia rebaudiana* εμφανίζει το υψηλότερο επίπεδο γλυκύτητας [2]. Πρόκειται δε για πολυετές φυτό. Ωστόσο, σε περιοχές όπου η θερμοκρασία μπορεί να πέσει κάτω από 0°C απαντάται ως ετήσιο φυτό. Για βέλτιστη ανάπτυξη χρειάζεται ζεστό κλίμα, άφθονες βροχοπτώσεις και θερμοκρασίες 15–30°C. Οι φυτείες γλυκόφυλλων επίσης απαιτούν υγρό έδαφος καλής διαπερατότητας.

Η *Stevia rebaudiana* Bertoni είναι ένας πολυετής διακλαδισμένος θάμνος από την οικογένεια *Asteraceae* με καταγωγή από τη Νότια Αμερική (κυρίως Παραγουάη και Βραζιλία). Καλλιεργείται στην Κίνα, την Ταϊβάν, την Ταϊλάνδη, την Κορέα, τη Βραζιλία, την Παραγουάη, τη Μαλαισία, τον Καναδά, τη Χαβάη και την Καλιφόρνια. Φτάνει μέχρι τα 65–80 cm σε ύψος, έχει ωοειδή, λογχοειδή ή σεπαλοειδή φύλλα 3–4 cm, τοποθετημένα αντικριστά [3]. Η *Stevia rebaudiana* Bertoni οφείλει το όνομά της σε έναν Ελβετό φυσιολόγο, τον Moises Santiago Bertoni, ο οποίος την ανακάλυψε το 1887 και πρότεινε τη βοτανική της ταξινόμηση το 1899. Ο Bertoni στη δημοσίευσή του το 1918 τόνισε τις ευεργετικές ιδιότητες του γλυκού φύλλου και την υπεροχή του έναντι της σακχαρίνης, που χρησιμοποιείται μέχρι τώρα. Επιπλέον, επιχείρησε να απομονώσει υδατοδιαλυτές γλυκαντικές ουσίες, ενώ επιβεβαίωσε τη μη τοξικότητα και την εφαρμογή τους στη φυσική μορφή ως αποξηραμένα, κονιοποιημένα φύλλα. Το δεύτερο μέρος του ονόματος αποδίδεται σε έναν Παραγουανό χημικό Ovidio Rebaudi, ο οποίος ήταν ο πρώτος που απομόνωνε από το γλυκό φύλλο δύο ουσίες υπεύθυνες για τη γλυκιά γεύση του, συμπεριλαμβανομένης της πιο σημαντικής, που ονομάζεται στεβιοσίδη. Τα πιο σημαντικά συστατικά της στέβιας είναι οι γλυκοζίτες της στεβιόλης, οι οποίοι χάρη στο υψηλό γλυκαντικό τους δυναμικό διευκολύνουν την παραγωγή τροφίμων με μειωμένη ενεργειακή αξία. Τα άλλα συστατικά του γλυκού φύλλου είναι πολύ περιορισμένης σημασίας λόγω της πολύ χαμηλής κατανάλωσης αυτού του φυτού.

Η υψηλή σημασία του φυτού έγκειται σε πρωταρχικό επίπεδο, στην ανάγκη κάλυψης της αίσθησης της γεύσης, αναφορικά με τη γλυκύτητα των τροφών. Το μέλι, η ζάχαρη καρύδας, η μελάσα *blackstrap*, η επιτραπέζια ζάχαρη, η αγαύη, η υψηλή φρουκτόζη, το σιρόπι καλαμποκιού, το σιρόπι σφενδάμου και

άλλα φυσικά γλυκαντικά περιέχουν γλυκόζη, φρουκτόζη και σακχαρόζη ως κύρια συστατικά τους. Ωστόσο, τα γλυκαντικά που λαμβάνονται από φυσικές πηγές έχουν υψηλή θερμιδική αξία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία, διαβήτη και καρδιαγγειακές παθήσεις. Έχει σημειωθεί δε σταδιακή αύξηση του αριθμού των διαβητικών ασθενών σε όλο τον κόσμο. Λόγω της αυξανόμενης ευαισθητοποίησης για την υγεία, υπήρξε τεράστια ζήτηση για υποκατάστατα ζάχαρης που θα παρείχαν λιγότερες ή καθόλου θερμίδες και θα είχαν καλύτερη γλυκαντική ισχύ. Στην αγορά υπάρχει ποικιλία τεχνητών γλυκαντικών μηδενικών θερμίδων, π.χ. σακχαρίνη, ασπαρτάμη, ακεσουλφάμη καλίου, νεοτάμη, κ.λ.π. Ωστόσο, τα τεχνητά υποκατάστατα ζάχαρης συνδέθηκαν με επιπλοκές στην υγεία και η χρήση αυτών των τεχνητών υποκατάστατων ζάχαρης στη συνέχεια περιορίστηκε. Έτσι, γίνεται συνεχής αναζήτηση για υψηλής έντασης γλυκαντικές ουσίες φυσικής προέλευσης χαμηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες ή χωρίς θερμίδες που είναι ασφαλείς για κατανάλωση. Η στέβια, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο ως μη θρεπτική φυσική γλυκαντική ουσία, αναδείχθηκε ως ένα ασφαλές υποκατάστατο ζάχαρης που δεν αποτελεί απειλή για την ανθρώπινη υγεία.

Σήμερα εκτιμάται ότι καθημερινά την στέβια καταναλώνουν πάνω από 150 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, χωρίς να παρουσιάζουν κάποιο πρόβλημα. Η Κίνα είναι η μεγαλύτερη παραγωγός χώρα της στέβιας, ενώ η Ιαπωνία η μεγαλύτερη καταναλωτής χώρα της στέβιας.

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1. Μεθοδολογία έρευνας

1.1 Μεθοδολογία Έρευνας

Οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις αποτελούν ερευνητικές μεθόδους οι οποίες επικουρούν στην ανάπτυξη της επιστημονικότητας, ανεξαρτήτως αντικειμένου, καθώς επιτρέπουν μια κριτική συνοπτική επισκόπηση προηγούμενων επιστημονικών δεδομένων μιας συγκεκριμένης θεματικής. Συγκριτικά με τις παραδοσιακές βιβλιογραφικές επισκοπήσεις, οι οποίες συχνά εμφανίζουν κενά, οι συστηματικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις προσεγγίζουν τη διαδικασία της ανασκόπησης ως μια επιστημονική διαδικασία, εφαρμόζοντας βασικές έννοιες εμπειρικής έρευνας προκειμένου να καταστήσουν τη διαδικασία ανασκόπησης πιο διαφανή και πιο έγκυρη και να μειώσουν την πιθανότητα μεροληψίας. Οι συστηματικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις ενόψει των πλεονεκτημάτων τους λειτουργούν ως ένα καίριο εργαλείο ερευνητικής μεθοδολογίας, επιτρέποντας την διαμόρφωση μιας καίριας επιστημονικής βάσης για τη διεξαγωγή αυτών των ανασκοπήσεων.

Οι στρατηγικές αναζήτησης για συστηματικές ανασκοπήσεις πρέπει να σχεδιάζονται για να προσδιορίζουν όλες τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί για την εντύπωση σ' ένα συγκεκριμένο επιστημονικό ερώτημα. Αυτό σημαίνει ότι η στρατηγική αναζήτησης πρέπει να είναι ευέλικτη και όχι απόλυτη. Μια στεγανοποιημένη στρατηγική αναζήτησης διακρίνει πιο άμεσα τα κείμενα και τις πληροφορίες που είναι σχετικές με τις ανάγκες της έρευνας, εντούτοις μπορεί να αδυνατεί να συνδέσει μεμονωμένες πληροφορίες που ανευρίσκονται σε διάφορα κείμενα. Μια πιο ευέλικτη στρατηγική αναζήτησης είναι λιγότερο πιθανό να χάσει σχετικές μελέτες, ενώ μπορεί επίσης να εντοπίσει έναν αρκετά μεγάλο αριθμό άσχετων μελετών. Υπάρχει μια σειρά από φίλτρα αναζήτησης που είναι ευρέως διαθέσιμα στο Διαδίκτυο, τα οποία έχουν κριθεί ως εξαιρετικά ευαίσθητα στον εντοπισμό συγκεκριμένων σχεδίων μελέτης από τις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων. Κατά την ανάπτυξη στρατηγικών αναζήτησης για αυτές τις βάσεις δεδομένων, συνιστάται να προσδιορίζονται αυτά τα φίλτρα αναζήτησης, να ελέγχονται οι καθιερωμένες στρατηγικές αναζήτησης για συγκεκριμένες μεταβλητές από προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις και να ζητείται η συμβουλή ιατρικών βιβλιοθηκονόμων. Επιπλέον, οι λίστες παραπομπών των συμπεριλαμβανόμενων μελετών και των σχετικών περιοδικών για τη θεματική περιοχή θα πρέπει να αναζητηθούν και σε έντυπες πηγές, εάν δεν έχουν ευρετηριαστεί σε ηλεκτρονικές πηγές. Αυτές οι πηγές βιβλιογραφίας θα προσδιορίζουν μόνο δημοσιευμένες έρευνες, επομένως θα πρέπει να γίνει προσπάθεια εντοπισμού αδημοσίευτης έρευνας αναζητώντας σχετικά πρακτικά συνεδρίων, διατριβές και επικοινωνώντας με ειδικούς στον τομέα.

Ορισμένοι συγγραφείς έχουν εκφράσει έντονες αντιδράσεις για την περιορισμένη χρήση της μεθόδου της συστηματικής βιβλιογραφικής επισκόπησης στην έρευνα σχεδιασμού, καθώς τους εμποδίζει να αναπτύξουν περαιτέρω την έρευνά τους μέσα από τη συγκέντρωση και τη σύνθεση έγκυρων αποτελεσμάτων [4]. Τούτο δε καθώς η συστηματική βιβλιογραφική επισκόπηση είναι ένας τρόπος κριτικής σύνθεσης επιστημονικών στοιχείων για την εύρεση επιστημονικά τεκμηριωμένης απάντησης σε ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα με τρόπο που επιτρέπει αφενός τον έλεγχο της ορθότητας του αποτελέσματος και αφετέρου την αναπαραγωγή του, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα τη συμπερίληψη στην επιστημονική βάση δεδομένων του, δημοσιευμένων στοιχείων που αφορούν τη θεματική καθώς και την αξιολόγηση της ποιότητας αυτών των στοιχείων. Στόχος της μεθόδου των συστηματικών βιβλιογραφικών επισκοπήσεων είναι να μειώσει τον κίνδυνο μεροληψίας και να αυξήσει τη διαφάνεια σε κάθε στάδιο της διαδικασίας της επιστημονικής έρευνας, επιτρέποντας στον ερευνητή να βασίσει την έρευνά του και την έκδοση των επιστημονικών του αποτελεσμάτων σε έγκυρα και επιστημονικά δεδομένων αποσκοπώντας στη μείωση της μεροληψίας κατά την επιλογή και τη συμπερίληψη μελετών, στην αξιολόγηση της ποιότητας των περιεχομένων μελετών και σε μια αντικειμενική σύνοψη των διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων [5].

1.2 Ερευνητικά ερωτήματα

Η παρούσα προσπάθεια καλείται να συνδράμει στην τρέχουσα ιατρική γνώση αναζητώντας απαντήσεις στα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποια είναι τα οφέλη από την χρήση της στέβιας από τους υγιείς;
2. Ποιες είναι οι δράσεις της στέβιας σε διάφορες νόσους;
3. Ποια είναι η δράση της στέβιας στον σακχαρώδη διαβήτη;
4. Ποια είναι η δράση της στέβιας στην υπέρταση;
5. Ποια είναι η δράση της στέβιας στην υπερλιπιδαιμία;
6. Ποια η δράση της στέβιας στην παχυσαρκία;
7. Έχει αντικαρκινική δράση η στέβια;
8. Ποια η δράση της στέβιας στη χρόνια νεφρική νόσο;
9. Υπάρχει ασφάλεια από τη χρήση της στέβιας;
10. Παρουσιάζει τοξικότητα η στέβια;

1.3 Σκοπός της έρευνας

Για τη βέλτιστη ευόδωση του σκοπού του εν λόγω πονήματος εφαρμόστηκε η μεθοδολογία της Συστηματικής Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης κατά το βαθμό που κατέστη αυτό δυνατό. Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα αποσκοπεί στον εντοπισμό κλινικών ερευνών, οι οποίες επιλέχθηκαν μέσω της εφαρμογής συγκεκριμένων κριτηρίων και οι οποίες παρουσιάζουν αντίστοιχες πραγματοποιηθείσες έρευνες και μελέτες οι οποίες απαντούν στα ανωτέρω ερευνητικά ερωτήματα. Για τον εντοπισμό των κατάλληλων μελετών αξιοποιήθηκαν δεδομένα μέσω του διαδικτύου καθώς η βάση δεδομένων MEDLINE/PUBMED, η οποία συνιστά καίριο ερευνητικό εργαλείο τόσο για το εύρος όσο και για την ταχύτητα ενημέρωσης και ενσωμάτωσης πρόσφατων μελετών. Η αναζήτηση έλαβε χώρα τον Σεπτέμβριο 2022, ενώ οριστικά τα αποτελέσματα της αναζήτησης ελέγχθηκαν την 30^η Σεπτεμβρίου 2022, επομένως αυτή είναι και η τελική ημερομηνία επικαιροποίησης της παρούσας ως προς τον εμπλουτισμό της υφιστάμενης βιβλιογραφίας. Προκειμένου να περιληφθούν κατά την αναζήτηση με κατάλληλο τρόπο όλα τα στοιχεία των ερευνητικών ερωτημάτων αλλά ακόμη και νοηματικά συγγενείς όροι ή παραλλαγές που χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία, αξιοποιήθηκε η δυνατότητα σύνθετης αναζήτησης της ανωτέρω βάσης και οι τελεστές κατά Boole (τελεστές AND/ OR/ NOT) ώστε να δομηθεί η στρατηγική αναζήτησης που παρατίθεται παρακάτω.

Ειδικότερα, τα ερευνητικά ερωτήματα αναλύονται στα κύρια νοηματικά στοιχεία τους ώστε να χρησιμοποιηθούν αυτά ως λέξεις κλειδιά προς το σκοπό της αναζήτησης μελετών που να περιλαμβάνουν έναν ή περισσότερα από αυτά. Σε αυτό το σημείο η διαδικασία χρήζει ιδιαίτερης προσοχής προκειμένου να μη διαμορφωθεί μία ανελαστική και δυσκίνητη στρατηγική αναζήτησης που τελικά αποδίδει περιορισμένα αποτελέσματα. Επί του πρακτέου, η αναζήτηση δομείται αποσκοπώντας στην ανεύρεση οποιασδήποτε μελέτης πραγματεύεται τη χρήση του γλυκαντικού στέβια, σε υγιείς αλλά και νοσούντα άτομα, τα οποία πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία ή χρόνια νεφρική νόσο, ενώ αναζητήθηκαν μελέτες και βιβλιογραφικές αναφορές αναφορικά με τα χαρακτηριστικά, τη δομή και τις δυνατότητες χρήσης του φυσικού γλυκαντικού.

1.4 Περιορισμοί Έρευνας

Αναφορικά με τον τύπο των μελετών που πρόκειται να περιληφθούν στην παρούσα ανασκόπηση, αυτός θα αφορά αποκλειστικά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs, Randomized Controlled Trials). Ως εκ τούτου μελέτες περίπτωσης ή κοόρτης (cohort), τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή ανασκοπήσεις δεν θα συμπεριληφθούν προκειμένου να διασφαλισθεί η εναρμόνιση της παρούσας με τους γενικούς κανόνες της συστηματικής ανασκόπησης. Τέλος, κάθε μελέτη που εμφανίζει συνάφεια ως προς τα ανωτέρω θα τίθεται προς έλεγχο πληρότητας των μεθόδων που ακολούθησε και, συγκεκριμένα, εάν εφάρμοσε κατά τις δοκιμές απόκρυψη ταυτότητας (Allocation Concealment) των συμμετεχόντων καθώς και διπλά τυφλές διαδικασίες (Blinding), χωρίς ανάγκη αποκλεισμού αλλά σημείωσης των ελλείψεων σε περίπτωση μη ξεκάθαρης αναφοράς της μεθοδολογίας.

Κεφάλαιο 2. Κύριες ιδιότητες των γλυκοζιτών στεβιόλης (SGs)

2.1 Κύρια χαρακτηριστικά των γλυκοζιτών στεβιόλης

Η εμπορική εκμετάλλευση της στέβιας έχει αυξηθεί σημαντικά από τη δεκαετία του 1970, όταν αρκετοί Ιάπωνες ερευνητές ανέπτυξαν μια σειρά πρωτοκόλλων για την εκχύλιση και τον εξευγενισμό των γλυκαντικών ουσιών, των διτερπενικών γλυκοζιτών ή γλυκοσιδίων στεβιόλης (SGs), που βρίσκονται στα φύλλα του φυτού. Περισσότερες από 30 από αυτές τις ενώσεις έχουν καταγραφεί μέχρι σήμερα. Ανάμεσά τους, τα πιο γνωστά μόρια είναι η στεβιοσίδη (St) και η ρεμπαουδιοσίδη Α (Rb Α). Η στεβιοσίδη βρίσκεται συνήθως σε μεγαλύτερες ποσότητες από τις άλλες ενώσεις, μεταξύ 4% και 20% του βάρους των αποξηραμένων φύλλων και είναι γνωστό ότι είναι περίπου 250-300 φορές πιο γλυκιά από τη σακχαρόζη. Η γλυκύτητα της στέβιας εξαρτάται κυρίως από τα γενετικά χαρακτηριστικά (ποικιλία), αν και έχουν εφαρμοστεί πρόσφατα αρκετές επιτυχημένες αγρονομικές βελτιώσεις στις καλλιέργειες για να αυξηθεί η αναλογία της ρεμπαουδιοσίδης Α. Η ποικιλία Morita II έχει αποκτήσει μεγαλύτερη σημασία καθότι παρουσιάζει αυτή την ποιότητα [6].

Ως αποτέλεσμα της κυριαρχίας της στεβιοσίδης, τα ακατέργαστα εκχυλίσματα που λαμβάνονται από την επεξεργασία των φύλλων της στέβιας έχουν μια χαρακτηριστική πικρή επίγευση. Ωστόσο, τα εκχυλίσματα με υψηλότερες αναλογίες ρεμπαουδιοσίδης Α έχουν πολύ βελτιωμένο γευστικό προφίλ, λόγω των φυσικοχημικών και οργανοληπτικών χαρακτηριστικών τους. Η ρεμπαουδιοσίδη Α είναι επίσης εξαιρετικά διαλυτό στο νερό, διευκολύνοντας έτσι τη χρήση του στην επεξεργασία τροφίμων. Η στεβιοσίδη και η ρεμπαουδιοσίδη Α έχουν πολλαπλά πλεονεκτήματα ως συμπληρώματα διατροφής. Είναι μη μεταβολιζόμενα (μη θερμιδικά) και έχει καταγραφεί ότι δεν συμβάλλουν στην πρόκληση οδοντικής τερηδόνας. Ένα άλλο αξιοσημείωτο όφελος είναι ότι η κατανάλωση και των δύο γλυκοσιδίων στεβιόλης είναι ασφαλής για την ανθρώπινη υγεία και δεν υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση τους από άτομα που πάσχουν από διαβήτη. Η στεβιοσίδη και η ρεμπαουδιοσίδη Α αντιπροσωπεύουν τα λίγα φυσικά γλυκαντικά που δεν έχουν θερμίδες, είναι έτοιμα στη φύση και μπορούν να τεθούν υπό βιομηχανική επεξεργασία χωρίς να χάσουν τα ευεργετικά στοιχεία τους [6].

Στην πραγματικότητα, υψηλές δόσεις στεβιοσίδης (750-1500 mg την ημέρα) δρουν ευεργετικά, με τη θεραπευτική αξία της στεβιοσίδης να συνίσταται στο γεγονός ότι υποκαθιστά τη ζάχαρη ενώ ταυτόχρονα διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης στο πάγκρεας κατά τη θεραπεία του διαβήτη και άλλων διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Επιπλέον, οι γλυκοζίτες στεβιόλης έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχουν

στη μείωση της χοληστερόλης του αίματος και βελτιώνουν την κυτταρική αναγέννηση και την πήξη του αίματος, καθώς και καταστέλλουν τη νεοπλασματική ανάπτυξη και ενισχύουν τα αιμοφόρα αγγεία [7].

Τα φύλλα της στέβιας είναι πλούσια σε τερπίνες και φλαβονοειδή, ουσίες που παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση. Η στεβιοσίδη και η ρεμπαουδοσίδη Α παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις και διουρητικές ιδιότητες, προστατεύουν τη γαστρεντερική οδό και εμφανίζουν επίσης αντιδιαβητικές, αντιοξειδωτικές, αντυπερτασικές, αντιμικροβιακές, αντικαρκινικές, αντιδιαρροϊκές και ανοσοτροποποιητικές δράσεις. Οι προαναφερθείσες ευεργετικές επιδράσεις των γλυκοζιδίων στεβιόλης αποδεικνύουν ότι θα μπορούσαν να είναι χρήσιμοι όχι μόνο ως φυσικά γλυκαντικά, αλλά και ως παράγοντες προληπτικής χημειοθεραπείας. Επίσης, έχουν αναφερθεί περαιτέρω ιδιότητες των εκχυλισμάτων φύλλων στέβιας,, όπως αντιβακτηριακών, αντιμυκητιασικών, αντιυικών και αντιτερηνδογόνων δράσεων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχουν θεραπευτικά αποτελέσματα στη θεραπεία της νευραλγίας, της αναιμίας, των ρευματισμών, του εκζέματος, της ακμής και της δερματίτιδας [8].

Η στεβιοσίδη αντιπροσωπεύει το 4 έως 13% όλων των γλυκοσιδίων στη στέβια. Έχει πικρή ή στιφή επίγευση. Συγκριτικές οργανοληπτικές αναλύσεις έδειξαν ότι η καθαρή στεβιοσίδη είναι 300 φορές πιο γλυκιά από τη σακχαρόζη σε συγκέντρωση 0,4%, 150 φορές πιο γλυκιά από τη σακχαρόζη όταν αναμειγνύεται σε διάλυμα σακχαρόζης 4% και 100 φορές όταν αναμειγνύεται σε διάλυμα σακχαρόζης 10% [9]. Τα μόρια της στεβιοσίδης είναι πολύ σταθερά σε υδατικά διαλύματα σε ένα ευρύ φάσμα pH (1–10) και θερμοκρασίες έως 198°C. Το 2010 μελέτη έδειξε ότι οι στεβιοσίδη είναι σταθερή σε διάφορες συνθήκες επεξεργασίας και αποθήκευσης και σε αλληλεπιδράσεις με υδατοδιαλυτές βιταμίνες, οργανικά οξέα και γλυκαντικά, ενώ δεν επηρεάζεται από διαδικασίες ζύμωσης [10].

Η ρεμπαουδοσίδη Α είναι η πιο σημαντική ρεμπαουδοσίδη, παρουσιάζει 250–450 φορές πιο γλυκιά γεύση από τη σακχαρόζη και βρίσκεται στη στέβια σε ποσοστό 2–4% των αποξηραμένων φύλλων του φυτού. Είναι η πιο σταθερή από τις γλυκοσίδες και δεν έχει πικρή επίγευση, σε αντίθεση με τις στεβιοσίδες. Η ρεμπαουδοσίδη Α μεταβολίζεται από τους εντερικούς μικροοργανισμούς σε στεβιοσίδη και στη συνέχεια μετατρέπεται σε γλυκόζη και ένα μόριο στεβιόλης. Εκτός από τους διτερπενικούς γλυκοζίτες, το γλυκόφυλλο περιέχει επίσης διτερπένια και τριτερπένια λαβδανίου. Οι αναλύσεις αυτού του φυτού ανίχνευαν στερόλες όπως η στιγμαστερόλη, η βήτα-σιτοστερόλη, η καμπεστερόλη και η δαουκοστερόλη καθώς και γλυκοζίτες φλαβονοειδών, όπως η απιγενίνη, η κερσετίνη, η λουτεολίνη και οι γλυκοζίτες της καμπερόλης [10].

2.2 Τοξικότητα - Ασφάλεια

Ένα από τα ισχυρότερα επιχειρήματα για την καταλληλότητα της στέβιας για την ανθρώπινη υγεία είναι ότι δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες για περισσότερα από 1500 χρόνια συνεχούς χρήσης της από τις ιθαγενείς φυλές της Παραγουάης. Μια ολοκληρωμένη έρευνα της τοξικότητας της στεβιοσίδης και των σχετικών ενώσεων, με έμφαση στα θεραπευτικά οφέλη τους, έχει ήδη ανασκοπηθεί. Αυτές και άλλες αναφορές δείχνουν ότι η καθημερινή από του στόματος κατανάλωση σε λογικό επίπεδο στεβιοσίδης (5 mg/kg σωματικού βάρους) είναι ασφαλής και είναι εγγυημένη ότι δεν είναι ούτε καρκινογόνος, ούτε μπορεί να αποτελέσει παραγωγική αιτία μεταλλάξεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γλυκοζίτες στεβιόλης δεν έχουν τερατογόνες, μεταλλαξιογόνες ή καρκινογόνες δράσεις και δεν προκαλούν οξεία και υποξεία τοξικότητα. Επίσης δεν φαίνεται να παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις. Όλες αυτές οι μελέτες παρέχουν σαφείς αποδείξεις ότι τα εκχυλίσματα που λαμβάνονται από τα φύλλα της στέβιας μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια τόσο από υγιείς ανθρώπους όσο και από διαβητικούς, και να παρέχουν μια σημαντική πηγή αντιοξειδωτικών στην ανθρώπινη διατροφή [10].

Το 2008 εγκρίθηκε η στέβια στις ΗΠΑ από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση ως υποκατάστατο της ζάχαρης δίνοντας το χαρακτηρισμό GRAS (Generally Recognized As Safe) «γενικά αναγνωρισμένη ως ασφαλής». Τα τελευταία χρόνια ο FDA χορήγησε τις αντίστοιχες άδειες για τη χρήση τους σε τρόφιμα σε εταιρείες όπως η Cargill και η Merisant. Στην Ευρώπη, η Ελβετία, καθώς και ένας μεγάλος αριθμός χωρών, επιτρέπει τη χρήση γλυκαντικών της στέβιας σε τρόφιμα και ποτά, μεταξύ των οποίων η Γαλλία ενέκρινε προϊόντα με βάση τη στέβια το 2010 [11]. Το 2011 εγκρίθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση η χρήση της στέβιας ως γλυκαντικού σε τρόφιμα και ποτά γνωμοδοτώντας ότι «οι γλυκοζίτες της στεβιόλης δεν είναι καρκινογόνοι ούτε τοξικοί και δεν αποτελούν κίνδυνο στην εγκυμοσύνη, ούτε και σε παιδιά» και καθόρισε την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη καθαρών εκχυλισμάτων γλυκοζιτών στεβιόλης που είναι 4 mg/kg βάρους σώματος.

Πάντως παρά το γεγονός ότι η ασφάλεια της στέβιας έχει επιβεβαιωθεί από πολλές αρχές ασφάλειας τροφίμων σε όλο τον κόσμο, η ανεπαρκής ενημέρωση σχετικά με την ασφάλεια και τα οφέλη της στέβιας, συμπεριλαμβανομένης της ανησυχίας σχετικά με την ασφάλεια των μη θρεπτικών γλυκαντικών (NNS) ή γλυκαντικών χαμηλών ή μηδενικών θερμίδων (LNCS) γενικά, αποτρέπει πολλούς επαγγελματίες υγείας και καταναλωτές να συστήσουν ή να χρησιμοποιήσουν τη στέβια [12].

2.3 Σταθερότητα γλυκοζιτών στεβιόλης

Αρκετές έρευνες έχουν δείξει τη σταθερότητα της στεβιοσίδης και της ρεμπαουδιοσίδης Α σε συνθήκες θερμοκρασίας δωματίου, ουδέτερου pH και ηλιακού φωτός. Τα γλυκαντικά αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνθήκες pH που κυμαίνονται από 2 έως 10 και σε θερμοκρασίες έως 120 °C. Επίσης αξιολογήθηκε η σταθερότητα ενός γλυκαντικού με βάση τη στεβιοσίδη σε διαλύματα που παρασκευάζονται με διαφορετικά οργανικά οξέα (κιτρικό, τρυγικό και φωσφορικό οξύ) και βιταμίνες (θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, νιασίνη και πυριδοξίνη) υπό διαφορετικές συνθήκες αποθήκευσης. Αξιολογήθηκε επίσης η εφαρμογή του ως γλυκαντικού σε καφέ και τσάι. Η στεβιοσίδη έδειξε σταθερότητα όταν συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας (120 °C) για μία ώρα, αν και αποδομήθηκε σε θερμοκρασίες πάνω από 140 °C. Ένα υδατικό διάλυμα της στεβιοσίδης παρέμεινε σταθερό σε μια περιοχή pH από 2 έως 10 στους 80 °C. Η περιεκτικότητα σε στεβιοσίδη δεν παρουσίασε σημαντικές αλλαγές όταν επώαστηκε για έως και 4 ώρες με υδατοδιαλυτές βιταμίνες στους 80 °C. Όταν υποβλήθηκε σε εξαιρετικά όξινες συνθήκες (pH 1), ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη συγκέντρωση στεβιοσίδης. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι το ασκορβικό οξύ είχε προστατευτική δράση έναντι της αποδόμησης της στεβιοσίδης. Δεν βρέθηκε αλληλεπίδραση σε θερμοκρασία δωματίου μετά από 4 μήνες επώασης του υδατικού μέσου [11].

Μελέτες σχετικά με τη σταθερότητα της στεβιοσίδης σε διαλύματα οργανικού οξέος έδειξαν τάση για μεγαλύτερη αποσύνθεση του γλυκαντικού σε χαμηλό pH, ανάλογα με το όξινο μέσο. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η σταθερότητα των γλυκοσιδών στεβιόλης σε διάφορα προϊόντα διατροφής [ημιαποβουτυρωμένο γάλα, ποτά σόγιας, ροφήματα γάλακτος που έχουν υποστεί ζύμωση, παγωτό, γιαούρτι (φτιαγμένο με πλήρη κρέμα και αποβουτυρωμένο γάλα), ξηρά μπισκότα και μαρμελάδα]. Οι συνθήκες αποθήκευσης ήταν αυτές που συνιστώνται για κάθε τύπο τροφίμου (-18 °C για το παγωτό, 6 °C για το γιαούρτι και 20 °C για το αποβουτυρωμένο και το γάλα που έχει υποστεί ζύμωση). Η ανάκτηση στεβιοσίδης ήταν μεταξύ 96% και 103%, αποδεικνύοντας έτσι ότι οι γλυκοσίδες στεβιόλης δεν είχαν αποσυντεθεί σε κανένα από τα δείγματα που δοκιμάστηκαν. Εν τω μεταξύ, το 2015 αξιολογήθηκαν η σταθερότητα της στεβιοσίδης και της ρεμπαουδιοσίδης Α και ο πιθανός σχηματισμός αγλυκόνης στεβιόλης σε διαφορετικά αναψυκτικά. Τα δείγματα που παράχθηκαν με αυτά τα γλυκαντικά αποθηκεύτηκαν για 24, 48 και 72 ώρες στους 80 °C πριν από την ανάλυση [13].

Οι στεβιοσίδες αποδομήθηκαν πάνω από 70%, με τη ρεμπαουδιοσίδη Α να παρουσιάζει μεγαλύτερη σταθερότητα από τη στεβιοσίδη. Το υψηλότερο επίπεδο αποδόμησης (71%) παρατηρήθηκε στη λεμονάδα

με καφεΐνη μετά από 72 ώρες, ενώ το ενεργειακό ποτό υποβαθμίστηκε μόλις κατά 27% (η τιμή αναφέρεται στην αποδόμηση της στεβιοσίδης). Ανέφεραν επίσης ότι η *in vitro* σύνθεση στεβιοσίδης και ρεμπαουδιοσίδης A, μετά από επώαση με ανθρώπινη μικροχλωρίδα υπό αυστηρές αναερόβιες συνθήκες, παρήγαγε αποδόμηση της στεβιοσίδης σε στεβιόλη μετά από 10 ώρες, ενώ η ρεμπαουδιοσίδη A εξέλειπε πλήρως μετά από 24 ώρες. Οι δοκιμές *in vitro* με εντερική μικροχλωρίδα αρουραίου έδειξαν πλήρη αποδόμηση της στεβιοσίδης σε 2 ημέρες, ενώ εκείνη της ρεμπαουδοσίδης A χρειάστηκαν 6 ημέρες [14].

Τέλος, μελετήθηκε η σταθερότητα της ρεμπαουδοσίδης A σε διαλύματα σε εύρος pH 2,8–4,2 (προσομοίωση κανονικών συνθηκών εμπορικών ποτών). Συγκεκριμένα, διαλύματα με pH μεταξύ 2,8 και 3,2 χρησιμοποιήθηκαν για την προσομοίωση ροφημάτων με γεύση λεμόνι, διαλύματα με pH 3,8 για αναψυκτικά και pH 4,2 για μύρα ρίζας. Τα δείγματα αποθηκεύτηκαν σε διαφορετικές θερμοκρασίες [(5, 20, 30 και 40) °C] για 26 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 7 έως 12 προϊόντα μικρής αποδόμησης ελήφθησαν από τη ρεμπαουδιοσίδη A χωρίς αισθητή απώλεια γλυκύτητας. Μελετήθηκε επίσης η σταθερότητα της ρεμπαουδιοσίδης A, η οποία εξαρτάται από το pH, τη θερμοκρασία και τον χρόνο αποθήκευσης. Ο βαθμός αποικοδόμησης αυξάνεται με χαμηλότερο pH και υψηλότερη θερμοκρασία και χρόνο αποθήκευσης [14].

2.4 Τεχνικές εκχύλισης και καθαρισμού γλυκοζιτών στεβιόλης

Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αξιολόγηση διαφορετικών μεθόδων και τεχνικών για την εκχύλιση γλυκοζιτών ή γλυκοσιδίων στεβιόλης (SGs) από φύλλα στέβιας. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη είναι η συμβατική μέθοδος εκχύλισης (μέσο εκχύλισης: ζεστό νερό) όπου τα φύλλα στέβιας σε σκόνη αναμίχθηκαν με ζεστό απεσταγμένο νερό σε αναλογία 1:14 (g:mL) για 56 λεπτά. Το υδατικό εκχύλισμα στη συνέχεια ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και διηθήθηκε πριν από τη φυγοκέντρηση σε ταχύτητα ανάδευσης 5334 g για 26 λεπτά προκειμένου να ληφθεί μια πρωτογενής διαύγαση του εκχυλίσματος. Αυτή η έρευνα αξιολόγησε επίσης τη χρήση φρέσκων φύλλων *Stevia* για την παρασκευή υδατικού διαλύματος *Stevia* σε συγκέντρωση 10%. Τα γλυκαντικά από ξηρά φύλλα στέβιας διατηρήθηκαν σε κρύο νερό για 2 ώρες. Τα στερεά στη συνέχεια διαχωρίστηκαν από το διάλυμα διήθησης υπό κενό [15].

Ομοίως, άλλοι ερευνητές [16] χρησιμοποίησαν κρύο νερό ως διαλύτη για να αποφύγουν την εξαγωγή μεγαλύτερων ακαθαρσιών που παρασύρονται από τη θερμότητα και τα οποία στη συνέχεια είναι πολύ πιο δύσκολο να αφαιρεθούν. Παρασκευάστηκε ένα διάλυμα 20 g φύλλων ανά λίτρο νερού το οποίο και ανακινήθηκε για 2 ώρες στους 5 °C. Αυτή η μέθοδος έδωσε μια απόδοση 11% γλυκοζίτες στεβιόλης, 7% στεβιοσίδη και 4% ρεμπαουδιοσίδη Α. Το εκχύλισμα στη συνέχεια πέρασε μέσα από ένα πλέγμα 63 μm για να απομακρυνθεί το υπόλοιπο υλικό, αποφεύγοντας έτσι τη ρύπανση του εξοπλισμού διήθησης. Ένα άλλο δημοφιλές εκχύλισμα για τη συμβατική εκχύλιση των γλυκοζιτών *Stevia* είναι η αλκοόλη, συγκεκριμένα η αιθανόλη. Σε αυτό, ένα κλάσμα 100 g φύλλων στέβιας αναμίχθηκαν με 1000 mL αιθανόλης και νερού και εκχυλίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα Soxhlet (500 mL) για δύο κύκλους (περίπου 100 λεπτά). Το εκχύλισμα στη συνέχεια συμπυκνώθηκε μέχρι ξηρού στους 70°C σε περιστροφικό εξατμιστή υπό κενό και στη συνέχεια λυοφιλοποιήθηκε [15].

Ομοίως, μια ποσότητα 5 κιλών ξηρών φύλλων της στέβιας υποβλήθηκε σε επεξεργασία και εμποτίστηκε σε εξάνιο για την εξάλειψη των ανεπιθύμητων χρωστικών και άλλου κηρώδους υλικού που υπάρχει στην επιφάνεια των φύλλων *Stevia*. Τα ξηρά φύλλα στη συνέχεια συνθλίβονται σε λεπτή σκόνη. Η ανακτηθείσα σκόνη φύλλων στη συνέχεια εμποτίστηκε σε υδατικό διάλυμα pH 5 σε αναλογία 1:10 (φύλλο: νερό) και ανακινήθηκε για 2-3 ώρες στους 80 °C. Μετά την ανάδευση, το διάλυμα εκχυλίστηκε με εκχύλιση ζεστού νερού υπό πίεση (PHWE) για 10 λεπτά υπό τις ακόλουθες συνθήκες: πίεση 10 kPa, 120 rpm, θερμοκρασία 100–110 °C. Αυτό το πρωτόκολλο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως προεπεξεργασία για τη διαύγαση του ακατέργαστου εκχυλίσματος. Οι βέλτιστες συνθήκες εκχύλισης καταγράφηκαν ως 211 bar, 80 °C και 17,4%, που απέδωσαν 36,66 mg·g⁻¹ στεβιοσίδη και 17,79 mg·g⁻¹ ρεμπαουδιοζίδη Α.

Η συνολική σύνθεση γλυκοσιδίου ήταν κοντά σε αυτές που ελήφθησαν με συμβατική εκχύλιση με νερό ($649. \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$) και λίγο υψηλότερη από την εκχύλιση με αιθανόλη ($48,60 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$) [15].

Επίσης, δοκιμάστηκε η εξαγωγή ανταλλαγής ιόντων. Οι συγγραφείς περιγράφουν μια μέθοδο εκχύλισης με επιλεκτική απορρόφηση με ζεόλιθους X και A. Τα δεδομένα υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των ιόντων βαρίου και ασβεστίου στους ζεόλιθους NaX και NaA κατά τη φάση ανταλλαγής ιόντων και καταδεικνύουν ότι η χρήση του ζεόλιθου CaX κατά την εκχύλιση βελτιώνει τη διαύγαση χωρίς να προκαλεί αλλοιώσεις στα αρχικά χαρακτηριστικά συγκέντρωσης γλυκοσιδίων και γεύσης. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μπορεί κανείς να αποκτήσει τις πρώτες 2 ώρες (σύμφωνα με τις προτεινόμενες συνθήκες) υψηλό ποσοστό διαύγασης, ακολουθούμενο από μια επακόλουθη σταδιακή μείωση. Με ρυθμό ροής $1,25 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, η διαύγαση γίνεται περίπου σταθερή το 90% του χρόνου με μια διαύγαση μεταξύ 55–60% σε όλη τη διαδικασία. Τέλος, οι συγγραφείς υπογραμμίζουν τη δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης του ζεόλιθου δεδομένου ότι 65% έως 70% διαύγαση του εκχυλίσματος επιτεύχθηκε με αναγεννημένο ζεόλιθο CaX [8].

Η συμβατική εξαγωγή με τη βοήθεια υπερήχων και μικροκυμάτων δοκιμάστηκε για τον ίδιο σκοπό [16]. Σε αυτή τη μελέτη περιγράφηκαν τρεις τύποι συμβατικής εκχύλισης: ψυχρή (25°C) για 12 ώρες, εξαγωγή με υπερήχους στους $(35\pm 5)^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά και εκχύλιση με υποβοήθηση μικροκυμάτων (MAE), που εκτελείται σε διαφορετικά watt (από 20 W έως 160 W) σε χρονικά διαστήματα μεταξύ 30s και 5 λεπτών και σε θερμοκρασίες μεταξύ $10\text{--}90^\circ\text{C}$. Οι βέλτιστες συνθήκες MAE διαπιστώθηκαν στα 80W, για 1 λεπτό στους 50°C . Σε αυτή τη μελέτη, η MAE απέδωσε 8,64% και 2,34% στεβιοσίδη και ρεμπαουδιοσίδη A, αντίστοιχα, ενώ οι συμβατικές τεχνικές και οι τεχνικές υπερήχων απέδωσαν 6,54% και 1,20% και 4,20% και 1,98% στεβιοσίδη και ρεμπαουδιοσίδη A, αντίστοιχα. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η αποτελεσματικότητα της εκχύλισης με χρήση PHWE (εκχύλιση ζεστού νερού υπό πίεση) ή MAE ήταν συγκρίσιμη ή ανώτερη από εκείνη που επιτυγχάνεται με εκχύλιση με αναρροή θερμότητας [8].

Η ενζυματική εκχύλιση χρησιμοποιήθηκε επίσης με επιτυχία. Σε αυτήν την έρευνα, οι συγγραφείς μελέτησαν διαφορετικές παραμέτρους εκχύλισης, κυρίως τη διάρκεια, τη θερμοκρασία, τα ένζυμα που χρησιμοποιούνται και τη συγκέντρωση του καθενός. Τα ένζυμα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκχύλιση ήταν: πηκτινάση, κυτταρινάση και ημικυτταρίνη. Δοκιμάστηκαν σε πέντε συγκεντρώσεις ns (0,5%, 1%, 2%, 3% και 4%, w/v), υπό διαφορετικές συνθήκες θερμοκρασίας ως εξής: 35°C , 45°C και 55°C για την πηκτινάση και 40°C , 50°C και 60°C για την κυτταράση, και $(50, 60 \text{ και } 70)^\circ\text{C}$ για ημικυτταράση, και σε διαφορετικές χρονικές περιόδους (15, 30 και 45 λεπτά). Το αποτέλεσμα κατέδειξε τη σκοπιμότητα της

ενζυμικής εκχύλισης, η οποία, σύμφωνα με τους συγγραφείς, είναι πιο αποτελεσματική από τις συμβατικές μεθόδους που χρησιμοποιούν διαλύτες. Η επεξεργασία που έδωσε την υψηλότερη απόδοση στεβιοσίδης ήταν 1 ώρα στους 60°C, με ημικυτταράση [17].

Ομοίως, διερευνήθηκε η επίδραση της χιτοζάνης ως παράγοντα κροκίδωσης κατά τη διαύγαση ενός υδατικού εκχυλίσματος φύλλων στέβιας. Η εκχύλιση έγινε σε αναλογία φύλλου: νερού 1:10 (g:mL). Οι συγγραφείς διερεύνησαν τις ακόλουθες συνθήκες κατά τη διάρκεια του σταδίου κροκίδωσης: διάλυμα οξικού οξέος με 1% χιτοζάνη και ξηρά φύλλα στέβιας 2:1 (mL:g), pH 6, θερμοκρασία κροκίδωσης 45 °C και χρόνος κροκίδωσης 4 ώρες. Επιτεύχθηκε ποσοστό διαύγασης 86,63% με απώλεια στεβιοσίδης μόνο 6,89%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κροκίδωση του εκχυλίσματος με χιτοζάνη αντιπροσωπεύει μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση, με αποδόσεις συγκρίσιμες με αυτές που λαμβάνονται με μεθόδους διαχωρισμού με μεμβράνες [17].

Τέλος, με βάση έναν μεγάλο αριθμό διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας που περιγράφουν διεργασίες βαθύτερης εκχύλισης και καθαρισμού, προτείνεται ένα γενικό σχήμα για τη λήψη σκόνης εκχυλίσματος γλυκοζίτη στεβιόλης από φύλλα στέβιας. Σε σχέση με τις μεθόδους καθαρισμού, μεταξύ αυτών, η τεχνική φιλτραρίσματος με μεμβράνη είναι αξιοσημείωτη στο ότι καταφέρνει να επιτυγχάνει επαρκείς αποδόσεις, χωρίς να καταφεύγει σε έντονες επεξεργασίες, αντιπροσωπεύοντας έτσι μια «πράσινη», φιλική προς το περιβάλλον επιλογή [18].

2.5 Χρήσεις και εφαρμογές στα τρόφιμα

Από τις προαναφερθείσες εκτιμήσεις, είναι σαφές ότι η προσθήκη γλυκοζιτών στεβιόλης μπορεί να αυξήσει τη γευστικότητα και την απόλαυση του φαγητού βελτιώνοντας τις γεύσεις και τις μυρωδιές. Απόδειξη αυτού είναι ο αυξανόμενος αριθμός προϊόντων με βάση τη στέβια στην παγκόσμια αγορά, όπως ποτά, επιτραπέζια γλυκαντικά, καραμέλες και άλλα επεξεργασμένα τρόφιμα, προϊόντα προσωπικής υγιεινής και διάφορες λιχουδιές. Συγκεκριμένα, τα εκχυλίσματα στέβιας έχουν χρησιμοποιηθεί για να γλυκάνουν αναψυκτικά χαμηλών θερμίδων, σάλτσα σόγιας, αποξηραμένα θαλασσινά, καραμέλες, παγωτά, τσίχλες και γιαούρτι σε πολλές χώρες, αλλά κυρίως στην Ιαπωνία, την Κορέα και τη Βραζιλία. Πληροφορίες σχετικά με τις αναλογίες αυτών των γλυκαντικών που χρησιμοποιούνται σε κάθε τύπο προϊόντος είναι διαθέσιμες από τη βιβλιογραφία [18], [14].

Έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες με στόχο την αξιολόγηση της δυνατότητας της στέβιας ως γλυκαντικού συγκεκριμένων προϊόντων. Για παράδειγμα, ερευνητές παρασκεύασαν γιαούρτι με γεύση φράουλα στο οποίο είτε προσέθεσαν σακχαρόζη είτε στέβια είτε ίσες αναλογίες σακχαρόζης και στέβια, με το τελευταίο να συνιστά ένα καθαρό εκχύλισμα με 90% περιεκτικότητα σε στεβιοσίδη, σε τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που δόθηκαν από τους κριτές της ομάδας αισθήσεων, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι 6g Stevia ισοδυναμούν με 1000g σακχαρόζης. Σε γευστικές δοκιμές, το γιαούρτι γλυκάνθηκε με 4,5g· 100g–1 ίσων μερών σακχαρόζης και η στέβια έλαβε τις υψηλότερες βαθμολογίες αισθητηριακής αποδοχής. Το ιξώδες των τελικών προϊόντων δεν επηρεάστηκε από την προσθήκη στέβιας. Επιπλέον, μετά από 7 ημέρες αποθήκευσης στο ψυγείο, ο βαθμός γλυκύτητας όλων των διαφορετικών σκευασμάτων που δοκιμάστηκαν παρέμεινε ο ίδιος με εκείνον των φρέσκων δειγμάτων (που παρασκευάστηκαν την προηγούμενη ημέρα) προϊόντων που παρασκευάστηκαν με σακχαρόζη [19].

Εν συνεχεία, το γιαούρτι που παρασκευάζεται με 8% ζάχαρη αντικαταστάθηκε από Stevia και συνδυασμούς Stevia με άλλα γλυκαντικά. Ούτε η στέβια ούτε τα άλλα δύο εμπορικά γλυκαντικά που χρησιμοποιήθηκαν είχαν αρνητικές επιπτώσεις στη διαδικασία παρασκευής του γιαουρτιού ή στο pH και δεν άλλαξαν σημαντικά τον χρόνο ζύμωσης ή τη δημιουργία του δικτύου καζεΐνης. Ωστόσο, το γιαούρτι που φτιάχνεται με στέβια είχε μόνο μια δυσάρεστη γεύση και επομένως δεν μπορούσε να προταθεί. Επίσης το γιαούρτι που παρασκευάστηκε με συνδυασμό Actilight (ένα εμπορικό μείγμα φρουκτο-ολιγοσακχαριτών βραχείας αλυσίδας) και Stevia παρουσίασε παρόμοιο προφίλ με την παραλλαγή που περιέχει 8% σακχαρόζη. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα γιαούρτια χαμηλών θερμίδων

θα μπορούσαν να παρασκευαστούν χρησιμοποιώντας γλυκαντικά του εμπορίου, συμπεριλαμβανομένης της στέβιας, χωρίς να τροποποιηθούν οι τυπικές τεχνολογικές διαδικασίες [19].

Μια άλλη μελέτη εφαρμόστηκε στο κέικ κι αξιολόγησε τις ρεολογικές και μικροδομικές ιδιότητες και την τελική ποιότητα των κέικ που παρασκευάζονται με αντικατάσταση της ζάχαρης με στεβιοσίδη (γλυκαντικό που περιέχει 80% στεβιοσίδη) και υγρή σορβιτόλη. Εξετάστηκε επίσης η προσθήκη υδροκολλοειδών, γαλακτωματοποιητών και σκόνης αποπικρωμένου σπόρου τριγωνέλλας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προσθήκη της στεβιοσίδης δεν άλλαξε το αμυλογραφικό ιξώδες της ζύμης από αλεύρι σίτου κατά τη θέρμανση και την ψύξη, σε αντίθεση με τη σακχαρόζη, η οποία αυξάνει αυτή την ιδιότητα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι δυνατή η αντικατάσταση της ζάχαρης με στεβιοσίδη χρησιμοποιώντας αυτή τη συνταγή κέικ, διατηρώντας παράλληλα τις ρεολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Μια άλλη μελέτη διερεύνησε τις φυσικές ιδιότητες των ποτών σε σκόνη κακάο που παρασκευάζονται με διαφορετική περιεκτικότητα σε λίπος και διαφορετικά γλυκαντικά, συμπεριλαμβανομένου του εκχυλίσματος στέβιας. Οι συγγραφείς αξιολόγησαν το βιοδραστικό περιεχόμενο (περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες και αντιοξειδωτική ικανότητα) και τις αισθητηριακές ιδιότητες των παρασκευασμένων ροφημάτων κακάο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο τύπος του γλυκαντικού που χρησιμοποιήθηκε δεν επηρέασε τα πολυφαινολικά συστατικά των παρασκευασμένων μιγμάτων κακάο. Τα αποτελέσματα της αισθητηριακής ανάλυσης αποκάλυψαν μια προτίμηση για τα ποτά κακάο που παρασκευάζονται με τα γλυκαντικά (ασπαρτάμη, ακεσουλφάμη καλίου και εκχύλισμα στέβιας) και μια σημαντική διαφορά στα αισθητηριακά χαρακτηριστικά μεταξύ των πειραματικών μιγμάτων και του ελέγχου [20].

Τέλος, προσδιορίστηκε η ποσότητα του εκχυλίσματος στέβιας (που λαμβάνεται με βρασμό σκόνης φύλλων στέβιας σε νερό) και άλλων εμπορικών γλυκαντικών που απαιτούνται για την παραγωγή ενός βαθμού γλυκύτητας ισοδύναμου με τη ζάχαρη. Αφού καθορίστηκαν οι απαιτούμενες ποσότητες για την επίτευξη της επιθυμητής γλυκύτητας, επεξεργάστηκαν έντεκα προϊόντα: γάλα, καφές, τσάι, κ.ά., αντικαθιστώντας τη ζάχαρη στις συνταγές είτε με εκχύλισμα στέβιας είτε με κάποιο από τα άλλα γλυκαντικά του εμπορίου. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι 1,5 mL εκχυλίσματος στέβιας σε 100 mL υγρού ισοδυναμούσε με 5g ζάχαρης. Οι συνταγές που παρασκευάστηκαν με στέβια ήταν πιο αποδεκτές από αυτές με τις άλλες γλυκαντικές ουσίες. Ήταν επίσης στατιστικά συγκρίσιμα ως προς τη γεύση με τη ζάχαρη. Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν τις τεράστιες δυνατότητες της στέβιας ως ρεαλιστικής εναλλακτικής λύσης στη ζάχαρη στα προϊόντα που ερευνήθηκαν [20].

Κεφάλαιο 3. *Stevia rebaudiana* Bertoni

3.1 Ιδιότητες της στέβια που προάγουν την υγεία

Η *Stevia rebaudiana* Bertoni είναι ένα ποώδες είδος, γνωστό ως πηγή φυσικών γλυκαντικών, χάρη στην παρουσία, στα φύλλα της, των λεγόμενων γλυκοζιτών ή γλυκοσιδίων στεβιόλης (SGs). Σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για μείωση της πρόσληψης ζάχαρης κάτω από το 5% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, τα γλυκοσίδια στεβιόλης (SGs) αντιπροσωπεύουν μια χρήσιμη εναλλακτική λύση για την αντιμετώπιση της συνεχιζόμενης ζήτησης από τη βιομηχανία τροφίμων για εναλλακτικά και «όλα τα φυσικά» υποκατάστατα ζάχαρης, ικανά να μειώσουν τη θερμιδική πρόσληψη μέσω των τροφών και των ποτών, χωρίς να απωλέσουν τη γλυκιά τους γεύση. Από το 2011, η χρήση των γλυκοσιδίων στεβιόλης (SGs) υψηλής καθαρότητας έχει εγκριθεί ως πρόσθετο τροφίμων (E960) στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Αυτός ο Ευρωπαϊκός Κανονισμός, μαζί με τις αυξανόμενες τάσεις των καταναλωτών προς φυσικά συστατικά, έχουν αυξήσει την αγορά γλυκαντικών stevia στην Ευρώπη. Η Ευρώπη είναι η δεύτερη μεγαλύτερη αγορά υποκατάστατων ζάχαρης μετά τη Βόρεια Αμερική, όπου ένας αυξανόμενος αριθμός εταιρειών κατασκευάζει προϊόντα που περιέχουν γλυκοζίτες ή γλυκοσίδια στεβιόλης. Χημικά, τα γλυκοσίδια στεβιόλης (SGs) είναι τερπενοειδή με σκελετό ent-Kaurene και διαφέρουν ως προς τον αριθμό και τον τύπο μονάδων μονοσακχαρίτη που συνδέονται με τον κοινό σκελετό στεβιόλης. Μέχρι σήμερα, έχουν ανιχνευθεί περισσότεροι από 34 γλυκοζίτες στεβιόλης (SGs), μεταξύ των οποίων η στεβιοσίδη (Stev) και η ρεμπαουδιοσίδη Α (Reb A). Ανάμεσά τους, η ρεμπαουδιοσίδη Α δίνει την καλύτερη γλυκιά γεύση, λόγω της απουσίας πικρής επίγευσης. Ωστόσο, ορισμένοι δευτερεύοντες γλυκοζίτες στεβιόλης χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα θετικό γευστικό προφίλ, όπως οι ρεμπαουδιοζίδες D και M [13].

Πέρα από την παρουσία των γλυκοζιτών στεβιόλης, τα φύλλα στέβιας αντιπροσωπεύουν επίσης μια ενδιαφέρουσα πηγή άλλων πολύτιμων βιοδραστικών ενώσεων. Μάλιστα, μέσα στα φύλλα του έχουν ανιχνευθεί σημαντικές ποσότητες φαινολών, φλαβονοειδών, βιταμινών και αιθέριων ελαίων. Χάρη στην παρουσία αυτών των δευτερογενών μεταβολιτών, τα εκχυλίσματα φύλλων στέβιας μπορούν να ασκήσουν ευεργετικά αποτελέσματα στην ανθρώπινη υγεία μέσω των αντιοξειδωτικών και βιολογικών τους δράσεων. Ο γονότυπος, το περιβάλλον και η γεωργική διαχείριση επηρεάζουν έντονα τη σύνθεση και το προφίλ ολόκληρου του φυτοσυμπλέγματος στέβιας, που προέρχεται από τον συνεργιστικό συνδυασμό όλων των βιοδραστικών ενώσεων στα φύλλα του. Συγκεκριμένα, αρκετοί παράγοντες πριν από τη συγκομιδή, όπως η λίπανση, η διαχείριση του νερού, το φως, ο χρόνος φύτευσης και η γεωμετρία και η ηλικία της καλλιέργειας αναφέρεται ότι επηρεάζουν σημαντικά τόσο τα γλυκοσίδια στεβιόλης όσο και

τους δευτερογενείς μεταβολίτες. Για την απόκτηση πολύ υψηλής ποιότητας πρώτης ύλης, είναι ζωτικής σημασίας να διερευνηθεί η φυτοχημική μεταβλητότητα ανάλογα με τις αγροτεχνικές και τις πεδοκλιματικές συνθήκες του τόπου καλλιέργειας [11].

Εκτός από τη γλυκύτητα τους, η στέβια μαζί με τους γλυκοζίτες στεβιόλης που περιλαμβάνουν τη ρεμπαουδιοσίδη Α και τη στεβιοσίδη προσφέρουν πολλά θεραπευτικά οφέλη, καθώς έχουν αντιυπερτασική, αντιδιαβητική, αντικαρκινική, αντιοξειδωτική, αντιδιαρροϊκή, διουρητική και ανοσοτροποποιητική δράση. Η στέβια χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η παχυσαρκία, η τερηδόνα, ο καρκίνος, η κατάθλιψη και η μόλυνση από ζυμομύκητες. Διαθέτει, επιπλέον, υπογλυκαιμικές, υποτασικές, υπολιπιδαιμικές, αγγειοδιασταλτικές, βελτιωτικές της γένυσης, γλυκαντικές, αντιμυκητιακές, αντιιικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιβακτηριακές ιδιότητες. Έχει βρεθεί [21] ότι η στέβια είναι μη τοξικό, μη εθιστικό, μη καρκινογόνο, μη μεταλλαξιογόνο φυτό. Επίσης δεν φαίνεται να παρουσιάζει αλλεργικές αντιδράσεις.

Επιπλέον, η ενεργειακή αξία της στέβιας είναι περίπου. 2,7 kcal/g ξηρής ύλης, η οποία είναι συγκρίσιμη με άλλες εντατικές γλυκαντικές ουσίες χαμηλών θερμίδων που διατίθενται στο εμπόριο. Η στέβια μπορεί να υποκαταστήσει τη σακχαρόζη που χρησιμοποιείται συνήθως, μειώνοντας έτσι την κατανάλωση απλών σακχάρων, κάτι που ενδείκνυται για την πρόληψη της παχυσαρκίας, του διαβήτη τύπου 2 και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με τον πολιτισμό. Οι γλυκοζίτες στεβιόλης δεν πέπτονται στο πεπτικό σύστημα, διασπώνται σε στεβιόλη και γλυκόζη από τα βακτήρια που αποικίζουν το παχύ έντερο. Η γλυκόζη που απελευθερώνεται δεν απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος, αλλά μεταβολίζεται από την εντερική χλωρίδα. Με τη σειρά της, η στεβιόλη μετατρέπεται σε γλυκουρονίδιο στο ήπαρ και απελευθερώνεται με αυτή τη μορφή με τα ούρα και τα κόπρανα. Η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη γλυκοζιτών στεβιόλης, εκφρασμένη ως ισοδύναμα στεβιόλης, καθορίστηκε στα 4 mg/kg β.σ. ανά μέρα. Συμπερασματικά, οι περισσότεροι ερευνητές [18], [22], [23] είναι της άποψης ότι η ημερήσια πρόσληψη 5 mg/kg β.σ. ημερησίως οι γλυκοζίτες στεβιόλης είναι ασφαλές και δεν έχουν τερατογόνες ή καρκινογόνες επιδράσεις.

3.2 Υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα

Παραδοσιακά, το εκχύλισμα που λαμβάνεται από φύλλα στέβιας απέδειξε την αποτελεσματικότητά του στην παροχή υπογλυκαιμικών δεδομένων. Συγκεκριμένα έχει σημειωθεί διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β κύτταρα των νησίδων Langerhans και των κυττάρων INS-1 με άμεση δράση της στεβιοσίδης και της στεβιόλης. Η αντιδιαβητική δράση της στεβιοσίδης διερευνήθηκε σε διαβητικούς αρουραίους Goto-Kakizaki τύπου 2 και συμπεραίνεται ότι η υπογλυκαιμική δράση της στεβιοσίδης οφειλόταν στην αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και στην επαγωγή γονιδίων της γλυκολυτικής οδού. Μια μελέτη των επιδράσεων της στεβιοσίδης διεξήχθη σε δώδεκα ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκε ότι υπήρξε κατά μέσο όρο 18% μείωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος μετά το φαγητό των διαβητικών ασθενών μετά τη συμπλήρωση του τυπικού γεύματος δοκιμής με 1 g στεβιοσίδης [24].

Η επίδραση των γλυκοζιτών στεβιόλης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στον μεταβολισμό της γλυκόζης έχει αποσαφηνιστεί. Σε διαβητικούς αρουραίους, η πρόσληψη γλυκοζιτών στεβιόλης είχε ως αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, μαζί με μείωση του ρυθμού γλυκονεογένεσης και μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Παρόμοια ευρήματα υποδεικνύουν ότι η από του στόματος χορήγηση μεσαίου πολικού εκχυλίσματος φύλλων στέβιας στα 200 και 400 mg/kg σωματικού βάρους για 10 ημέρες σε διαβητικούς αρουραίους που προκαλούνται από αλλοζάνη είχε ως αποτέλεσμα καθυστερημένη αλλά σημαντική υπογλυκαιμική δράση χωρίς να προκαλέσει υπογλυκαιμία, μαζί με μικρότερη απώλεια σωματικού βάρους σε αντίθεση με το τυπικό φάρμακο θετικού ελέγχου γλιβενκλαμίδα [25].

Υπήρξε μια έρευνα σχετικά με τις επιδράσεις της ρεμπαουδιοσίδης A στη μείωση της γλυκόζης του αίματος στη δραστηριότητα των ενζύμων που μεταβολίζουν τους υδατάνθρακες σε διαβητικούς αρουραίους που προκαλούνται από διαβήτη. Η αύξηση του ρυθμού γλυκόλυσης και η μείωση της γλυκονεογένεσης παρήγαγαν σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα. Μια άλλη μελέτη παρουσίασε τον υπογλυκαιμικό μηχανισμό της στέβιας. Διαπιστώθηκε ότι η στέβια (400 mg/kg) μείωσε καλύτερα τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα από την πιογλιταζόνη (10 mg/kg), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σε διαβητικούς. Υπήρξε αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης λόγω της επίδρασης της στέβιας στον παγκρεατικό ιστό και η πολύτιμη υπογλυκαιμική δράση ασκήθηκε μέσω του εξαρτώμενου μηχανισμού PPAR γ και της αντιοξειδωτικής του ιδιότητας [26].

3.3 Αντιφλεγμονώδης και αντιμικροβιακή δράση

Η φλεγμονή είναι μια φυσική απόκριση που προστατεύει τους οργανισμούς-ξενιστές από εξωτερικούς τραυματισμούς και παθογόνα. Κατά την ενεργοποίηση, το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα άμυνας του σώματος στρατολογεί τα ανοσοκύτταρα για να στοχεύσουν τη θέση της φλεγμονής με την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Αυτοί οι μεσολαβητές όπως οι ιντερλευκίνες (IL) στρατολογούν κύτταρα του ανοσοποιητικού για να βοηθήσουν στην καταπολέμηση παθογόνων, ξένων σωμάτων ή καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο, όταν η φλεγμονώδης διαδικασία ξεφεύγει από τον έλεγχο, η υπερβολική παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών μπορεί να προκαλέσει διάφορες οξείες και χρόνιες ανθρώπινες ασθένειες. Στις μέρες μας, τα συνήθως συνταγογραφούμενα θεραπευτικά φάρμακα για φλεγμονώδεις νόσους περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [27].

Η ισοστεβιόλη συνδέεται συχνά με ορισμένες ανεπιθύμητες παρενέργειες που περιόρισαν σημαντικά τη χρήση τους, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης ανοχής στα φάρμακα, εθισμού και γαστρεντερικής τοξικότητας. Έτσι, πολλοί ερευνητές έχουν στραφεί στους φυσικούς πόρους για να αναζητήσουν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες με υψηλότερη ισχύ και ιδανικά χωρίς τοξικότητα. Με τα χρόνια, η φλεγμονή έχει καταγραφεί ως ο βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη διαφόρων ανθρώπινων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της αρθρίτιδας, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και της αθηροσκλήρωσης, ενώ μπορεί ουσιαστικά να αναπτυχθεί μια ασφαλής, αποτελεσματική και οικονομικά αποδοτική φαρμακευτική παρέμβαση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της στέβιας και των συστατικών της χρησιμοποιώντας μοντέλα *in vitro* και *in vivo* [28].

Πολλές ομάδες ξεκίνησαν εργασίες μελετώντας την αντιφλεγμονώδη δράση των εκχυλισμάτων στέβια. Λίγες αναφορές έδειξαν ότι το υδροαλκοολικό εκχύλισμα φύλλων στέβιας (500 mg/kg) μπορεί να αποτρέψει τη φλεγμονή και επίσης να μειώσει την οξειδωτική βλάβη στο ήπαρ, κυρίως μέσω της αλλαγής του επιπέδου των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως οι TNF-α, IL-1β και IL-6 [29]. Γενικά, οι κυτοκίνες παράγονται ως σημαντικά μόρια σηματοδότησης κατά τη διάρκεια φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών από κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και διάφορα στρωματικά κύτταρα. Μία από τις μελέτες έδειξε ότι η στεβιοσίδη μπορεί να καταστέλλει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών σε μακροφάγα μετά από πρόκληση με λιποπολυσακχαρίτες με δόσοεξαρτώμενο τρόπο [30]. Παρόμοιες παρατηρήσεις αναφέρθηκαν κι από άλλους [31], όπου δήλωσαν ότι η στεβιοσίδη στα 200μM κατέστειλε φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από σωματίδια τιτανίου

σε μακροφάγα που προέρχονται από μυελό των οστών και εμπόδιζε την οστεόλυση σε ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με σωματίδια τιτανίου (με δόση 10 ή 30 mg/kg).

Με βάση τα ευρήματά τους, η στεβιοσίδη προσέφερε αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της προς τα κάτω ρύθμισης δύο κύριων οδών, των μονοπατιών σηματοδότησης της ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνκινάσης (MAPK) και του πυρηνικού παράγοντα κάπα Β (NF-κΒ). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν επίσης από άλλη ομάδα στην Ταϊλάνδη, η οποία εξήγησε ότι η στεβιοσίδη κατέστειλε την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών των ανοσοκυττάρων (δηλαδή TNF-α, IL-1β και IL-6) και τελικά ανέστειλε τις οδούς NF-κΒ και ενεργοποίησε τα αναστολέας, πρωτεΐνη IκΒα. Συγκριτικά, η στεβιοσίδη μπόρεσε να μειώσει τη φλεγμονή σε ένα μοντέλο ποντικού μολυσμένο με *Staphylococcus aureus* μέσω δράσεων στις οδούς MAPK και NF-κΒ. Η ερευνητική ομάδα διεξήγαγε αρχικά μια μελέτη σε πρωτεύοντα επιθηλιακά κύτταρα ποντικού (MMECs) μολυσμένα με *S. aureus* και ανακάλυψε ότι η στεβιοσίδη ήταν σε θέση να αναστείλει την έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών όπως οι TNF-α, IL-1β και IL-6, πιθανώς μέσω δράσεων στις οδούς MAPK και NF-κΒ. Εκτός από την αποτελεσματική βοήθεια στη θεραπεία της μαστίτιδας που προκαλείται από *Staphylococcus aureus*, η στεβιοσίδη ήταν σε θέση να αποτρέψει τον κυτταρικό θάνατο των MMEC που είχαν μολυνθεί με *Staphylococcus aureus*, μειώνοντας την έκφραση των υποδοχέων τύπου 2 Toll-like (TLRs), που είναι βασικός παράγοντας στη ρύθμιση της φλεγμονής και της απόπτωσης [32]. Λαμβάνοντας περαιτέρω αυτές τις πληροφορίες, ερευνητές ερεύνησαν το αντιφλεγμονώδες δυναμικό της στεβιοσίδης στον μολυσμένο με *Staphylococcus aureus* μαστικό αδένά ποντικού χορηγώντας τα βακτήρια ενδοπεριτοναϊκά [33]. Με αυτή τη μελέτη αποκαλύφθηκε ότι η στεβιοσίδη μείωσε τη διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων και διατήρησε την ιστολογική δομή των μαστικών αδένων. Με αυτά τα ευρήματα αποδείχτηκε ότι η στεβιοσίδη ότι έχει προστατευτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα έναντι του μαστικού αδένά ποντικού που έχει μολυνθεί με *Staphylococcus aureus*, μέσω ρυθμιστικών ενεργειών στην έκφραση του TLR2, των κυτοκινών και των πρωτεϊνών των οδών NF-κΒ και MAPK. Συλλογικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η στέβια και ένα σημαντικό συστατικό, η στεβιοσίδη, εμποδίζει την εμφάνιση φλεγμονής αναστέλλοντας την παραγωγή κυτοκινών.

Τέλος, σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα εκχυλίσματα της στέβιας έχουν αντιμικροβιακή δράση έναντι μικροοργανισμών, όπως *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* και *Vibrio cholera* [34].

Κεφάλαιο 4. Η χρήση της στέβιας από υγιείς και νοσούντες

4.1 Αντικαρκινική δράση – Οφέλη στο γαστρεντερικό

Η στέβια είναι γνωστό ότι παρέχει μια μεγάλη ποικιλία από οφέλη για την υγεία. Τα φύλλα διαθέτουν ιδιότητες ποιοτικά ανώτερες από εκείνες πολλών άλλων γλυκαντικών υψηλής ισχύος. Ως εκ τούτου, η στέβια είναι πιθανό να γίνει το απόλυτο φυσικό γλυκαντικό στη βιομηχανία τροφίμων [20].

Αντικαρκινική δράση: Ο καρκίνος μπορεί να οριστεί ως μια ασθένεια στην οποία παρατηρείται ανώμαλος πολλαπλασιασμός των κυττάρων, ο οποίος σχετίζεται με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Σε σχετικές μελέτες, αξιολογήθηκε η αντικαρκινική δράση της στεβιοσίδης, της ισοστεβιόλης και των παραγώγων που λαμβάνονται από την ισοστεβιόλη κατά τον μικροβιακό μετασχηματισμό. Όλα τα συστατικά βρέθηκαν να είναι ισχυρά στην αναστολή του πρώιμου αντιγόνου του ιού Epstein-Barr (EBV-EA), ενώ η υψηλότερη ισχύς εμφανίστηκε από τα παράγωγα που ελήφθησαν από μικροβιακό μετασχηματισμό. Οι γλυκοζίτες διτερπενίου ent-kaurene που απομονώθηκαν από τη στέβια διερευνήθηκαν για αντιφλεγμονώδη δράση κατά της φλεγμονής που προκαλείται από την οξική 12-O-τετραδεκανοϋλοφορβόλη (TPA) και βρέθηκε ότι καταστέλλει τη φλεγμονή μαζί με σημαντική ανασταλτική δράση στον σχηματισμό όγκου. Το μεθανολικό και αιθανολικό εκχύλισμα στεβιοσίδης εμφάνισε αντικαρκινικό δυναμικό έναντι της κυτταρικής σειράς Caco-2. Η στεβιοσίδη επέδειξε *in vitro* αντικαρκινική δράση έναντι των κυττάρων MCF-7, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότερα για μελέτες καρκίνου του μαστού σε ανθρώπους [35].

Οφέλη στο γαστρεντερικό: Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ή IBD, είναι μια ομάδα χρόνιων ασθενειών που περιλαμβάνουν τη φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα. Περιλαμβάνει τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Υπάρχουν πολλά διαθέσιμα στοιχεία που δείχνουν ότι η στεβιοσίδη δρα ως αντιφλεγμονώδης *in vivo*, καθώς και *in vitro*. Το εκχύλισμα στελέχους στέβιας προτάθηκε να δρα ως γαστροπροστατευτικό, καθώς μείωσε τις γαστρικές ανωμαλίες που προκαλούνται από την ισταμίνη. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης ήταν η αναστολή της σύσπασης των λείων μυών με αποκλεισμό του διαύλου ασβεστίου. Η δραστηκή ουσία στο εκχύλισμα στελέχους ήταν η στεβιοσίδη, η οποία ήταν δυνητικά υπεύθυνη για τη μείωση της έκκρισης οξέος που προκαλείται από την ισταμίνη και την αναστολή της δράσης της πεψίνης. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν όταν η αντιελκογόνος δράση της στέβιας εξετάστηκε με από του στόματος χορήγηση εκχυλισμάτων στέβιας που οδήγησε σε σημαντική μείωση της ελεύθερης οξύτητας, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή των γαστρικών βλαβών [35].

4.2 Η επίδραση της στέβιας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ο διαβήτης είναι η πιο κοινή αιτία τύφλωσης και η πιο σημαντική αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Είναι γνωστή ως η σημαντικότερη αιτία ακρωτηριασμού στον κόσμο. Ο διαβήτης είναι μια μεταβολική διαταραχή που προκαλείται κυρίως από ανεπάρκεια ινσουλίνης που οδηγεί σε υπεργλυκαιμική κατάσταση. Η αυξημένη γλυκόζη αίματος σε αυτή την ασθένεια για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί πολλές διαταραχές όπως καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφρικά προβλήματα. Αποδείχθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για την προώθηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου δύο (ΣΔ2). Συνδέεται στενά με τη διατροφή, την παχυσαρκία, ιδιαίτερα την κοιλιακή παχυσαρκία και τη σωματική δραστηριότητα. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής με σωστή διατροφή, η απώλεια βάρους σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς και η τακτική σωματική δραστηριότητα είναι τα πιο σημαντικά μέσα στη διαχείριση του διαβήτη [36].

Για τη βελτίωση της γλυκαιμικής κατάστασης χρησιμοποιούνται φάρμακα μείωσης της γλυκόζης όπως η μετφορμίνη, οι διγουανίδες, οι θειαζολιδινεδιόνες και επίσης η ινσουλίνη. Τα τελευταία χρόνια, τα φυτικά φάρμακα έχουν προσελκύσει μεγάλη προσοχή. Ορισμένα φυτικά φάρμακα έγιναν δημοφιλή λόγω των χαμηλών παρενεργειών σε σύγκριση με τα χημικά φάρμακα. Οι ερευνητές ερεύνησαν πολλές μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες σχετικά με την επίδραση διαφορετικών βοτάνων στον διαβήτη. Η Μικτή Επιτροπή Εμπειρογνομώνων για τα Πρόσθετα Τροφίμων (JECFA) καθόρισε την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη καθαρών εκχυλισμάτων γλυκοσιδίων στεβιόλης που είναι 4 mg/kg/ημέρα. Επίσης, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) επισήμανε ότι τα γλυκοσίδια στεβιόλης που χρησιμοποιούνται σε τρόφιμα και ποτά ως γλυκαντικό ή πρόσθετο είναι ασφαλή προς κατανάλωση και ευρεία χρήση. Εκτός από τη γλυκύτητα της στέβιας, περιέχει άλλα συστατικά που έχουν θεραπευτικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των φλαβονοειδών και των φαινολικών συστατικών [36].

Η χορήγηση στέβιας μπορεί να γίνει εναλλακτική λύση έναντι της σακχαρώξης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στα επίπεδα γλυκόζης αίματος, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), ινσουλίνης και λιπιδίων. Σε έρευνες διεπιστώθηκε η υπογλυκαιμική και υπολιπιδαιμική δράση της στέβιας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι δοκιμές παρέμβασης σε διαβητικούς αποκάλυψαν ότι η στέβια μείωσε σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα νηστείας και μετά το φαγητό καθώς επίσης και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και VLDL-C στον ορό. Άρα μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. [37], [38], [39]. Μελέτες

κλινικών δοκιμών διερεύνησαν την επίδραση της στέβιας στον σακχαρώδη διαβήτη σε ανθρώπους, ενώ οι περισσότερες από τις μελέτες σε αυτό το θέμα διεξάγονται σε ζώα. Σε μελέτες σε ανθρώπους, η κατανάλωση στέβιας δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα HbA1c (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), FBS (σάκχαρο νηστείας), ενώ μελέτες σε ζώα δείχνουν αποτελεσματικότητα της στέβιας στο σάκχαρο νηστείας (FBS). Αυτό μπορεί να οφείλεται στη χρήση ολόκληρου του εκχυλίσματος στέβια που περιέχει άλλες ενώσεις όπως πολυφαινόλες και επίσης στη χρήση στεβιοσίδης σε υψηλότερες δόσεις, ενώ οι ανθρώπινες μελέτες χρησιμοποίησαν στεβιοσίδη σε επιτρεπόμενες περιορισμένες δόσεις. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν επίσης δείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της στέβιας στη μεταγευματική γλυκόζη [40].

Η επίδραση της στέβιας στην πρόσληψη θερμίδων και το βάρος: Η παχυσαρκία και ειδικά η κοιλιακή παχυσαρκία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου στον σακχαρώδη διαβήτη που μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη. Από την άλλη, η απώλεια βάρους σχετίζεται με το βελτιωμένο γλυκαιμικό προφίλ. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της απώλειας βάρους, ο περιορισμός των θερμίδων και της ζάχαρης χρησιμοποιώντας προϊόντα που είναι γλυκά, αλλά χαμηλά σε θερμίδες και ζάχαρη είναι σημαντική για τους διαβητικούς ασθενείς. Η στέβια έχοντας γλυκιά γεύση, αλλά χωρίς θερμίδες έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόσληψη τροφής και στην απώλεια βάρους. Αν και δύο μελέτες σε ανθρώπους και σε ζώα έχουν απεικονίσει τέτοιες επιδράσεις, υπάρχουν επίσης αρκετές κλινικές δοκιμές που δεν έχουν βρει σημαντική επίδραση στο ΔΜΣ [40].

4.3 Η επίδραση της στέβιας στην υπέρταση

Η υπέρταση εμφανίζεται όταν τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση στις αρτηρίες αυξάνονται απότομα, σημειώνοντας πάνω από 140 mmHg η συστολική και 90 mmHg η διαστολική [41]. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η στέβια μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής [42]. Ωστόσο, η μείωση ήταν πολύ μικρή και όχι σημαντική στη συστολική ΑΠ σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών, αλλά υπήρξε σημαντική μείωση στη διαστολική ΑΠ και στη γλυκόζη του αίματος [43]. Από την άλλη πλευρά, μια άλλη συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι οι επιδράσεις της στέβιας στην αρτηριακή πίεση ήταν συζητήσιμες καθώς τα αποτελέσματα ήταν ποικίλα και ασαφή όσον αφορά την αύξηση ή τη μείωση της αρτηριακής πίεσης ανάλογα με τη διάρκεια της μελέτης και τα συμμετέχοντα άτομα [44]. Η ανασκόπηση διαπίστωσε επίσης ότι σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για περίοδο 1 έως 3 μηνών, η στέβια αύξησε την αρτηριακή πίεση. Ως εκ τούτου, είναι προφανές ότι αυτό το θέμα παραμένει αμφιλεγόμενο και απαιτεί περαιτέρω μελέτες. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη παρουσίασε μια αναφορά περίπτωσης που έδειξε μια μεσήλικη γυναίκα που έπασχε από οίδημα, υπασβεσταιμία και προϋπέρταση που προκλήθηκαν από την αναστολή του ενζύμου HSD2 (11β-υδροξυστεροειδής αφυδρογονάση 2) που προκλήθηκε από την κατανάλωση στέβιας για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η επίδραση της στέβιας στα επίπεδα κορτιζόλης και κορτιζόνης μετά την κατανάλωση στέβιας ήταν ένας άλλος στόχος αυτής της μελέτης. Η κορτιζόλη είναι μια γλυκοκορτικοειδής ορμόνη γνωστή και ως ορμόνη του στρες, όπου η ενεργή ουσία είναι η κορτιζόλη και η ανενεργή είναι η κορτιζόνη. Η ορμόνη που απελευθερώνεται ως απόκριση στο στρες και τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, χρησιμεύει στον έλεγχο της φλεγμονής καταστέλλοντας ορισμένους από τους φλεγμονώδεις δείκτες του ανοσοποιητικού συστήματος και ασκεί μια ποικιλία μεταβολικών λειτουργιών. Η κορτιζόνη (η ανενεργή μορφή) μετατρέπεται στη δραστική μορφή, την κορτιζόλη από το ένζυμο 11β-HSD1, ενώ το 11β-HSD2 αποτρέπει την υπερδιέγερση του υποδοχέα κορτικοειδών από την κορτιζόλη που λειτουργεί για να αυξήσει τα επίπεδα ενεργών στεροειδών σε ιστούς που αποκρίνονται. Μελέτες φάνηκαν επίσης να δείχνουν ότι η στέβια αυξάνει τα επίπεδα κορτιζόλης στο σώμα καταστέλλοντας την 11β-HSD2 σε ανθρώπους που συμμετέχουν στην έρευνα, ωστόσο κάποιες άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η κατανάλωση στέβιας από τους συμμετέχοντες για περισσότερο από ένα μήνα δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα κορτιζόλης και κορτιζόνης. Επομένως, φαίνεται να υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της στέβιας στα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών [45].

Το σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι η κατανάλωση στέβιας για μία εβδομάδα αύξησε ελαφρώς τη συστολική και διαστολική ΑΠ και αυτή η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, το εικονικό φάρμακο δεν άλλαξε σημαντικά τη συστολική και διαστολική ΑΠ. Επιπλέον, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση στέβιας, παρόλο που δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, έδειξε μια τάση για πιθανή απώλεια σωματικού βάρους λαμβάνοντας υπόψη τη σύντομη διάρκεια της μελέτης. Τα ευρήματα από την ανάλυση των δειγμάτων ούρων και σάλιου των συμμετεχόντων πριν και μετά τις παρεμβάσεις αποκάλυψαν σημαντική αύξηση στα επίπεδα κορτιζόλης ελεύθερης σάλιου και ούρων. Ωστόσο, τα επίπεδα κορτιζόνης δεν επηρεάστηκαν πολύ. Η αναλογία κορτιζόλης/κορτιζόνης που αποτελεί ενδεικτικό δείκτη της δραστηριότητας των ενζύμων 11β-HSD έχει αυξηθεί σημαντικά μετά την πρόσληψη στέβιας.

Η αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής ΑΠ επιβεβαιώθηκε στη μελέτη ερευνητών το 2012 [46] που παρουσίασε μια μεσήλικη γυναίκα με οίδημα, προυντέρταση και υπασβεστιαμία που κατανάλωνε στέβια τακτικά για 9 μήνες, η οποία έδειξε αύξηση της αρτηριακής πίεσης που είχε ως αποτέλεσμα αναπτυσσόμενη υπέρτασή της. Εργαστηριακές δοκιμές διαπίστωσαν επίσης ότι υπήρχε μια αύξηση στην αναλογία κορτιζόλης/κορτιζόνης πλάσματος και φάνηκε να συμπεράνει ότι μειώθηκε ο ρυθμός μετατροπής της κορτιζόλης σε κορτιζόνη με την αναστολή του ενζύμου 11β-HSD2. Αυτό διερευνήθηκε και πάλι σε μια συστηματική ανασκόπηση η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι μελέτες που έγιναν για 1-3 μήνες διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη στέβιας προκάλεσε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά υπήρχε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς που κατανάλωναν στέβια για μεγαλύτερες περιόδους 1-2 ετών [44].

Άλλες μελέτες έχουν βρει ότι η πρόσληψη εκχυλίσματος στέβιας ή οι μεμονωμένες γλυκοσίδες της έχουν συμβάλει στην μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης προκαλώντας χαλάρωση των αγγείων σε μια 2ετή μελέτη χρησιμοποιώντας πολύ υψηλή δόση 1500 mg στεβιοσίδης ημερησίως. Τα αντιυπερτασικά αποτελέσματα της στέβιας έχουν επίσης αναφερθεί το 2011 [47] ενώ και μια άλλη μελέτη έδειξε μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ σε συμμετέχοντες με ήπια υπέρταση χρησιμοποιώντας υψηλή δόση 750 mg στέβια. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι οι τελευταίες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει πολύ μεγαλύτερες δόσεις από την ουσία αυτή, οι οποίες μπορεί να έχουν προκαλέσει κάποιες παρενέργειες και να παρεμβαίνουν σε άλλους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την ΑΠ, από την άλλη πλευρά, αρκετοί ερευνητές δεν έχουν βρει καμία επίδραση της κατανάλωσης στέβιας στην αρτηριακή πίεση [48].

Η κατανάλωση στέβιας βρέθηκε επίσης να αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα κορτιζόλης σε αυτή τη μελέτη τόσο σε δείγματα ούρων όσο και σε δείγματα σάλιου. Ωστόσο, οι μέσες τιμές της κορτιζόνης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση στέβιας για ένα μήνα δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα κορτιζόλης και κορτιζόνης. Το 2012 ερευνητές [46] βρήκαν ότι η ημερήσια κατανάλωση στέβιας για μια περίοδο 9 μηνών έδειξε αύξηση στην αναλογία κορτιζόλης/κορτιζόνης στο πλάσμα λόγω μείωσης της ποσότητας κορτιζόλης που μετατρέπεται σε κορτιζόνη καθώς υπήρχε αναστολή της 11βHSD2 ένζυμο. Η σύνδεση μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης και κορτιζόνης και της αρτηριακής πίεσης και της υπέρτασης έχει αναγνωριστεί ότι συμβαίνει είτε με έλλειμμα 11β-HSD2 ως συγγενές ελάττωμα, είτε αναστέλλεται από τη χρόνια κατανάλωση. Άλλοι ερευνητές έχουν επίσης διερευνήσει τις επιδράσεις της ρεμπαουδιοσίδης Α στην απέκκριση των μεταβολιτών της κορτιζόλης σε 23 υγιή άτομα που κατανάλωναν 4 σφαιρίδια γλυκαντικού που περιέχει στέβια τρεις φορές την ημέρα. Πρότειναν ότι η πρόσληψη εκχυλισμάτων στέβιας δεν είχε σημαντική τροποποίηση των αναλογιών ελεύθερης κορτιζόλης/κορτιζόνης ή των μεταβολιτών τους [45].

Ωστόσο, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι θα χρειαζόταν περαιτέρω έρευνα, καθώς η μελέτη τους ήταν βραχυπρόθεσμη και χρησιμοποίησε μόνο ένα συγκεκριμένο προϊόν ρεμπαουδιοζίδης Α. Ένα προϊόν και η σκόνη εκχυλίσματος στέβια θα μπορούσαν να είναι ένα μείγμα μορίων που μπορεί να είναι εξαιρετικά μεταβλητά. Απαιτήθηκαν περαιτέρω έρευνες για να διαπιστωθούν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της στέβιας στην αναλογία κορτιζόνης/κορτιζόλης και στην αρτηριακή πίεση.

4.4 Η επίδραση της στέβιας στην υπερλιπιδαιμία

Η υπερλιπιδαιμία συνήθως χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού (TC), λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και τριγλυκεριδίων (TG), ταυτόχρονα με μειωμένες συγκεντρώσεις λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας ορού (HDL) [49]. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπερλιπιδαιμίας είναι πάνω από το 50% του ενήλικου πληθυσμού και η παρουσία της σχετίζεται με διάφορες συννοσηρές χρόνιες παθήσεις, όπως η αθηροσκλήρωση, η καρδιαγγειακή και ισχαιμική καρδιοπάθεια και ο σακχαρώδης διαβήτης. Η υπερλιπιδαιμία και οι συννοσηρότητες της έχουν αρκετές επιζήμιες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Πράγματι, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η υπερλιπιδαιμία σχετίζεται με περίπου τις μισές περιπτώσεις ισχαιμικής καρδιοπάθειας και με περισσότερους από 4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως [50].

Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η καρδιαγγειακή νόσος (CVD), η οποία είναι ένα από τα κύρια αποτελέσματα της δυσλιπιδαιμίας, επιβάλλει τεράστιο κόστος στο σύστημα υγείας. Σχετικά, υπάρχουν πολλές μελέτες που καταδεικνύουν το υπερβολικό κόστος περίθαλψης για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Διαφορετικοί παράγοντες συμβάλλουν στη συχνότητα εμφάνισης δυσλιπιδαιμίας, για παράδειγμα, η αδράνεια και ο καθιστικός τρόπος ζωής, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η διατροφή και οι συνήθειες του τρόπου ζωής, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και η κατανάλωση τροφών με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο, σχετίζονται με την ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, μια διατροφή πλούσια σε σακχαρόζη μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία σε σύγκριση με τα μη θρεπτικά γλυκαντικά [51].

Τα μη θρεπτικά γλυκαντικά (NNS) ή γλυκαντικά χαμηλών ή μηδενικών θερμίδων (LNCS), είναι ένα πρόσθετο τροφίμων που χρησιμοποιείται ευρέως σε τρόφιμα και ποτά χωρίς ζάχαρη και σε διαιτητικά. Τα μη θρεπτικά γλυκαντικά NNS είναι γνωστά ως ενώσεις χαμηλών θερμίδων και υποκατάστατων ζάχαρης [52]. Επί του παρόντος, υπάρχουν 6 μη θρεπτικά γλυκαντικά NNS που είναι εγκεκριμένα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA): σακχαρίνη, ασπαρτάμη, ακεσουλφάμη καλίου, σουκραλόζη, νεοτάμη και αντβαντάμη. Επίσης, υπάρχουν αρκετά φυσικά και φυτικά γλυκαντικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατο της σακχαρόζης και των τεχνητών γλυκαντικών, όπως η στέβια. Έχει προταθεί ότι πολλοί παχύσαρκοι και διαβητικοί ασθενείς πιστεύουν ότι επιτρέπεται η λήψη διαιτητικών ροφημάτων κατά τη διάρκεια του διατροφικού τους προγράμματος, χωρίς καμία διαφήμιση επιδράσεις στόχου στη διαχείριση του βάρους τους και του διαβήτη. Αν και ο προσδιορισμός της

επίδρασης της κατανάλωσης μη θρεπτικών γλυκαντικών NNS στην υγεία μπορεί να είναι δύσκολος, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα τεχνητά ή φυσικά εναλλακτικά γλυκαντικά ζάχαρης δεν έχουν τα ίδια αποτελέσματα στα μεταβολικά προφίλ σε σύγκριση με τη σακχαρόζη [52]. Αντίθετα, ορισμένες άλλες μελέτες έχουν προτείνει ότι η κατανάλωση μη θρεπτικών γλυκαντικών NNS σχετίζονται με την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Ως εκ τούτου, πιστεύεται ότι τα μη θρεπτικά γλυκαντικά NNS είναι πιο υγιεινά από τη ζάχαρη, αν και ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι μπορεί να έχουν τα ίδια αποτελέσματα στις μεταβολικές διαταραχές και στην ομοιόσταση της γλυκόζης με τη ζάχαρη. Όσον αφορά τις επιδράσεις των μη θρεπτικών γλυκαντικών NNS στο λιπιδικό προφίλ, υπάρχουν διαφωνίες μεταξύ των ευρημάτων προηγούμενων μελετών. Για παράδειγμα, δύο μελέτες έδειξαν ότι τα μη θρεπτικά γλυκαντικά NNS μπορεί να είναι αποτελεσματικά στη μείωση των τριγλυκεριδίων (TG), ολικής χοληστερόλης (TC) και LDL-χοληστερόλης [53], [54], ενώ ορισμένες άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα μη θρεπτικά γλυκαντικά NNS δεν έχει καμία σημαντική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Σύμφωνα με προηγούμενα ευρήματα, ο γενικός αντίκτυπος των μη θρεπτικών γλυκαντικών NNS στο λιπιδικό προφίλ είναι αμφίσημος, καταδεικνύοντας έτσι την ανάγκη για μια ολοκληρωμένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών σε αυτό το θέμα.

Οι γλυκοζίτες στεβιόλης SGs έχουν προταθεί ως εναλλακτική λύση για την αντικατάσταση των στατινών στην υπερλιπιδαιμία [55]. Πάντως τρέχουσες έρευνες δείχνουν ότι η χορήγηση εναλλακτικών φυσικών γλυκαντικών, όπως η στέβια και τα παράγωγά της (στεβιοσίδη και ρεμπαουδοσίδη A) προκαλεί μη σημαντικές μειώσεις των τριγλυκεριδίων (TG), της ολικής χοληστερόλης (TC) και της LDL-χοληστερόλης στον ορό. Ορισμένες προηγούμενες μετα-αναλύσεις έχουν μελετήσει αποκλειστικά την επίδραση συγκεκριμένων εναλλακτικών γλυκαντικών. Για παράδειγμα, ερευνητές διερεύνησαν τις συνολικές επιδράσεις των γλυκοζιτών στεβιόλης SGs στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [43], ενώ και σε άλλη μελέτη, διερευνήθηκαν οι συνολικές επιδράσεις των γλυκοζιτών στεβιόλης SGs στην ανθρώπινη υγεία με έμφαση στους βιοδείκτες του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και οι συγγραφείς ανέφεραν παρόμοια ευρήματα [56].

4.5 Η επίδραση της στέβιας στην παχυσαρκία

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αποτελούν σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως ενώ συνιστούν βασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακές παθήσεις, διαβήτη, αρκετούς τύπους καρκίνου, υπέρταση, αρθρίτιδα και άλλα μυοσκελετικά προβλήματα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολόγισε τον επιπολασμό του υπέρβαρου σε ενήλικες (ΔΜΣ 25–29,9) σε 1,5 δισεκατομμύρια παγκοσμίως το 2008, εκ των οποίων οι παχύσαρκοι ενήλικες (ΔΜΣ $\geq$ 30) αριθμούσαν 500 εκατομμύρια. Παρόλο που η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα και οι γενετικοί παράγοντες αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν το βαθμό εμφάνισης παχυσαρκίας σε παιδιά και ενήλικες, διατροφικές συμπεριφορές όπως η διατροφική πρόσληψη εδωδίων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης ζάχαρης, έχει αποδειχθεί ότι έχουν δυνητικό αντίκτυπο σε αυτή την ταχεία αύξηση βάρους [57].

Επιπλέον, νέες μελέτες σχετικά με την υγεία που σχετίζονται με την κατανάλωση υποκατάστατων ζάχαρης, ειδικά γλυκαντικών χαμηλών θερμίδων, διαπιστώνουν ότι τα τελευταία δεν αυξάνουν εξίσου έντονα την όρεξη, με αποτέλεσμα να μην αυξάνουν την πρόσληψη θερμίδων και να μην προάγουν την αύξηση βάρους. Η αυξανόμενη ζήτηση των καταναλωτών για υγιεινά, φυσικά προϊόντα διατροφής έχει κεντρίσει τα ενδιαφέροντα της βιομηχανίας τροφίμων για γλυκαντικά μη ή χαμηλών θερμίδων φυσικής και όχι συνθετικής προέλευσης, για παράδειγμα, γλυκαντικά που προέρχονται από στέβια. Ο Κοινός Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας/Επιτροπή Εμπειρογνομόνων του Παγκόσμιου Οργανισμού για τα Τρόφιμα Προσθήκη *tives* (JECFA) το 2008, καθόρισε μια αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) στεβιόλης έως 4 mg/kg σωματικού βάρους, η οποία ισοδυναμεί με 10 mg/kg στεβιοσίδη. Η αντικατάσταση της ζάχαρης με γλυκαντικά χαμηλών θερμίδων είναι μια κοινή στρατηγική για τη διευκόλυνση του ελέγχου του βάρους. Παρέχοντας γλυκιά γεύση χωρίς θερμίδες, τα έντονα γλυκαντικά βοηθούν στη μείωση της ενεργειακής πυκνότητας των ποτών και ορισμένων τροφίμων.

Η καθημερινή κατανάλωση στέβιας δεν επηρεάζει τη γλυκαιμία σε υγιή άτομα, αλλά θα μπορούσε να βοηθήσει στη διατήρηση του βάρους και στον μετριασμό της ενεργειακής πρόσληψης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αυξημένη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι οι κύριοι παθογόνοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την παχυσαρκία. [58], [59]. Η αντικατάσταση των θερμιδικών γλυκαντικών με μη θερμιδικά γλυκαντικά μειώνει τη διαθέσιμη ενέργεια, αλλά οι επιδράσεις τους στην όρεξη, την επακόλουθη πρόσληψη τροφής και τις νευρογνωστικές αποκρίσεις είναι ακόμα ασαφείς [60]. Ως προς την πιθανή χρήση της στέβιας ως επικουρικού μέσου στη θεραπεία της παχυσαρκίας, το επίπεδο των

αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν τα γενικά οφέλη είναι ανεπαρκές. Η στέβια δείχνει υπόσχεση ως ένα νέο εργαλείο που βοηθά στην επίτευξη των στόχων διαχείρισης βάρους και μπορεί να χρησιμεύσει ως φυσική και εναλλακτική θεραπεία για ασθένειες που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο [61], [62]. Όμως τα δεδομένα για τη στέβια είναι περιορισμένα στην περίπτωση της πρόσληψης ενέργειας και της διαχείρισης βάρους καθώς και για το μικροβίωμα του εντέρου, καθώς οι επιδράσεις της στέβιας έχουν συνδεθεί με βακτήρια στο εντερικό μικροβίωμα, κυρίως επηρεάζοντας το *Clostridium* και το *Bacteroides* sp [63].

Μια άλλη μελέτη [64] το 2008 διαπίστωσε μείωση του σωματικού βάρους σε αρουραίους στην περίπτωση πρόσληψης στέβιας από το στόμα. Η κατανάλωση στέβιας βρέθηκε επίσης ότι μειώνει την επιθυμία για λιπαρά και γλυκά τρόφιμα, τα οποία θα μπορούσαν να βοηθήσουν σε προγράμματα απώλειας βάρους. Μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι η πρόσληψη στέβιας ήταν ικανή να μειώσει τη διατροφική πρόσληψη ζάχαρης και επομένως καθίσταται ωφέλιμη για παχύσαρκα άτομα, διαβητικούς και άτομα με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Επομένως, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η μεγαλύτερη διάρκεια πρόσληψης στέβιας, έως και 4 εβδομάδες ή περισσότερο, θα μπορούσε να έχει δείξει σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ. Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις συνέκριναν τα αποτελέσματα της χρήσης στέβιας και άλλων γλυκαντικών χαμηλών θερμίδων με την πρόσληψη σακχαρόζης, τον κορεσμό και το σωματικό βάρος σε υγιή και παχύσαρκα άτομα, τα οποία παρατήρησαν ότι η στέβια βοήθησε στη μείωση πρόσληψης θερμίδων των υγιών και παχύσαρκων συμμετεχόντων σε σύγκριση με αυτούς που κατανάλωναν σακχαρόζη [65].

Οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να μειώσουν ή να μην καταναλώνουν υπερβολική σακχαρόζη στη διατροφή τους κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, ενώ σε μία ομάδα χορηγήθηκε στέβια και σε άλλη placebo. Σημειώθηκε μια μικρή μείωση του βάρους και του ΔΜΣ που μπορεί να οφείλεται στις επιδράσεις της στέβιας στη μείωση της πρόσληψης γλυκόζης στο λεπτό έντερο. Επιπλέον, όλοι οι εθελοντές έλαβαν οδηγίες να διατηρούν το ελάχιστο των 30 λεπτών άσκησης κάθε μέρα και να μην κάνουν έντονη άσκηση, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει το μέσο βάρος τους και αυτό θα μπορούσε να σημαίνει έναν πιθανό παράγοντα σύγχυσης. Εάν χορηγούνταν υψηλότερη δόση στέβια (1 g αντί για 0,2 g στεβιοσίδης), τα αποτελέσματα μπορεί να έδειχναν σημαντική διαφορά στο βάρος σε σύγκριση με την αρχική παρέμβαση στέβια ή εικονικού φαρμάκου. Η δόση της στέβιας που κατανάλωναν οι συμμετέχοντες ήταν μικρή με τη δίαιτα *ad libitum* επειδή δεν σκοπεύαμε να περιορίσουμε τη συνήθη δίαιτα. Ωστόσο, υπήρχαν λίγα ζητήματα που πρέπει να αναφερθούν. Πρώτον, οι ποσότητες στέβιας που δίνονται στα φακελάκια μπορεί να μην έχουν καταναλωθεί όλες και επομένως, δεν υπήρχε έγκυρο μέσο

για να επιβεβαιωθεί ότι όλοι οι συμμετέχοντες έπαιρναν τη σωστή δόση. Αν και η στέβια έχει αναφερθεί ότι είναι ασφαλής, εντούτοις, δεν χρησιμοποιήθηκαν μεγαλύτερες δόσεις στέβιας, καθώς οι μελέτες τοξικότητας δεν είχαν επικυρωθεί πλήρως και ο στόχος της μελέτης ήταν διερευνητικός και βραχυπρόθεσμος.

Δεύτερον, η στέβια χορηγήθηκε υπό τη μορφή λεπτής σκόνης ενώ το εικονικό φάρμακο ζάχαρης είχε κρυσταλλική μορφή, γεγονός που μπορεί να οδήγησε στην αναγνώριση του γλυκαντικού από τους συμμετέχοντες. Υπήρχε επίσης μεγάλη απόκλιση μεταξύ των συμμετεχόντων και ενός μικρού πληθυσμού που καθιστά δύσκολη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων στον γενικό πληθυσμό. Αυτό θα μπορούσε ίσως να ξεπεραστεί με καλύτερη επιλογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού καθώς και με μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζονται και άλλες φυσιολογικές και βιοχημικές παράμετροι όπως η νηστεία και η μεταγευματική γλυκόζη αίματος, η ινσουλίνη, οι εντερικές ορμόνες και το στρες. Επιπλέον, η εξέταση της κατανάλωσης στέβιας σε διαβητικούς ασθενείς θα ήταν χρήσιμη για την ενίσχυση της κατανόησης του μεταβολισμού της γλυκόζης και του ελέγχου που μπορεί να συμβεί σε μεγαλύτερες χρονικές περιόδους [66].

4.6 Η επίδραση της στέβιας στη χρόνια νεφρική νόσο

Στις μέρες μας, η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) γίνεται μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της XNN έχει φτάσει σε κατάσταση επιδημίας στο 10-12% των πληθυσμών και σε περισσότερο από το 50% των ηλικιωμένων παγκοσμίως. Η αύξηση του σωματικού βάρους, η υπέρταση και η αντίσταση στην ινσουλίνη - όλα συμβάλλουν στην πιθανότητα αύξησης του επιπολασμού της XNN με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας. Περίπου, περισσότεροι από 450.000 ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες και περισσότεροι από 175.000 ασθενείς στην Ευρώπη πάσχουν από Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου και πάνω από ένα εκατομμύριο παγκοσμίως επί του παρόντος. Όμως, στην πραγματικότητα, ο συνολικός επιπολασμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN) αναμένεται να είναι 30 έως και 50 φορές υψηλότερος σε όλο τον κόσμο. Το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού των ΗΠΑ διαπιστώνει επίσης ότι τα άτομα με διαβήτη, υπέρταση ή οικογενειακό ιστορικό XNN να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Για την πρόληψη της XNN, το πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου και ένα εξατομικευμένο σχέδιο μείωσης του κινδύνου μπορούν να τροποποιήσουν τον κίνδυνο πρόκλησης XNN [67].

Σε έρευνες διεπιστώθηκε η ευεργετική επίδραση της στέβιας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) υπό θεραπείας με συμβατικά αντιυπερτασικά και αντιδιαβητικά φάρμακα. Σημαντικές μειώσεις βρέθηκαν στα επίπεδα κρεατινίνης ορού, ουρίας ορού, ουρικού οξέος ορού, σακχάρου αίματος νηστείας, μεταγευματικού σακχάρου αίματος και μικρολευκωματίνης.

Τα συνθετικά αντιυπερτασικά φάρμακα που μπλοκάρουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή/και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία XNN. Κατά τη μακροχρόνια χρήση της στεβιοσίδης στον άνθρωπο βρέθηκε καλή αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα. Ποικίλες μελέτες έδειξαν αρκετά ευρήματα που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του διαβήτη, της υπέρτασης και της χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι μελέτες αυτές επικύρωσαν επίσης την επίδραση της στέβιας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια XNN. Όλοι οι δημογραφικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το μορφωτικό επίπεδο, η οικονομική κατάσταση, οι γενετικοί παράγοντες καθώς και ιατρικές παθήσεις όπως η υπέρταση, ο διαβήτης ή η ίδια η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας διαπιστώθηκε ότι επιδεινώνουν συνολικά την κατάσταση των ασθενών με XNN [68].

Σε μια διαφορετική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η παρουσία σχετικών ασθενειών και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση είναι οι σχετικοί παράγοντες για την υποβάθμιση της κατάστασης των ασθενών με ΧΝΝ. Ο ΔΜΣ ήταν μέρος των πιο σημαντικών παραγόντων κινδύνου για ΚΥΠ. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία είχαν μια διαβαθμισμένη αύξηση στον κίνδυνο πρόκλησης ΧΝΝ. Ήταν ένα εύρημα από τη Σιγκαπούρη και την Ινδία. Σε μια άλλη μελέτη, το 27% και το 64% των συμμετεχόντων ταξινομήθηκαν ως διαβητικοί και υπερτασικοί αντίστοιχα. Και πάλι, το 44% των ασθενών με ΧΝΝ θεωρήθηκαν παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30,0$), συμπεριλαμβανομένων 46% των γυναικών και 39% των ανδρών [69].

Μια άλλη μελέτη έδειξε συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και διαβήτη (51,7%) και χρόνιας νεφρικής νόσου. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι η βελτίωση του σταδίου των ασθενών με ΧΝΝ. Κατά την 1η παρακολούθηση, διαπιστώθηκε ότι από τους ογδόντα τρεις ασθενείς με ΧΝΝ, η κατάσταση του 72,28% παρέμενε αμετάβλητη και το 20,48% των ασθενών έπρεπε να βελτιωθούν. Ωστόσο, το 7,22% των ασθενών με ΧΝΝ παρουσίασε επιδείνωση. Από αυτή την άποψη, η θεραπεία με Stevia βελτίωσε ή αποτρέπει οποιαδήποτε περαιτέρω μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ θα επιβεβαιωθεί μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Ερευνητές το 2006 [70] βρήκαν τη σύντομη διάρκεια δράσης της στεβιοσίδης. Αλλά δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μεταξύ της ομάδας εικονικού φαρμάκου και στεβιοσίδης ($p > 0,05$) από τους 3 μήνες της περιόδου θεραπείας. Από μια άλλη μελέτη [71] διαπιστώθηκε το σημαντικά μειωμένο ($p < 0,05$) επίπεδο γλυκόζης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για τις ομάδες στεβιοσίδης και εικονικού φαρμάκου. Άλλοι ερευνητές [72] διαπίστωσαν τη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης ($p < 0,05$) στην ενεργό ομάδα θεραπείας κατά την περίοδο της μελέτης. Εδώ, η στέβια αναδεικνύει τον μηχανισμό του ανταγωνισμού των διαύλων ασβεστίου, ο οποίος είναι ίδιος με τον μηχανισμό της βεραπαμίλης ως αντιυπερτασικών παραγόντων [73].

Σε άλλη μελέτη, ο μέγιστος αριθμός των τυχαία επιλεγμένων ασθενών με ΧΝΝ διαπιστώθηκε ότι ήταν άνδρες (53,61%). Από μια άλλη μελέτη, έχει παρατηρηθεί ότι ένα σταθερό και υψηλό βασικό ποσοστό οικογενειακών ομαδοποιήσεων συσχετίζεται άμεσα με ΧΝΝ σε όλο τον κόσμο, όπως στις Ηνωμένες Πολιτείες, τη Δυτική και Ανατολική Ευρώπη, την Ινδία, τη Νότια Αμερική, τη Μέση Ανατολή και την Ασία. Σε μια διαφορετική μελέτη, το οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΧΝΝ που σχετίζεται με νεφρική δυσλειτουργία και αντιπροσωπεύει τη γενετική επίδραση.

Ερευνητές το 2007 [74] αποκάλυψαν ότι το 30% των διαβητικών ασθενών είχαν ΧΝΝ σταδίου ΙΙΙ στο Ηνωμένο Βασίλειο. Σε μια άλλη μελέτη, το 27% και το 64% των συμμετεχόντων κατηγοριοποιήθηκαν ως διαβητικοί και υπέρταστικοί αντίστοιχα. Η αξιολόγηση της νεφρικής νόσου συνεκτιμήθηκε από την παρουσία ή την απουσία της μικρολευκωματινουρίας, του επιπέδου κρεατινίνης ορού και του eGFR. Άλλοι ερευνητές [75] ανέφεραν ότι το 29% των συμμετεχόντων είχε μικρολευκωματινουρία και από αυτούς, το 34% είχε διαβήτη και το 14% είχε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στον ορό. Η στέβια έδειξε ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με ΧΝΝ βελτιώνοντας τη μικρολευκωματινουρία στην τρέχουσα μελέτη.

Η θεραπεία με στεβιοσίδη ανέφερε σημαντική μείωση του επιπέδου της ουρίας στο αίμα και του επιπέδου κρεατινίνης ορού. Από την άλλη πλευρά, το σημαντικό αποτέλεσμα σημειώθηκε στο νάτριο (Na) και το χλωρίδιο (Cl) για τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε αυτή τη μελέτη. Η μελέτη ερευνητών το 2006 [76] δεν βρήκε αλλαγές σε διαφορετικές παραμέτρους ανάλυσης αίματος, ανάλυση ούρων, ΔΜΣ, κρεατινίνη ορού, ουρία αίματος, χλωρίδιο (Cl), κάλιο (K) και νάτριο (Na). Οι κίνδυνοι νεφρικής ανεπάρκειας που σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα επιπέδων αρτηριακής πίεσης προσδιορίστηκαν από μια μεγάλη κοόρτη μελέτη 16 ετών.

Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα έρευνας

5.1 Αποτελέσματα Έρευνας

Η ευαισθητοποίηση για την υγεία αυξάνεται στις μέρες μας, και αυτό έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της ζήτησης για προϊόντα χαμηλών θερμίδων/λίπους. Πολλά προϊόντα διατροφής χαμηλών θερμίδων έχουν αναπτυχθεί με την προσθήκη διαιτητικών ινών ή γλυκαντικών χαμηλών θερμίδων, καθώς οι καταναλωτές προσπαθούν να επιλέξουν πιο υγιεινές εναλλακτικές λύσεις τροφίμων. Σημαντική μείωση του γλυκαιμικού δείκτη και της θερμιδικής αξίας αναφέρθηκε στο παγωτό που παρασκευάστηκε με προσθήκη στέβιας, το οποίο προτείνει τη χρήση της στέβιας ως υποκατάστατο της ζάχαρης και ως υγιεινή εναλλακτική για άτομα με προδιάθεση για διαβήτη [77]. Τα δείγματα Kulfi που παρασκευάστηκαν με ενσωμάτωση στέβιας εμφάνισαν μείωση της θερμιδικής αξίας αλλά σημαντική αύξηση στην περιεκτικότητα σε λίπος και πρωτεΐνες, λόγω μείωσης των συνολικών στερεών, η οποία προέκυψε από μερική αντικατάσταση της ζάχαρης με στέβια. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν για το φυτικό kulfi που περιείχε τόσο στέβια όσο και ένα μείγμα βοτάνων συμπεριλαμβανομένων των *Foeniculum vulgare*, *Ocimum sanctum* και *Piper betle*. Ένα εκχύλισμα ζεστού νερού από φύλλα στέβιας χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή ενός λειτουργικού κέικ γιαουρτιού. Η βιολογική αξιολόγηση του κέικ γιαουρτιού σε διαβητικούς αρουραίους αποκάλυψε ότι δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στα επίπεδα χοληστερόλης, αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης, γλυκόζης, κρεατινίνης και τριγλυκεριδίων στο αίμα. Ωστόσο, τα επίπεδα της ουρίας και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST), καθώς και της HDL χοληστερόλης, μειώθηκαν ελαφρώς [1]. Οι χαμηλότερες δόσεις δεν είχαν καμία επίδραση στη γλυκόζη ορού, AST, ALT, ολική χοληστερόλη, πρωτεΐνες και τριγλυκερίδια, αλλά υψηλότερες δόσεις προκάλεσαν μια ελαφρά αύξηση σε αυτές τις παραμέτρους [78].

Εξακόσιες εβδομήντα επτά μη διπλότυπες μελέτες ελήφθησαν από ηλεκτρονικές αναζητήσεις, από τις οποίες εντοπίστηκαν 17 επιλέξιμες μελέτες. Συνολικά 10 μελέτες αποκλείστηκαν λόγω ασυμβίβαστων δεδομένων και ακατάλληλου σχεδιασμού της μελέτης. Όλες οι μελέτες ήταν παράλληλου σχεδιασμού εκτός από μία, και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με χορήγηση εικονικού φαρμάκου που ταιριάζουν με την παρέμβαση. Η στεβιοσίδη χρησιμοποιήθηκε ως παρεμβατική μέθοδος για όλες τις μελέτες σε ημερήσια δόση που κυμαίνεται από 200–1500 mg. Παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις στον αριθμό των δόσεων που χορηγήθηκαν τα συμπληρώματα (τόσο η παρέμβαση όσο και το εικονικό φάρμακο) ανά ημέρα. Πραγματοποιήθηκε έρευνα σχετικά με τις επιδράσεις της ρεμπαουδιοσίδης A στη μείωση της γλυκόζης του αίματος στη δραστηριότητα των ενζύμων που μεταβολίζουν τους υδατάνθρακες σε διαβητικούς αρουραίους που προκαλούνται από διαβήτη [79]. Η αύξηση του ρυθμού γλυκόλυσης και η

μείωση της γλυκονεογένεσης παρήγαγαν σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα. Μια άλλη μελέτη παρουσίασε τον υπογλυκαιμικό μηχανισμό της στέβιας. Διαπιστώθηκε ότι η στέβια (400 mg/kg) μείωσε καλύτερα τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα από την πιογλιταζόνη (10 mg/kg), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σε διαβητικούς [78]. Υπήρξε αύξηση στα επίπεδα ινσουλίνης λόγω της επίδρασης της στέβιας στον παγκρεατικό ιστό και η πολύτιμη υπογλυκαιμική δράση ασκήθηκε μέσω του εξαρτώμενου μηχανισμού PPAR γ και της αντιοξειδωτικής του ιδιότητας. Η επίμονη αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (≥ 140 mm Hg) ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (≥ 90 mm Hg) ή και των δύο είναι η κύρια αιτία για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων, που σχετίζονται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας παγκοσμίως. Στην πρωτοπαθή υπέρταση, η αιτιολογία είναι άγνωστη και αποτελεί το 90% των περιπτώσεων υπέρτασης [81].

Αντίθετα, η δευτεροπαθής υπέρταση είναι γνωστή και επηρεάζει λιγότερο από το 10% του υπερτασικού πληθυσμού. Κατακρημνίζεται από μια άλλη ιατρική κατάσταση που επηρεάζει τα νεφρά, τις αρτηρίες, την καρδιά ή το ενδοκρινικό σύστημα [82]. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης αποσαφηνίστηκε κατά τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της στεβιοσίδης (250 mg τρεις φορές την ημέρα για περίοδο 3 μηνών) σε ανθρώπους που έπασχαν από ήπια ή μέτρια πρωτοπαθή υπέρταση [80]. Ο μηχανισμός με τον οποίο η στεβιοσίδη προκαλεί αγγειοδιασταλτική δράση είναι ανάλογος με αυτόν της βεραπαμίνης, ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου που δρα αναστέλλοντας τους διαύλους ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και των αρτηριακών λείων μυικών ινών [79]. Η αντιυπερτασική δράση της στεβιοσίδης ανταγωνίστηκε με τη χορήγηση ινδομεθακίνης (αναστολέας σύνθεσης παροσταγλανδίνης), υποδηλώνοντας ότι η στεβιοσίδη προκαλεί μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης μέσω της δραστηριότητας προσταγλανδίνης [83]. Δρούσε ως διουρητικός παράγοντας επηρεάζοντας κατά προτίμηση τον συζευγμένο συν-μεταφορέα Na $^{+}$ -γλυκόζη στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις της ρεμπαουδιοσίδης A διερευνήθηκαν σε δοκιμές σε ανθρώπους. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη μέση αρτηριακή πίεση ή τον καρδιακό ρυθμό μετά από ημερήσια λήψη 1000 mg/kg σωματικού βάρους ρεμπαουδιοσίδης A σε υγιή άτομα που ήταν κανονικά ή είχαν χαμηλή φυσιολογική μέση αρτηριακή πίεση [82].

Υπάρχουν πολλά διαθέσιμα στοιχεία που δείχνουν ότι η στεβιοσίδη δρα ως αντιφλεγμονώδες *in vivo* και *in vitro* [84]. Μεταξύ άλλων δρα στην φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ή IBD, η οποία περιλαμβάνει τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης ήταν η αναστολή της σύσπασης των λείων μυών με αποκλεισμό του διαύλου ασβεστίου. Η στεβιοσίδη είναι δυνητικά υπεύθυνη για τη μείωση της έκκρισης οξέος που προκαλείται από την ισταμίνη και την αναστολή της δράσης της

πενίνης. Αξιολόγη είναι και η αντιελκογόνος δράση της στέβιας με από του στόματος χορήγηση εκχυλίσμάτων στέβιας που οδήγησε σε αναστολή των γαστρικών βλαβών μετά από τη σημαντική μείωση της ελεύθερης οξύτητας [85].

Επιπρόσθετα, αξιολογήθηκε η αντικαρκινική δράση της στεβιοσίδης, της ισοστεβιόλης και των παραγώγων που λαμβάνονται από την ισοστεβιόλη κατά τον μικροβιακό μετασχηματισμό. Όλα τα συστατικά βρέθηκαν να είναι ισχυρά στην αναστολή του πρώιμου αντιγόνου του ιού Epstein-Barr (EBV-EA), ενώ η υψηλότερη ισχύς εμφανίστηκε από τα παράγωγα που ελήφθησαν με μικροβιακό μετασχηματισμό [80]. Η ισοστεβιόλη (ένα από τα προϊόντα υδρόλυσης της στεβιοσίδης) και σχετικές ενώσεις αναφέρθηκε ότι παρήχθησαν από στεβιοσίδα με μικροβιακό μετασχηματισμό και χημική μετατροπή. Δοκιμάστηκαν για την ανασταλτική τους δράση έναντι των μεταβολικών ενζύμων DNA και την ανάπτυξη των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων. Μεταξύ δώδεκα ενώσεων που ελήφθησαν, μόνο η ισοστεβιόλη ανέστειλε δυναμικά τόσο τις πολυμεράσες DNA των θηλαστικών όσο και την τοποϊσομεράση II του ανθρώπινου DNA. Η ισοστεβιόλη έδρασε μη ανταγωνιστικά με το DNA και το νουκλεοτιδικό υπόστρωμα ενώ Εμπόδισε την ανάπτυξη ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων. Η ένωση προκάλεσε επίσης αξιοσημείωτη μείωση της φλεγμονής που προκαλείται από TPA (12-Ο-τετραδεκανοϋλοφορβόλη-13-οξική) και αναστολή στο σχηματισμό όγκου [86].

Μελέτη που διεξήχθη στη στεβιοσίδα για τη δυνατότητά της να δρα ως ανταγωνιστής ασβεστίου σε αρουραίους χρησιμοποιώντας κλασικές τεχνικές κάθαρσης και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης έδειξε ότι η στεβιοσίδα προκάλεσε πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης καθώς και διούρηση και νατριούρηση ανά χιλιοστόλιτρο ρυθμού πειραματικής διήθησης. Η βεραπαμίλη έτεινε να αυξάνει τις νεφρικές και συστηματικές επιδράσεις της στεβιοσίδης, ενώ μια έγχυση CaCl_2 σε αρουραίους που παρασκευάστηκε με στεβιοσίδα προκάλεσε σημαντική εξασθένηση των αγγειοδιασταλτικών αποκρίσεων της στεβιοσίδης. Τα αποτελέσματα της χορήγησης εκχυλίσματος στέβιας για 20, 40 και 60 ημέρες στη νεφρική λειτουργία και τη μέση αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικούς αρουραίους Wistar αξιολογήθηκαν από διάφορους ερευνητές. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα αρουραίων που έλαβε στέβια για 20 ημέρες δεν διέφερε σημαντικά από την ομάδα ελέγχου. Η χρόνια χορήγηση ενός ακατέργαστου εκχυλίσματος για 40 και 60 ημέρες προκάλεσε υπόταση, διούρηση και νατριούρηση με σταθερό ρυθμό πειραματικής διήθησης. Η ροή του πλάσματος παρατηρήθηκε αποκλειστικά για την ομάδα που έλαβε θεραπεία για 60 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους ενός υδατικού εκχυλίσματος αποξηραμένων φύλλων στέβιας προκάλεσε συστηματική και νεφρική αγγειοδιαστολή, προκαλώντας υπόταση, διούρηση και νατριούρηση [87].

Το φυτό βρέθηκε να έχει αγγειοδιασταλτικές δράσεις τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε υπερτασικά ζώα. Η στέβια έχει προηγουμένως αποδειχθεί ότι μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μελέτες σε ζώα. Η στέβια προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση των διουρητικών και νατριουρητικών επιδράσεων σε αρουραίους. Η επίδραση της ενδοφλεβίως εισαγόμενης στεβιοσίδης στην αρτηριακή πίεση μελετήθηκε [88] σε αυθόρμητους υπερτασικούς αρουραίους (SHR). Στους συνειδητούς SHR, η υποτασική επίδραση τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν δόσοεξαρτώμενη για ενδοφλέβιες δόσεις των 50, 100 και 200 mg/kg. Τα επίπεδα ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης ορού δεν άλλαξαν σημαντικά 60 λεπτά μετά την ενδοφλέβια ένεση στεβιοσίδης στα 100 mg/kg σε αναισθητοποιημένους SHR. Η μελέτη έδειξε ότι η στεβιοσίδη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε συνειδητή SHR ήταν αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και δεν υπήρξε αλλαγή στις κατεχολαμίνες του ορού σε αναισθητοποιημένα ζώα με αυτή τη φυσική ένωση [89].

Η ενδοπεριτοναϊκή ένεση στεβιοσίδης 25 mg/kg είχε αντιυπερτασική δράση. Σε απομονωμένους αορτικούς δακτυλίους από φυσιολογικούς αρουραίους, η δόση της στεβιοσίδης χαλάρωσε εξαρτώμενα την αγγειοσυστολή που προκλήθηκε από την αγγειοπιεσίνη τόσο παρουσία όσο και απουσία ενδοθηλίου. Ωστόσο, η στεβιοσίδη δεν είχε καμία επίδραση στη φαινυλεφρίνη και την επαγόμενη από KCl αγγειοσυστολή. Επιπλέον, η στεβιοσίδη χάνει την επιρροή της στην επαγόμενη από αγγειοπιεσίνη αγγειοσύσπαση σε μέσο ελεύθερο Ca^{2+} . Η στεβιοσίδη προκάλεσε αγγειοχαλάρωση μέσω αναστολής της εισροής Ca^{2+} στο αιμοφόρο αγγείο, η οποία επιβεβαιώθηκε σε καλλιεργημένα κύτταρα λείου μυός της αορτής (A7r5). Χρησιμοποιώντας 10-5M μπλε του μεθυλενίου για 15 λεπτά, η στεβιοσίδη μπορούσε ακόμα να χαλαρώσει την αγγειοσύσπαση που προκαλείται από 10-8 M σε απομονωμένους αορτικούς δακτυλίους αρουραίου, δείχνοντας ότι αυτό το αποτέλεσμα χαλάρωσης των αγγείων δεν σχετίζεται με το μονοξείδιο του αζώτου [87].

Το 2006 [90] ερευνητές μελέτησαν την αντιυπερτασική δράση της ακατέργαστης στεβιοσίδης που λαμβάνεται από τα φύλλα της στέβιας σε ασθενείς με ήπια υπέρταση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση υποβλήθηκαν σε φάση εικονικού φαρμάκου για 4 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της έρευνας, η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε δύο φορές την εβδομάδα και τα υπόλοιπα δεδομένα συλλέγονται στο τέλος κάθε σταδίου δόσης στεβιοσίδης. Η συστολική και η διαστολική ΑΠ μειώθηκαν ($p < 0,05$) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακατέργαστη στεβιοσίδη, αλλά παρόμοιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η από του στόματος

χορήγηση ακατέργαστης στεβιοσίδης καταγράφηκε ότι είναι ασφαλής και υποστηρίζει την άποψη σχετικά με την τεκμηριωμένη ανεκτικότητα κατά τη μακροχρόνια χρήση ως γλυκαντικό στη Βραζιλία.

Ως προς τη σύσταση και τις φυσικές ιδιότητες του γλυκαντικού, θα πρέπει να λεχθεί ότι πρόκειται για μετρήσιμα και ποσοτικά χαρακτηριστικά. Χρησιμοποιούνται δε για να περιγράψουν την ύλη χωρίς να αλλοιώνουν τη σύστασή της. Επιπλέον, διασαφηνίζουν τον μοναδικό τρόπο με τον οποίο ένα υλικό τροφίμων θα αντιδράσει σε φυσικές επεξεργασίες – θερμικές, οπτικές, ηλεκτρομαγνητικές, μηχανικές [82]. Η γνώση αυτών των ιδιοτήτων βοηθά στο σχεδιασμό βέλτιστων παραμέτρων λειτουργίας και εξοπλισμού για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας των τροφίμων. Μερικές σημαντικές φυσικοχημικές παράμετροι για την αξιολόγηση του παγωτού είναι η αναλογία υπέρβασης, το πρώτο σημείο τήξης, το τελευταίο σημείο τήξης και η αποσταθεροποίηση του λίπους [91]. Η προσθήκη στέβιας στο παγωτό είχε ως αποτέλεσμα ο υψηλότερος χρόνος πρώτης τήξης να είναι ο μεγαλύτερος για το δείγμα που περιέχει στέβια και κακάο. Η αναλογία υπέρβασης για παγωτό με στέβια και κακάο βρέθηκε να είναι η υψηλότερη, ενώ η αναλογία υπέρβασης ήταν η χαμηλότερη για το απλό παγωτό με στέβια. Ομοίως, η αναλογία υπέρβασης του μαλακού παγωτού αυξήθηκε όταν προστέθηκε στέβια. Η αποσταθεροποίηση του λίπους αναφέρθηκε ότι ήταν ελαφρώς υψηλότερη στο παγωτό που περιέχει στέβια. Τα αυξανόμενα επίπεδα αντικατάστασης ζάχαρης με στέβια στο kulfi οδήγησαν σε μείωση του ρυθμού τήξης [77].

Επιπλέον, η υφή μπορεί να αναφέρεται ως μια συλλογή φυσικών χαρακτηριστικών που προκύπτουν από τη δομική σύνθεση των τροφίμων, τα οποία γίνονται αντιληπτά μέσω της αίσθησης της αφής [77]. Μερικές σημαντικές ιδιότητες υφής στα τρόφιμα είναι η σκληρότητα, η συνεκτικότητα, η ελαστικότητα, η συγκολλητικότητα, η μασητικότητα, η ελαστικότητα στη θραύση. Το ιξώδες (η αντίσταση στη ροή) είναι μια σημαντική παράμετρος αξιολόγησης για το μείγμα παγωτού. Ωστόσο, το δείγμα παγωτού που περιέχει στέβια και κακάο είχε το υψηλότερο ιξώδες μεταξύ όλων των άλλων δειγμάτων παγωτού. Με μια σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης στέβια στο παγωτό, το ιξώδες μειώθηκε σχετικά, σε σύγκριση με το δείγμα που περιείχε μόνο σακχαρόζη. Ένας δισακχαρίτης παράγει το διάλυμα με υψηλή ωσμωτικότητα λόγω της υδροφιλικότητας και της υψηλής διαλυτότητάς του, καθώς και της ικανότητάς του να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου [92].

Το ιξώδες των ποτών χαμηλών θερμίδων (η περιεκτικότητα σε ζάχαρη μειώθηκε στο 70% σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου) βρέθηκε να είναι ελαφρώς υψηλότερο, το οποίο πιθανώς οφειλόταν στην ενσωμάτωση 0,03% πηκτίνης στο δείγμα της έρευνας. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην περίπτωση του νέκταρ μάνγκο, στο οποίο το δείγμα που είχε γλυκάνει με στέβια εμφάνισε υψηλότερο ιξώδες σε

σύγκριση με το νέκταρ που είχε γλυκαθεί με άλλα γλυκαντικά. Οι κρίσιμες μεταβλητές υφής για τα muffins είναι η σταθερότητα, η ελαστικότητα και η συνοχή. Η ανάλυση προφίλ υφής (TPA) των μάφιν αποκάλυψε ότι με την αύξηση της αντικατάστασης της σακχαρόζης με στέβια, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη σκληρότητα και την ελαστικότητα. Ο πιθανός λόγος για αυτό ήταν η μείωση της ποσότητας σακχαρόζης στα μάφιν, αφού η σακχαρόζη έπαιξε σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της υφής. Η μείωση της ποσότητας σακχαρόζης οδήγησε σε αύξηση της πορώδους υφής. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιήθηκε σακχαρόζη σε συνδυασμό με στέβια, η πορώδης υφή ήταν ελαφρώς μειωμένη [93]. Σε ένα κέικ γιαουρτιού, έχει αναφερθεί αύξηση της σκληρότητας μετά την προσθήκη αλεσμένων φύλλων στέβιας. Όταν η γλυκόπικρη σοκολάτα συνδυάστηκε με την ρεμπαουδοσίδη Α, το οποίο είναι το πιο γλυκό συστατικό που υπάρχει στα φύλλα της στέβιας, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της σκληρότητας της σοκολάτας χαμηλών λιπαρών. Η υπερβολική κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και κορεσμένα λίπη είναι ένα από τα πιο κρίσιμα διατροφικά ζητήματα που έχει να αντιμετωπίσει η ανθρωπότητα στο τρέχον σενάριο, το οποίο έχει συνδεθεί με σοβαρά προβλήματα υγείας [94].

Ομοίως, τα μάφιν που παρασκευάστηκαν με μερική αντικατάσταση της ζάχαρης με γλυκοζίτες στεβιόλης παρουσίασαν μείωση της θερμιδικής τους αξίας. Η ενσωμάτωση της στέβιας στα μάφιν οδήγησε σε παρατεταμένη απελευθέρωση αναγωγικών σακχάρων κατά την πέψη του αμύλου *in vitro*, μειώνοντας έτσι την προβλεπόμενη γλυκαιμική απόκριση. Σημειώθηκε μείωση της ενεργειακής αξίας όταν παρασκευάστηκαν σοκολάτες χωρίς σακχαρόζη με την προσθήκη στέβιας. Επίσης οι αισθητηριακές ιδιότητες ενός τροφίμου θεωρούνται ως ένα από τα πιο κρίσιμα χαρακτηριστικά αφού είναι πιο αισθητές από τον καταναλωτή. Η αισθητηριακή αξιολόγηση αναφέρεται στην επιστημονική τεχνική της επίκλησης, του υπολογισμού, της ανάλυσης και της ερμηνείας των απαντήσεων μέσω της αντίληψης των αισθήσεων. Η γευστικότητα του προϊόντος έχει γίνει το κύριο κριτήριο για τους καταναλωτές στις μέρες μας, ενώ παράμετροι όπως η θρεπτική αξία και η υγιεινή του προϊόντος είναι δευτερεύουσες. Επομένως, για να διασφαλιστεί η επιτυχία στην αγορά, ένα προϊόν πρέπει να έχει τα επιθυμητά αισθητηριακά χαρακτηριστικά, δηλαδή γεύση, γεύση, άρωμα, αίσθηση στο στόμα, επίγευση και υφή [94].

Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα και Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

6.1 Συμπεράσματα- Συζήτηση

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση υποδηλώνουν ότι η χορήγηση γλυκοζιτών στεβιόλης SGs προκαλεί μη σημαντικές μειώσεις του ΔΜΣ, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης αίματος, της ολικής χοληστερόλης και της HDL-χοληστερόλης σε μη διαβητικά άτομα. Παρόλο που τα δεδομένα δεν είχαν στατιστική σημασία, αξίζει να αναφερθεί ότι η χορήγηση γλυκοζιτών στεβιόλης έτεινε να μειώσει τη διαστολική αρτηριακή πίεση ($p = 0,09$). Μια μη σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων υπέρ του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε επίσης σε μη διαβητικά άτομα. Επιπλέον, μια σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης προς όφελος των γλυκοζιτών στεβιόλης βρέθηκε τόσο στη συνολική όσο και στην ανάλυση υποομάδας μη διαβητικών ατόμων, αν και η ετερογένεια βρέθηκε να είναι σημαντική. Ωστόσο, όταν συγκρίθηκαν αποκλειστικά δεδομένα από μακροχρόνιες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων μη διαβητικών, υπερτασικών ατόμων, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση χωρίς ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Μόνο δύο μακροχρόνιες μελέτες περιλάμβαναν μη διαβητικούς, υπερτασικούς ασθενείς [95].

Σε διαβητικά άτομα παρατηρήθηκαν μειώσεις υπέρ των γλυκοζιτών στεβιόλης της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης αίματος νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της LDL-χοληστερόλης. Επιπλέον, από αυτή τη μετα-ανάλυση ήταν εμφανείς μη σημαντικές αυξήσεις υπέρ του εικονικού φαρμάκου της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν επίσης μια αυξανόμενη επίδραση των γλυκοζιτών στεβιόλης στην LDL-χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια. Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν εν μέρει τα ευρήματα από μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, υποδηλώνοντας ευεργετικές επιδράσεις της στεβιοσίδης σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [87]. Έτσι, συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που χρησιμοποιούν στεβιοσίδη ως παρέμβαση. Επίσης, μια επιπλέον δοκιμή που δεν ήταν διαθέσιμη από την προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκε στην τρέχουσα μελέτη. Επιπλέον, αυτή η μελέτη ανέπτυξε περαιτέρω αυτόν τον τομέα έρευνας με μια άλλη προσέγγιση. Στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση των γλυκοζιτών στεβιόλης στην ανθρώπινη υγεία, ιδιαίτερα στους βιοδείκτες του διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων των ΔΜΣ, ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c [96].

Παρόμοια με τις παρατηρήσεις, σημαντική ετερογένεια βρέθηκε σε ορισμένες από τις συνολικές αναλύσεις στην τρέχουσα μετα-ανάλυση. Επομένως, τα αποτελέσματα από αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Παρατηρήθηκαν σημαντικές παραλλαγές στο σχεδιασμό της δοκιμής, διακύμανση στις ημερήσιες δόσεις στεβιοσίδης, στη διάρκεια της παρέμβασης και διαφορές στα πρωτόκολλα σχετικά με τον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της συνέχισης των αντιυπερτασικών και αντιδιαβητικών φαρμάκων στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες [92]. Ωστόσο, ορισμένες από τις αναλύσεις της υποομάδας έδειξαν μικρή ή καθόλου ετερογένεια, υποδεικνύοντας τις πραγματικές κατευθύνσεις των αποτελεσμάτων αυτής της παρέμβασης. Δεδομένου ότι οι επιδράσεις των γλυκοζιτών στεβιόλης SGs έχουν διερευνηθεί σε μια ποικιλία αποτελεσμάτων τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, και έχει αναφερθεί ότι οι γλυκοζίτες στεβιόλης εμφανίζουν υποτασικές, υπογλυκαιμικές και υπολιπιδαιμικές δράσεις, ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η συλλογή δεδομένων από κλινικές δοκιμές και η σύγκριση αυτά τα. Από κλινικές δοκιμές, έχει προταθεί ότι η χορήγηση στέβιας και γλυκοζιτών στεβιόλης δεν εμφανίζει κανένα αποτέλεσμα μείωσης του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με αυτή τη μετα-ανάλυση [97]. Επιπρόσθετα, δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις της στέβιας που να επηρεάζουν τον κορεσμό και την πρόσληψη ενέργειας σε σημαντικό βαθμό, υποδηλώνοντας ότι το μη θερμιδικό προφίλ των γλυκοζιτών στεβιόλης ευθύνεται για την πιθανή μείωση του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ. Οι περισσότερες από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ενσωμάτωσαν προσαρμογές του τρόπου ζωής σχετικά με τη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα στη διαδικασία της μελέτης τους, οι οποίες μπορεί να επηρέασαν τα αποτελέσματα, καθώς αυτοί οι παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επίδραση του βάρους και του προφίλ του ΔΜΣ των ατόμων [6].

Από μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση, η λήψη στέβιας βρέθηκε να προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης όταν συνδυάζονται ευρήματα από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για 1-3 μήνες. Αντίθετα, αναφέρθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς που κατανάλωναν στέβια για 1-2 χρόνια. Σε μια μελέτη διάρκειας 2 ετών, η κατανάλωση 1500 mg/ημέρα στεβιοσίδης βρέθηκε ότι συμβάλλει στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης προκαλώντας χαλάρωση των αγγείων. Περαιτέρω αντιυπερτασικές επιδράσεις της στέβιας έχουν αναφερθεί από ερευνητές, οι οποίες δείχνουν μια μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε άτομα με ήπια υπερτασική πίεση με τη χορήγηση 750 mg στέβιας. Εκτός από τα αναφερόμενα μεγέθη επίδρασης για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης φαίνονται μικρά, ακόμη και μικρές μειώσεις μπορεί να είναι ευεργετικές για την πρόληψη και τη διαχείριση της υπέρτασης. Παρόλο που οι υπογλυκαιμικές επιδράσεις και οι υποκείμενοι μηχανισμοί των γλυκοζιτών στεβιόλης είναι καλά τεκμηριωμένοι σε κάποιο βαθμό από αρκετές μελέτες

σε ζώα όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν βρέθηκαν ενδείξεις μείωσης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) υπέρ των γλυκοζιτών στεβιόλης από την τρέχουσα μελέτη. Δεν αναμένονταν μειώσεις στα επίπεδα γλυκόζης αίματος ή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) για μη διαβητικούς από ευρήματα που έδειχναν διέγερση στην απελευθέρωση ινσουλίνης μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Έτσι, προτείνεται ότι η στεβιοσίδη προκαλεί την ευεργετική της δράση διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης μόνο στη διαβητική κατάσταση. Απροσδόκητα, δεν βρέθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα προς όφελος των γλυκοζιτών στεβιόλης από την ανάλυση υποομάδας διαβητικών ατόμων. Ωστόσο, λόγω της ασυνέπειας μεταξύ των πρωτοκόλλων στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, ορισμένα διαβητικά άτομα επετράπη να συνεχίσουν τα αντιδιαβητικά τους φάρμακα, ενώ άλλα απαγόρευσαν αυτό το φάρμακο πριν από την έναρξη της παρέμβασης, γεγονός που μπορεί να είχε επηρεάσει τα αποτελέσματα σε μεγάλο βαθμό [6].

Το ίδιο ισχύει και για τα αποτελέσματα του λιπιδικού προφίλ. Η χορήγηση μιας σειράς από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει το λιπιδικό προφίλ σε διαβητικούς τύπου 2. Σε προηγούμενες μελέτες, η στεβιοσίδη μόνη της ή σε συνδυασμό με απομόνωση πρωτεΐνης σόγιας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα λιπίδια του πλάσματος σε αρουραίους με διαβήτη τύπου 2 και σε ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η επίδραση της κατανάλωσης εκχυλίσματος στέβιας σε 20 επιλεγμένες υπερχοληστερολαιμικές γυναίκες διαπίστωσε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης και σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης. Μόνο μία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ασχολήθηκε με υπερλιπιδαιμικά άτομα, εξηγώντας πιθανώς τα ληφθέντα αποτελέσματα. Η διάρκεια των μελετών που συμπεριλήφθηκαν ενδέχεται να επηρέασε τα αποτελέσματα, επομένως οι μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Ευρήματα από μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα στέβιας μειώνουν τα τριγλυκερίδια, ενώ αυτό δεν βρέθηκε από την τρέχουσα μελέτη. Στην πραγματικότητα, το αντίθετο παρατηρήθηκε από τη συνολική ανάλυση και την ανάλυση υποομάδας μη διαβητικών ατόμων. Δυστυχώς, συμπεριλήφθηκαν μόνο δύο μελέτες που αφορούσαν διαβητικούς τύπου 2, που σημαίνει ότι δεν επιτεύχθηκε στατιστικά κατάλληλο αποτέλεσμα [15].

Λόγω ασυνέπειας μεταξύ των πρωτοκόλλων της μελέτης σχετικά με τους κανονισμούς στον τρόπο ζωής, όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα, τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι αλλαγές στον τρόπο ζωής ενδέχεται να βελτιώσουν το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Δεν είναι βέβαιο εάν αυτές οι προσαρμογές στον τρόπο ζωής οδήγησαν αποκλειστικά στις παρατηρούμενες μικρές αλλαγές σε ορισμένα από τα αποτελέσματα ή ενίσχυσαν ή

αμβλύνανε τις επιπτώσεις των γλυκοζιτών στεβιόλης. Θα ήταν προτιμότερο να πραγματοποιηθούν πρόσθετες αναλύσεις υποομάδας για να διευκρινιστούν περαιτέρω οι πραγματικές επιδράσεις των γλυκοζιτών στεβιόλης στα αποτελέσματα. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν και του περιορισμένου αριθμού συμμετεχόντων που προέκυψε, αυτό εκτιμήθηκε ότι δεν ήταν επαρκές. Για να είναι δυνατή η πραγματοποίηση αληθών και στατιστικά συγκρίσιμων αναλύσεων υποομάδας, καθορίστηκε εκ των προτέρων ότι θα πρέπει να συμπεριληφθούν τρεις ή περισσότερες μελέτες που παρουσιάζουν επαρκή δεδομένα για στατιστική ανάλυση. Για ορισμένα από τα αποτελέσματα, αυτό δεν ίσχυε, επομένως δεν πρέπει να εξαχθούν συμπεράσματα από αυτές τις αναλύσεις υποομάδων. Για να μπορέσουμε να επιτύχουμε όσο το δυνατόν περισσότερες αναλύσεις υποομάδας, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που περιλαμβάνει διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 συμπεριλήφθηκε στις αναλύσεις υποομάδας των διαβητικών ατόμων. Λόγω σημαντικών διαφορών στην αιτιολογία και την παθογένεια μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενδέχεται να υπάρχει μεροληψία. Επιπλέον, μελλοντικά θα πρέπει να εξάγονται συμπεράσματα από τα άρθρα, αντί να συγκρίνονται δεδομένα εικονικού φαρμάκου και παρέμβασης μετά τη θεραπεία. Το γεγονός ότι η τρέχουσα μετα-ανάλυση διεξήχθη με βάση τα δεδομένα μετά τη θεραπεία μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα τον αποκλεισμό σημαντικών δεδομένων [15].

Τέλος, είναι αξιοσημείωτο ότι η πλειονότητα των κλινικών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη δεν στόχευαν στη διερεύνηση των επιδράσεων των γλυκοζιτών στεβιόλης στα αποτελέσματα ενδιαφέροντος. Αντίθετα, η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα των γλυκοζιτών στεβιόλης εξετάστηκαν για να μπορέσουν να επιβεβαιώσουν ή να αρνηθούν τις πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις των γλυκοζιτών στεβιόλης σε υπερτασικά ή διαβητικά άτομα. Απαιτούνται περαιτέρω κλινικές δοκιμές, ιδίως τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές RCTs, που να διερευνούν τις επιδράσεις της στεβιοσίδης. Οι δοκιμές θα πρέπει να διερευνούν τις επιδράσεις των βιοδεικτών του σακχαρώδη διαβήτη και να περιλαμβάνουν διαβητικά άτομα, να διαρκούν περισσότερο από 6 μήνες και να απαγορεύουν τα αντιδιαβητικά φάρμακα εάν είναι δυνατόν. Επιπλέον, τα διαβητικά άτομα που περιλαμβάνονται στις δοκιμές θα πρέπει να διαγνωστούν πρόσφατα για να αποφευχθεί η περιορισμένη λειτουργία των βήτα κυττάρων των ασθενών. Οι μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνουν περιγραφές των παρεμβάσεων εικονικού φαρμάκου [16].

6.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Η στέβια έχει αρκετές πιθανές χρήσεις, ως καρδιοτονωτικό (ενισχύει, τονώνει και εξισορροπεί την καρδιά), ως γλυκαντικό με αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση, ενώ παρατηρήθηκε η υποτασική και η υπογλυκαιμική της δράση, η αντικαρκινική της δράση, καθώς επίσης τα οφέλη της στην παχυσαρκία και στην υπερλιπιδαιμία. Η στέβια χρησιμοποιείται πλέον παγκοσμίως για τη φυσική γλυκαντική της δράση και τις φαρμακευτικές της ιδιότητες. Ωστόσο, περαιτέρω βιοτεχνολογικές τεχνικές υψηλής απόδοσης και άλλες μελέτες τοξικότητας είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό των βιοϊατρικών δυνατοτήτων της στέβιας. Όντας ένα φυσικό προϊόν, ουσιαστικά χωρίς θερμίδες που προκαλεί λιγότερη βλάβη, η στέβια ωφελεί σε αρκετές νόσους, γεγονός που αντικατοπτρίζει το λαμπρό μέλλον της για τη φαρμακευτική αξία της, εκτός από τη χρήση της ως γλυκαντικού.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- [1]. Yadav, A. K., Singh, S., Dhyani, D., Ahuja, P. S. A review on the improvement of stevia [*Stevia rebaudiana* (Bertoni)]. *Can. J. Plant Sci.* 2011; 91, 1–27.
- [2]. Carakostas M.C., Curry L.L., Boileau A.C., and Brusick D.J. Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food and Chemical Toxicology*. 2008; 46 (7), S1–S10.
- [3]. Chan, P., Tomlinson, B., Chen, Y. J., Liu, J. C., Hsieh, M. H., Cheng, J. T. A double blind placebo – controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50(3), 215–220.
- [4]. Cash, P.J. (2018), “Developing theory-driven design research”, *Design Studies*, 2018; 56: 84–119.
- [5]. Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P.C., Ioannidis, J.P.A., Clarke, M., Devereaux, P.J., Kleijnen, J. and Moher, D. “The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration”, *PLOS Medicine*, 2009; 6 (7): e1000100.
- [6]. S&W Company Sacramento. S&W Granted Patent for Stevia Variety SW129 for Commercial Production Market; S&W Seed Company: Sacramento, CA, USA. 2017; Sept.
- [7]. Gantait, S., Das, A., Mandal, N. Stevia: a comprehensive review on ethnopharmacological properties and in vitro regeneration. *Sugar Tech.* 2015; 17:95–106.
- [8]. Gantait, S., & Mukherjee, E. Induced autopolyploidy—a promising approach for enhanced biosynthesis of plant secondary metabolites: an insight. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021; 19:4
- [9]. Hojden B. *Stevia rebaudiana* source of natural sweeteners. *Wiad. Ziel.* 2000 ; 1–3.
- [10]. Chen, L., Sun, P., Zhou, F., Li, Y., Chen, K., Jia, H., Yan, M., Gong, D., Ouyang, P. Synthesis of rebaudioside D, using glycosyltransferase UGTSL2 and in situ UDP-glucose regeneration. *Food Chem.* 2018; 259:286–291
- [11]. Holvoet P, Rull A, Garcí'a-Heredia A, Lo'pez-Sanroma` S, Geeraert B, Joven J, Camps J. Stevia-derived compounds attenuate the toxic effects of ectopic lipid accumulation in the liver of obese mice: a transcriptomic and metabolomic study. *Food Chem Toxicol.* 2014; 29:22–33.
- [12]. Samuel P, Ayoob KT, Magnuson BA, Wölwer-Rieck U, Jeppesen PB, Rogers PJ, Rowland I, Mathews R. Stevia Leaf to Stevia Sweetener: Exploring Its Science, Benefits, and Future Potential. *J Nutr.* 2018; Jul. 1;148(7):1186S-1205S.
- [13]. Urban, D., Carakostas, C., Taylor, L. Steviol glycoside safety: are highly purified steviol glycoside sweeteners food allergens? *Food Chem Toxicol.* 2015; 75:71–78.

- [14]. Bursać Kovačević, D., Maras, M., Barba, J., Granato, D., Roohinejad, S., Mallikarjunan, K., Montesano, D., Lorenzo, M., Putnik, P. Innovative technologies for the recovery of phytochemicals from *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves: A review. *Food Chem.* 2018; 268:513–521
- [15]. Kazmi, A., Khan, M., Mohammad, S., Ali, A., Ali, H. Biotechnological production of natural calorie free steviol glycosides in *Stevia rebaudiana*: An update on current scenario, *Curr. Biotechnol.* 2019; 8: 70–84.
- [16]. J Vanneste, A Sotto, CM Courtin, V. Van Craeyveld, K. Bernaerts, J. Van Impe, J. Vandeur, S. Taes, B. Van der Bruggen. (2011) Application of tailor-made membranes in a multi-stage process for the purification of sweeteners from *Stevia rebaudiana*, *Journal of Food Engineering.* 2011; April. 103 (3): 285-293.
- [17]. Kootstra, A.M., & Huurman, S. Extraction of steviol glycosides from fresh *Stevia* using acidified water; comparison to hot water extraction, including purification. 2017.
- [18]. Gupta, E., Purwar, S., Sundaram, S., Rai, K. Nutritional and therapeutic values of *Stevia rebaudiana*: A review. *J Med Plants Res.* 2013; 7(46): 3343-53.
- [19]. Samsulrizal, N., Zainuddin, Z., Noh, A., Sundram, T. A review of approaches in steviol glycosides synthesis, *Int. J. Life Sci. Biotechnol.* 2019; 2:145–157.
- [20]. Bondarev, N., Reshetnyak, O., Bondareva, T., Il'in, M., Nosov, A. Impact of cultivation factors in vitro on the growth and the biosynthesis of steviol glycosides in *Stevia rebaudiana* cell cultures. *Physiol Mol Biol Plants.* 2019; 25: 1091–1096
- [21]. Shinde, R., Winnier, J. Comparative evaluation of *Stevia* and Xylitol chewing gum on salivary streptococcus mutans count – A pilot study. *J Clin Exp Dent.* 2020; 12(6): e568-e573.
- [22]. Geuns, J. Stevioside. *Phytochemistry.* 207; 64:913–21.
- [23]. Smita, N., Takarkhede, A. Review on *Stevia* (*Stevia rebaudiana*): A Medicinal Plant. *Asian J Pharm Technol Innov.* 2016; 04 (20): 58-62.
- [24]. Gregersen S., Jeppesen P.B., Holst J.J., and Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2004; 53 (1): 73–76.
- [25]. Misra H., Soni M., Silawat N., et al. Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* 2011; 3 (2): 242–248.
- [26]. Assaei R., Mokarram P., Dastghaib S., et al. Hypoglycemic Effect of Aquatic Extract of *Stevia* in Pancreas of Diabetic Rats: PPAR γ -dependent Regulation or Antioxidant Potential. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology.* 2016; 8 (2): 65–74.

- [27]. Kunnumakkara AB, Sailo BL, Banik K, Harsha C, Prasad S, Gupta SC, Bharti AC, Aggarwal BB. Chronic Diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *JTranslMed*. 2018; 16(1): 14.
- [28]. Xin Q, Bai B, Liu W. The analgesic effects of oxytocin in the peripheral and central nervous system. *Neurochem Int*. 2017; 103:57-64.
- [29]. Latha S, Chaudhary S, Ray SR. Hydroalcoholic extract of *Stevia rebaudiana* Bert. leaves and stevioside ameliorates lipopolysaccharide induced acute liver injury in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017; 95:1040-1050.
- [30]. Fengyang L, Yunhe F, Bo L, Zhicheng L, Depeng L, Dejie L, Wen Z, Yongguo C, Naisheng Z, Xichen Z, Zhengtao Y. Stevioside suppressed inflammatory cytokine secretion by downregulation of NF- κ B and MAPK signaling pathways in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Inflammation*. 2012; Oct. 35(5):1669-75.
- [31]. Meng J, Zhou CH, Hu B, Luo M, Wu H, Yang Y, Wang W, Jiang G, Hong J, Li S, et al. Stevioside prevents wear particle-induced osteolysis by inhibiting osteoclastogenesis and inflammatory response via the suppression of TAK1 activation. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1053.
- [32]. Wang T, Song X, Zhang Z, Guo M, Jiang H, Wang W, Cao Y, Zhu L, Zhang N. Stevioside inhibits inflammation and apoptosis by regulating TLR2 and TLR2-related proteins 125-134. in *S. aureus*-infected mouse mammary epithelial cells. *Int Immunopharmacol*. 2014; Sept. 22(1): 192-199.
- [33]. Wang T, Guo M, Song X, Zhang Z, Jiang H, Wang W, Fu Y, Cao Y, Zhu L, Zhang N. Stevioside plays an anti-inflammatory role by regulating the NF- κ B and MAPK pathways in *S. aureus*-infected mouse mammary glands. *Inflammation*. 2014; Oct. 37(5):1837-1846.
- [34]. Sathishkumar Jayaraman, Muthu Saravanan Manoharan. In-vitro Antimicrobial and Antitumor Activities of *Stevia Rebaudiana* (Asteraceae) Leaf Extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2008; December. 7 (4): 1143-1149
- [35]. Golkar, G., Moradi, A., Garousi, A. Elicitation of *Stevia* glycosides using salicylic acid and silver nanoparticles under callus culture, *Sugar Tech*. 2019; 21: 569–577.
- [36]. Jyoti, J., Kaur, M., Mishra, V., Mittal, A. Sweet future of *Stevia*: a magical sweetener. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018; 11(2): 36–42
- [37]. Sharma S, Walia S, Singh B, Kumar R. Comprehensive review on agro technologies of low-calorie natural sweetener *stevia* (*Stevia rebaudiana* Bertoni): a boon to diabetic patients. *J Sci Food Agric*. 2016 Apr; 96(6):1867-79.
- [38]. Ritu M, Nandini J. Nutritional composition of *Stevia rebaudiana*, a sweet herb, and its hypoglycaemic and hypolipidaemic effect on patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Sci Food Agric*. 2016 Sep; 96(12):4231-4.

- [39]. Ajami M, Seyfi M, Abdollah Pouri Hosseini F, Naseri P, Velayati A, Mahmoudnia F, Zahedirad M, Hajifaraji M. Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial. *Avicenna J Phytomed.* 2020 Mar-Apr;10(2):118-127.
- [40]. Shu, W., Zheng, H. Fu, X., Zhen, J., Tan, M., Xu, J., Zhao, X., Yang, S., Song, H., Ma, Y. Enhanced heterologous production of glycosyltransferase UGT76G1 by co-expression of endogenous prpD and malK in *Escherichia coli* and its transglycosylation application in production of rebaudioside. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; Aug. 21(16), 5752.
- [41]. Whitworth, J.A., World Health Organisation (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement of management of Hypertension. *J. Hypertension*, 2003; 21: 1983-1992.
- [42]. Ranjan, R., Jaiswal, J. and Jena, J. (2011). Stevia as a natural sweetener. *Int. J. Res. Pharmacy Chem.* 2011; 1: 1199-1202.
- [43]. Onakpoya, I.J. and C.J. Heneghan, 2015. Effect of the natural sweetener, steviol glycoside, on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Europ. J. Preventive Cardiol.* 2015; 22: 1575-87.
- [44]. Ulbricht, C., R. Isaac, T. Milkin, E.A. Poole and E. Rusie et al., 2010. An evidence-based systematic review of stevia by the natural standard research collaboration. *Cardiovasc. Haematol. Agents Med. Chem.* 2010; 8: 113-127.
- [45]. Corcuff, J.B. and J. Brossaud, Rebaudioside A and cortisol metabolism: Sweet news for consumers. *Clin. Chimica Acta.*, 2014; 431: 276-277.
- [46]. Esmail, S. and U.M. Kabadi. Edema, enigma: 11 B-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 inhibition by sweetener "Stevia". *J. Endocrine Metabol. Dis.* 2012; 2: 49-52.
- [47]. Ahmed, B., M. Hossain, R. Islam, A.K. Saha and A. Mandal, A review on natural sweetener plant-stevia having medicinal and commercial importance. *Prethodno Priopcenje.* 2011.
- [48]. Maki, K.C., L.L. Curry and M.C. Carakostas. The hemodynamic effects of rebaudioside a in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *Food Chem. Toxicol.* 2008; 46: S40-S46.
- [49]. Asbaghi, O., F. Naeini, D. Ashtary-Larky, S. Moradi, N. Zakeri, E. , M. R. Kelishadi, and A. A. Naeini. Effects of chromium supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2021; 66:126741.
- [50]. Zhang, D., G. Wang, J. Fang, and C. Mercado. Hyperlipidemia and medical expenditures by cardiovascular disease status in us adults. *Medical Care.* 2017; 55 (1): 4–11.
- [51]. Bansal, V., A. Mottalib, T. K. Pawar, N. Abbasakoor, E. Chuang, A. Chaudhry, M. Sakr, R. A. Gabbay, and O. Hamdy. Inpatient diabetes management by specialized diabetes team versus primary

service team in non-critical care units: Impact on 30-day readmission rate and hospital cost. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2018; 6 (1): e000460.

[52]. Ajami M, Seyfi M, Hosseini FAP, Naseri P, Velayati A, Mahmoudnia F, et al. Effects of Stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial. *Avicenna J Phytomed*. 2020; 10:118–27.

[53]. Peters, J. C., H. R. Wyatt, G. D. Foster, Z. Pan, A. C. Wojtanowski, S. S. Vander Veur, S. J. Herring, C. Brill, and J. O. Hill. 2014. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss during a 12-week weight loss treatment program. *Obesity*. 2014; 22 (6):1415–21.

[54]. Peters, J. C., J. Beck, M. Cardel, H. R. Wyatt, G. D. Foster, Z. Pan, A. C. Wojtanowski, S. S. Vander Veur, S. J. Herring, C. Brill, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity*. 2016; 24 (2): 297–304.

[55]. Ilias N, Hamzah H, Ismail IS, Mohidin TBM, Idris MF, Ajat M. An insight on the future therapeutic application potential of Stevia rebaudiana Bertoni for atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2021; Nov. 143:112207.

[56]. Anker, C. C. B., S. Rafiq, and P. B. Jeppesen. Effect of steviol glycosides on human health with emphasis on type 2 diabetic biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2019; 11 (9): 1965.

[57]. Regev-Tobias, H., Reifen, R., Endevelt, R., Havkin, O., Cohen, E., Stern, G., Stark, A. Dietary acculturation and increasing rates of obesity in Ethiopian women living in Israel. *Nutrition*. 2012; 28, 30–34.

[58]. Ray J, Kumar S, Laor D, Shereen N, Nwamaghinna F, Thomson A, Perez Perez J, Soni L, McFarlane SI. Effects of Stevia Rebaudiana on Glucose Homeostasis, Blood Pressure and Inflammation: A Critical Review of Past and Current Research Evidence. *Int J Clin Res Trials*. 2020; 5:142.

[59]. Stamatakis NS, Crooks B, Ahmed A, McLaughlin JT. Effects of the Daily Consumption of Stevia on Glucose Homeostasis, Body Weight, and Energy Intake: A Randomised Open-Label 12-Week Trial in Healthy Adults. *Nutrients*. 2020; Oct. 6;12(10):3049.

[60]. Stamatakis NS, Scott C, Elliott R, McKie S, Bosscher D, McLaughlin JT. Stevia Beverage Consumption prior to Lunch Reduces Appetite and Total Energy Intake without Affecting Glycemia or Attentional Bias to Food Cues: A Double-Blind Randomized Controlled Trial in Healthy Adults. *J Nutr*. 2020; May. 150(5):1126-1134.

[61]. Ashwell M. Stevia, Nature's Zero-Calorie Sustainable Sweetener: A New Player in the Fight Against Obesity. *Nutr Today*. 2015; May. 50(3):129-134. 643 / 5.000

- [62]. Carrera-Lanestosa A, Moguel-Ordóñez Y, Segura-Campos M. Stevia rebaudiana Bertoni: A Natural Alternative for Treating Diseases Associated with Metabolic Syndrome. *J Med Food*. 2017; Oct. 20(10):933-943.
- [63]. Rojas E, Bermúdez V, Motlaghzadeh Y, Mathew J, Fidilio E, Faria J, Rojas J, de Bravo MC, Contreras J, Mantilla LP, Angarita L, Sepúlveda PA, Kuzmar I. Stevia rebaudiana Bertoni and Its Effects in Human Disease: Emphasizing Its Role in Inflammation, Atherosclerosis and Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep*. 2018; Jul 11.
- [64]. Curry, L., Roberts, A. Subchronic toxicity of rebaudioside A. *Food Chem. Toxicol*. 2008; 46, S11–S20.
- [65]. Rogers PJ, Brunstrom JM. Appetite and energy balancing. *Physiol Behav* 2016; 164: 465–71.
- [66]. Sattigeri, B.M. Stevia -A natural low calorie sweetener with more promising benefits. *Int. J. Phytotherapy Res*. 2012; 2: 2278-2290.
- [67]. S.G. Satko, J.R. Sedor, S.K. Iyengar, B.I. Freedman, Familial clustering of chronic kidney disease, *Semin. Dial*. 2007; 20 (3): 229–236.
- [68]. Rebollo-Rubio A., J.M. Morales-Asencio, M.E. Pons-Raventos, Review of studies on health-related quality of life in patients with advanced chronic kidney disease in Spain, *Nefrologia* . 2015; 35 (1): 92–109.
- [69]. W.W. Brown, R.M. Peters, R.N.S. Ohmit, W.F. Keane, A. Collins, S. Chen, K. King, Early detection of kidney disease in community settings: the kidney early evaluation program (KEEP), *Am. J. Kidney Dis*. 2003; 42 (1) : 22–35.
- [70]. G.E.C. da Silva, A.H. Assef, C.C. Albino, L.A.F. Ferri, G. Tasin, M.H. Takahashi, W.E. Filho, R.B. Bazotte, Investigation of the tolerability of oral stevioside in brazilian hyperlidemic patients, *Braz. Arch. Biol. Technol*. 2006; 49 (4): 583–588.
- [71]. L.A.F. Ferri, W. Alves-Do-Prado, S.S. Yamada, S. Gazola, M.R. Batista, R.B. Bazotte, Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension, *Phytother Res*. 2006; 20 (9): 732–736
- [72]. Melis MS. Effects of chronic administration of Stevia rebaudiana on fertility in rats. *J Ethnopharmacol*. 1999; 67: 157–61
- [73]. Ferri LA, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista MR and Bazotte RB, Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension, *Phytother Res*, 2006, 20: 732-736.

- [74]. J.P. New, R.J. Middleton, B. Klebe, Assessing the prevalence, monitoring, and management of chronic Kidney disease in patients with diabetes compared with those without diabetes in general practice, *Diabet. Med.* 2007; 24 (4): 364–367.
- [75]. Brown W.W., Peters R.M., Ohmit R.N.S., Keane W.F., Collins A., Chen S., King K. Early detection of kidney disease in community settings: the kidney early evaluation program (KEEP) *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42(1): 22–35.
- [76]. L.A.F. Ferri, W. Alves-Do-Prado, S.S. Yamada, S. Gazola, M.R. Batista, R.B. Bazotte, Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension, *Phytother Res.* 2006; 20 (9): 732–736.
- [77]. Lee, G., Salomon, E., Yu, O., Jez, J.M. Molecular basis for branched steviol glucoside biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019; 116, 13131–13136.
- [78]. Zhou, X., Gong, M., Lv, X., Liu, Y., Li, J., Du, G., Liu, L. Metabolic engineering for the synthesis of steviol glycosides: Current status and future prospects. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2021; 105, 5367–5381.
- [79]. Chen J, Xia Y, Sui X, Peng Q, Zhang T, Li J, Zhang J. Steviol, a natural product inhibits proliferation of the gastrointestinal cancer cells intensively. *Oncotarget.* 2018; 9(41): 26299–26308.
- [80]. Fan H, Wu Q, Wang X, Wu L, Cai Y, Lin Y. Molecular cloning and expression of 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate synthase and 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase in *Dendrobium officinale*. *Plant Cell Tissue Organ Cult PCTOC.* 2016; 125(2): 381–385.
- [81]. Ferrazzano F., Cantile T., Alcidi B., Coda M., Ingenito A., Zarrelli A., Di Fabio G., Pollio A. Is *Stevia rebaudiana* Bertoni a non cariogenic sweetener? A review. *Molecules.* 2015; 21(1).
- [82]. Ghaheri M, Adibrad E, Safavi SM, Kahrizi D, Soroush A, Mohammadi S, Ghorbani T, Sabzevari A, Ansarypour Z, Rahmanian E. Effects of life cycle and leaves location on gene expression and glycoside biosynthesis pathway in *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Cell Mol Biol. Noisy-Gd Fr.* 2018; 64(2): 17–22.
- [83]. Gold D, Fossati E, Hansen C, DiFalco M, Douchin V, Martin J. A Combinatorial approach to study cytochrome P450 enzymes for de novo production of steviol glucosides in baker's yeast. *ACS Synth Biol.* 2018; 7(12): 2918–2929.
- [84]. Ko C, Woo M. Biosynthesis of the Calorie-Free Sweetener Precursor ent-Kaurenoic Acid from CO₂ Using Engineered Cyanobacteria. *ACS Synth Biol.* 2020; 9(11): 2979–2985.
- [85]. Hedden P. The current status of research on gibberellin biosynthesis. *Plant Cell Physiol.* 2020; 61(11): 1832–1849.

- [86]. Mizushima Y, Akihisa T, Ukiya M, Hamasaki Y, Nakai CM, Kuriyama I, Takeuchi T, Sugawara F and Yoshida H, Structural analysis of isosteviol and related compounds as DNA polymerase and DNA topoisomerase inhibitors, *Life Sci.* 2005; 77, 2127-2140.
- [87]. Lee CN, Wong KL, Liu JC, Chen YJ, Cheng JT and Chan P, Inhibitory effect of steviol glycosides on calcium influx to produce Anti-hypertension, *Planta Med.* 2001; 67, 796-799.
- [88] Chan, P.; Tomlinson, B.; Chen, Y.; Liu, J.; Hsieh, M.; Cheng, J. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral steviol glycoside in human hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50, 215–220.
- [89]. Mathur S, Bulchandani N, Parihar S, et al. A critical review on steviol glycosides: pharmacological, toxicological and therapeutic aspects of high potency zero caloric sweetener. *International Journal of Pharmacology.* 2017; 13(7): 916–928.
- [90]. L.A.F. Ferri, W. Alves-Do-Prado, S.S. Yamada, S. Gazola, M.R. Batista, R.B. Bazotte, Investigation of the antihypertensive effect of oral crude steviol glycoside in patients with mild essential hypertension, *Phytother Res.* 2006; 20 (9): 732–736.
- [91]. Le Roy J, Huss B, Creach A, Hawkins S, Neutelings G. Glycosylation is a major regulator of phenylpropanoid availability and biological activity in plants. *Front Plant Sci.* 2016; May, 26;7:735.
- [92]. Mandal S, Upadhyay S, Singh VP, Kapoor R. Enhanced production of steviol glycosides in mycorrhizal plants: a concerted effect of arbuscular mycorrhizal symbiosis on transcription of biosynthetic genes. *Plant Physiol Biochem.* 2015; 89: 100–106.
- [93]. Pang C, Yin X, Zhang G, Liu S, Zhou J, Li J, Du G. Current progress and prospects of enzyme technologies in future foods. *Syst Microbiol Biomanufacturing.* 2021; 1(1): 24–32.
- [94]. Petit E, Jacques A, Daydé J, Vallejo V, Berger M. UGT76G1 polymorphism in *Stevia rebaudiana*: New variants for steviol glycosides conjugation. *Plant Physiol Biochem.* 2019; 135: 563–569.
- [95]. Ali A., More A., Shaikh Z. Artificial sweeteners and their health implications: a review. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia.* 2021; 18: 227-237.
- [96]. Holvoet, P., Rull, A., Garcia-Heredia, A., Lopez-Sanroma, S., Geeraert, B., Joven, J., Camps, J. Stevia-derived compounds attenuate the toxic effects of ectopic lipid accumulation in the liver of obese mice a transcriptomic and metabolomic study. *Food Chem Toxicol.* 2015; Mar. 77:22–33.
- [97]. Abeer Kazmia, Mubarak Ali Khan, Sher Mohammad, Amir Ali, Atif Kamil, Mohammad Arif, Huma Ali, Elicitation directed growth and production of steviol glycosides in the adventitious roots of *Stevia rebaudiana* Bertoni, *Industrial Crops and Products* Volume 139, 1 November 2019.