



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

“UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO
HIPOGLUCEMIANTE DE LA *STEVIA REBAUDIANA* EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”

Trabajo de investigación para optar el grado académico de:
BACHILLER EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Presentado por:

Delia Brigitte Calero Castillo
Isabella Canziani García
Manuel Antonio Santos Fernández

Asesor:

Mg. Lorena María Saavedra García

Lima- Perú

2020



**ACTA DE EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN N° 005-DACND-DAFCS-
U.CIENTÍFICA-2020 PARA OBTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN NUTRICIÓN Y
DIETÉTICA DE LA UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR**

Lima, 06 de julio del 2020

El miembro revisor estuvo presente para la evaluación del trabajo de investigación titulado:

“Una revisión sistemática del efecto hipoglucemiante de la *Stevia rebaudiana* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”

Presentado por lo estudiantes:

- Brigitte Calero Castillo
- Isabella Canziani Garcia
- Manuel Santos Fernández

Asesorado por:

- Mg. Saavedra García, Lorena María

Revisado por:

- M.Sc. Tume Farfán, Fernando

Luego de haber evaluado el trabajo de investigación y desempeño de los estudiantes en la sustentación, se da por:

- Aprobado (X)
- Desaprobado ()

Se firma la presente acta en señal de conformidad.

.....
Mg. Saavedra García, Lorena María
Asesora de trabajo de investigación

.....
M.Sc. Tume Farfán, Fernando
Miembro revisor

RESUMEN

Objetivos: Identificar y analizar la evidencia científica actual sobre el efecto hipoglucemiante de la Stevia en pacientes con diabetes tipo 2. **Materiales y Métodos:** Se realizaron búsquedas bibliográficas relacionadas con Diabetes, Stevia y efecto hipoglucemiante. Se incluyeron estudios experimentales realizados desde el 2000 hasta marzo del 2020, en pacientes adultos diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 en el que se les administro Stevia en diferentes presentaciones. Se hizo uso del manual Cochrane para evaluar la calidad de los estudios. **Resultados:** Se identificaron 305 estudios de la búsqueda, de los cuales, solo se incluyeron 5 estudios con 298 pacientes a las cuales se les administro Stevia, con un rango de edad 33 a 75 años. Los estudios se realizaron en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. La duración de la intervención osciló entre 2 semanas a 17 meses. El efecto hipoglucemiante en la glucosa postprandial fue óptimo en la mayoría de estudios al igual que la tolerancia a la insulina después de la administración de Stevia. **Conclusiones:** Se consideró la administración de stevia en diferentes presentaciones. Además, se pudo observar que la stevia tuvo un efecto hipoglucemiante en la glucosa postprandial. Aunque los estudios analizados consistieron en un tratamiento farmacológico donde la dosis fue distinta en cada caso, todos tuvieron resultados positivos en la disminución de la glucemia postprandial comparado con el grupo control.

Palabras clave: Stevia; Diabetes Mellitus Tipo 2; efecto hipoglucemiante; glucosa postprandial.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica y crónica, no trasmisible. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que la diabetes es una patología que se manifiesta cuando el páncreas no produce la cantidad de insulina adecuada para organismo (1). Según la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) el total de la población mundial con diabetes en el 2019 fue de 7,7 mil millones, existe una prevalencia de 4% en países de ingresos bajos, 9,5% en países con medios ingresos y 10,4% en países de ingresos altos (2). El efecto de la diabetes tipo 2 no controlada trae como consecuencia la hiperglucemia (aumento de la glucosa la sangre) el cual va a depender mucho de la alimentación y tratamiento del paciente. Por ende, la alimentación es primordial para el buen control de la enfermedad.

Al procesar la *Stevia Rebaudiana* se obtienen los compuestos que tienen alto poder como edulcorante, el cual está siendo utilizado hoy en día por su popularidad. Se han reportado potenciales efectos beneficiosos como la ayuda en el control de peso, caries dentales, propiedades antifúngicas y antibacterianas, efecto curativo sobre las imperfecciones y cortes, manejo de la presión arterial y modulación inmune (3).

Se puede decir que la stevia es un edulcorante seguro y no tóxico para los diabéticos y el uso de este a largo plazo puede resultar favorable para la prevención de complicaciones micro y macrovasculares en diabéticos crónicos. La acción hipoglucemiante puede deberse al impacto directo de los esteviósidos en las células beta-pancreáticas para poder secretar más insulina y mejorar su función en la gluco-toxicidad (3).

Por ello, es que ha colocado a esta planta como el reemplazo del azúcar de mesa industrial, ya que endulza hasta 300 veces más que esta y además no tiene calorías. Los componentes naturales de la planta son: glucósidos de esteviol aislados e identificados como esteviósido, esteviolbiósido, rebaudiósido y dulcósido. Se ha encontrado que los esteviósidos reducen los niveles de glucosa en la sangre e incrementan la secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2, este componente puede ser considerado como aditivo para el tratamiento de la diabetes (4). En un estudio se observó una disminución significativa de la glucosa posprandial ($P < 0.05$), que incluye un área debajo de la curva (AUC) 156% menor para glucosa en sangre ($P < 0.01$) en sujetos con diabetes tipo 2. Gregersen et al. investigaron el efecto posprandial de 1000 mg de glucósidos de esteviol (91% de esteviósido) en comparación con un 1000 mg de almidón de maíz placebo administrado en forma de cápsula junto con una comida isocalórica en 12 personas con diabetes tipo 2 que había dejado de tomar medicamentos hipoglucemiantes antes de la prueba. A pesar de que no hay diferencias de azúcar, carbohidratos o calorías entre los grupos de prueba, el esteviósido redujo significativamente la glucosa postprandial en sangre en un 18% ($P < 0.004$) además del AUC para glucosa ($P < 0.02$) en comparación con placebo. Hubo una tendencia hacia una mayor respuesta de insulina (AUC) y un aumento del 40% en el índice insulinogénico (proporción de insulina AUC a glucosa AUC) ($P < 0.001$) cuando se consumió esteviósido en comparación con placebo (4).

En el estudio de Antón et al. (5) probaron el efecto que tiene la Stevia, aspartamo o sacarosa en la ingesta de alimentos, la saciedad y los niveles de glucosa e insulina

posprandial en este estudio participaron 19 personas sanas y 12 individuos con obesidad de 18 a 50 años. Se pudo encontrar que las precargas de Stevia redujeron de manera considerable los niveles de glucosa postprandial a diferencia de las precargas de sacarosa y los niveles de insulina postprandial en contraste con las precargas de aspartamo y sacarosa. Al consumir precargas de estevia y aspartamo.

Gregersen y otros investigaron el efecto posprandial de 1000 mg de glucósidos de esteviol (91% de estevióside) en comparación con una cápsula de 1000 mg, junto con una comida isocalórica, en 12 personas con diabetes tipo 2 que habían dejado de tomar medicamentos hipoglucémicos antes de la prueba. Se pudo observar una reducción significativa en la glucemia postprandial e insulina (6).

Un estudio sobre el extracto acuoso de *Stevia rebaudiana* en ratas albinas mostró que las diferentes concentraciones de este extracto tenían una buena eficacia en el control de la diabetes con un excelente control del nivel de glucosa en sangre al azar y en ayunas en ratas diabéticas en un período de estudio de 8 semanas. Las ratas diabéticas tratadas con extracto acuoso de stevia exhibieron valores de HbA1c cerca de los niveles normales ($\geq 6.5\%$ (48 mmol / mol) como resultado de un control glucémico mejorado debido al inicio del marco de producción de glucógeno del extracto. La disminución de HbA1c mostró la capacidad de extracto para controlar la diabetes (7).

Es importante realizar este estudio ya que como se ha mencionado anteriormente, la Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica, la cual en sus estadísticas actuales no ha mostrado cambio alguno. También, se logró visualizar que el efecto hipoglucemiante de la Stevia en pacientes diabéticos todavía es un tema que no se ha terminado de estudiar. Por ello se plantea la siguiente pregunta de investigación para dicha revisión sistemática ¿El consumo de Stevia tiene un efecto hipoglucemiante en pacientes diabéticos tipo 2?

Materiales y métodos

Fuentes de datos, estrategia de búsqueda y criterios de selección

La búsqueda extenuante se realizó mediante Medline, Scopus, Science Direct para todos los estudios disponibles desde el año 2000 hasta el 2020 en inglés, español y portugués. Se incluyó 1 estudio, que proviene del buscador de google academico con la finalidad de obtener más estudios elegibles que validen el trabajo. La base de datos principal fue Medline con las respectivas características de búsqueda requeridas, mientras que para las otras bases de datos utilizadas se tuvo que modificar un poco.

El presente trabajo incluyó estudios experimentales en humanos de todas las edades y que presenten el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en donde evaluaban el efecto hipoglucemiante de la Stevia en todas sus presentaciones como único tratamiento o como tratamiento coadyuvante.

Por último, el resultado primario a medir fue cambios en la glucosa sanguínea, es decir, la glucemia. Los resultados secundarios a medir fueron glucosa en ayunas, glucosa postprandial, insulina postprandial, hemoglobina glucosilada, composición corporal, peso corporal y perfil lipídico.

Proceso de extracción de datos

Los investigadores y autores de esta revisión sistemática fueron los únicos encargados del proceso de recolección y extracción de datos. Se empezó por la búsqueda en las bases de datos mencionadas para luego revisar los títulos y descartar todos los duplicados. Luego el proceso de selección se basó en leer los resúmenes y títulos que similares a nuestro tema. Para terminar, se leyeron por completo los estudios restantes para determinar los elegibles.

Calidad de estudios

Para determinar el sesgo presente en los estudios utilizados y darle claridad y validez a este trabajo, se hizo uso del Manual Cochrane (8). Dicho manual estipula que existen 6 dominios que deben ser detenidamente seleccionados y aplicados en cada uno de los estudios: sesgo de notificación, detección, desgaste, selección, realización y otros sesgos. Además, estos son calificados bajo tres diferentes escalas que son: riesgo de sesgo bajo, alto y poco claro.

Resultados

Selección de estudios

Se obtuvieron un total de 305 estudios, de los cuales se identificaron 65 duplicados que pasaron a ser descartados. Posteriormente en el proceso de tamizaje se descartaron 223 estudios luego de leer los títulos y los resúmenes de cada uno. Para terminar, quedaron 17 estudios elegibles, de los cuales se tuvieron que eliminar 12. Todo este proceso dejó 5 estudios que se incluirían para el análisis cualitativo (*Figura 1*).

Características de estudios

Se incluyeron 5 ensayos clínicos (3,6,9–11). En ellos se pudo observar que los 5 estudios manejan grupos y controles (3,6,9–11). Se evidenció un total de 298 pacientes de edad adulta sometidos a una dieta con *Stevia rebaudiana*. Un total de 2 estudios mostraron pacientes con HTA (10,11). Los estudios evaluados tenían una duración entre 2 semanas a 17 meses. En la *Tabla 1* se pueden observar más detalles de cada estudio.

Calidad de estudio

La calidad de los estudios fue alta ya que todos presentaban grupos controles para determinar sus resultados. Sin embargo, todos los estudios mostraban riesgo poco claro en el cegamiento de los participantes y del personal lo cual podía llegar a comprometer el resultado final. El estudio de Pallares et al. estuvo financiado por una institución sin fines de lucro de una Universidad en España (11), otro estudio de Barriocanal et al. fue apoyado por el Ministerio de Agricultura de Paraguay(9), a través del Banco Interamericano de Desarrollo (BID), por último, el estudio de Ritu y colaboradores tuvo una donación de las hojas de stevia por parte de Herbs and Agrifarms, Sagar Medhya Pradesh, India (3).(*Figura 2*).

Intervención

Todos los estudios evaluados se centran en el efecto hipoglicemiante gracias al consumo de la *Stevia rebaudiana*. Todos los estudios entregaban la Stevia en diferentes presentaciones y cantidades, además del placebo (3,6,9–11). Tres de los estudios vistos entregaron la Stevia en capsulas (6,9,10) y los 2 restantes la entregaron en polvo (3,11). Cuatro estudios especificaron algunos ajustes en el estilo de vida de la población objetivo (3,6,10,11). En un estudio se les hizo seguimiento de la dieta mediante Food Processor Nutrition Analysis & Fitness Software (10), en otro estudio calcularon las kilocalorías que requería la población sea intervención o grupo control (3) y en los 3 restantes no especifican si es que se les realizó seguimiento de la dieta (6,9,11).

Por último, se mostró una gran adherencia a los estudios en todo el tiempo que duró.

Medidas de resultado (Tabla 2)

Se encontraron tres estudios que midieron glucosa en ayunas durante toda la intervención, de los cuales solo un estudio tuvo una diferencia significativa respecto a los demás el cual fue el estudio de los autores Barriocanal et al. (9). A diferencia de los estudios de Maki et al. y Ritu et al. (3,10) no se encontró una diferencia significativa en la medición comparado con el grupo control. En los estudios restantes no se pudo encontrar la medición de la glucosa en ayunas (6,11).

Se identificaron cinco estudios que midieron la glucosa postprandial en la intervención, donde comparaban el grupo control y el grupo que se le administró esteviol. Los resultados de cuatro estudios fueron estadísticamente significativos, en los cuales se puede ver que, si hay un efecto hipoglucemiante después de la administración de Stevia en las diferentes presentaciones(3,6,9,11), solo en el estudio de Maki et al. No se encontró algún cambio de la glucosa después de la administración de la stevia (10).

Tres estudios de los cinco que se encontraron midieron insulina post prandial, en ellos se pudo ver una diferencia significativa (6,9,10). En el estudio de Maki y otros colaboradores se encontró que los niveles de insulina al inicio del estudio fueron significativamente mayores en el grupo experimental comparado con el placebo(10), además en el estudio de Barriocanal et.al hubo una diferencia significativa respecto a los pacientes sometidos al placebo(9), por último, el estudio de Søren Gregersen et al. mencionan que el esteviósido provocó un aumento del 40% en el índice insulinogénico en comparación con el control(6).

Dos del total de estudios que se encontraron midieron hemoglobina glucosilada. En los dos estudios se obtuvo un resultado estadísticamente significativo después de la administración de la Stevia como extracto y cápsula en los pacientes diabéticos(9,10).

Solo en un estudio se evaluó la composición corporal de los pacientes diabéticos en el sí se encontró una diferencia significativa respecto al inicio del estudio (9). En los cuatro estudios restantes no se encontró la evaluación de la composición corporal o no se tuvo como medida principal en ellos(3,6,10,11).

Dos estudios evaluaron el peso corporal(9,10). Se evaluó antes y después de la aplicación del esteviol en extracto y capsulas. Sin embargo, en ambos estudios no se encontró alguna diferencia significativa antes y después del consumo de estos.

En tres estudios se evaluó el perfil lipídico de los pacientes diabéticos después de la administración de la Stevia (3,9,10). Solo en dos de ellos se pudo ver una diferencia

significativa (3,9), aunque en uno de ellos los niveles de triglicéridos aumentaron respecto al colesterol, HDL y LDL(3).

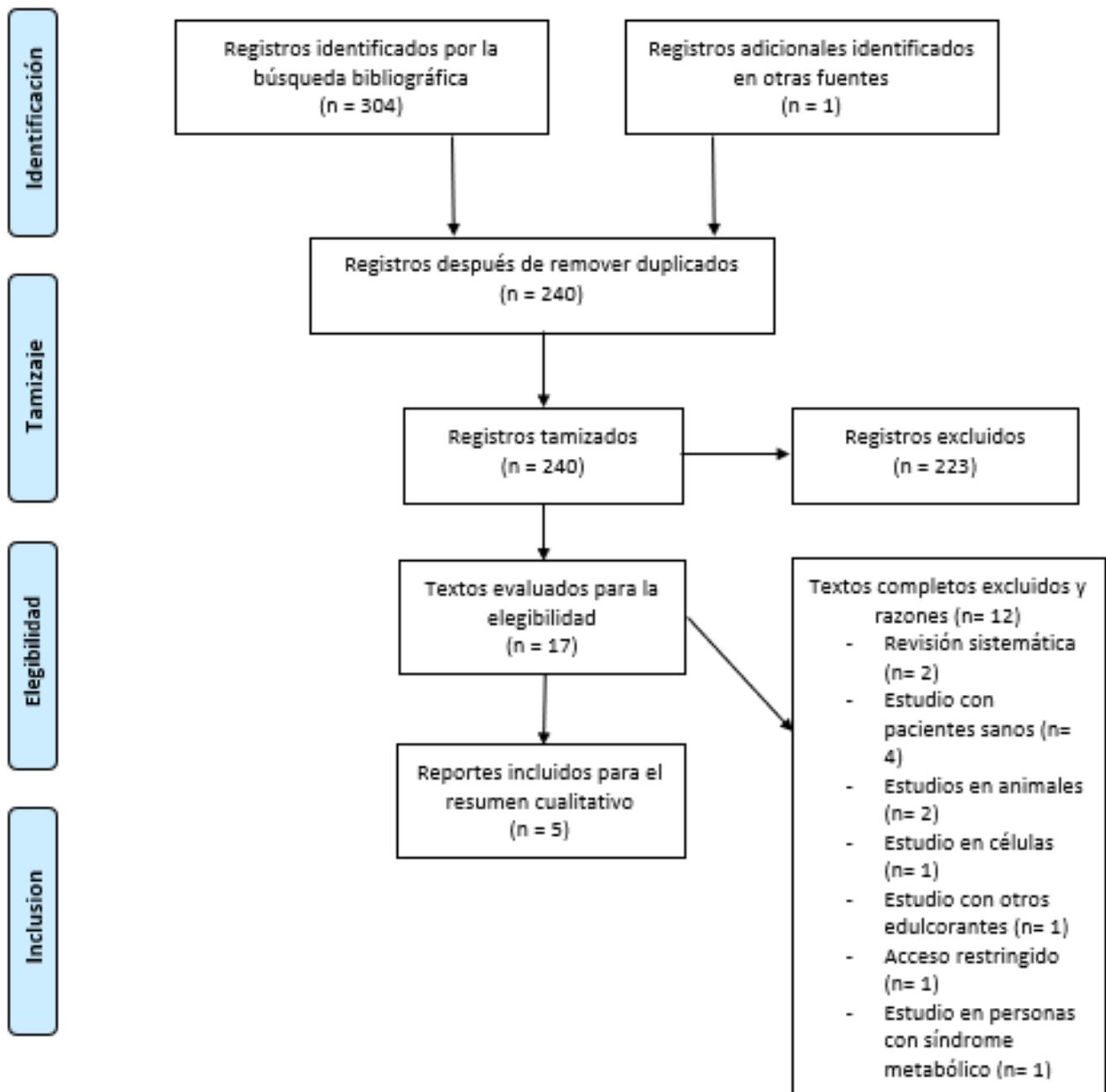


Figura 1: Flujograma PRISMA de la selección de estudios en la presente revisión

| | Generación de Secuencia (Sesgo de Selección) | Ocultamiento de la Información (Sesgo de Selección) | Cegamiento de los Participantes y del Personal (Sesgo de Realización) | Cegamiento de los Evaluadores del Resultados (Sesgo de Detección) | Datos de Resultado Incompleto (de Desgaste) | Notificación Selectiva de los Resultados (Sesgo de Notificación) | Otras Fuentes de Riesgo |
|--------------------------------|--|---|---|---|---|--|-------------------------|
| K.C. Maki et al. (2008) | | | ? | | | | ? |
| L.A. Barriocanal et al. (2008) | | | ? | ? | | | |
| Mathur Ritu et al. (2014) | ? | ? | ? | | | | |
| Søren Gregersen et al. (2004) | ? | ? | ? | | | | ? |
| Pallarés Ángela et al. (2015) | | | ? | - | ? | | |

Figura 2. Gráfico del riesgo de sesgo

Tabla 1: Características de los Estudios

| Referencia/año | Outcome / Medidas de Resultado | Diseño | Muestra | Duración de estudio | Intervención | Placebo | Edad | Ajustes de estilo de vida |
|--------------------------------|---|--|--|---------------------|--|---|-------------------------|---|
| Maki et al. (2008) | HbA1c, glucosa en ayunas, insulina en ayunas, péptido C, colesterol total, TG, HDL, LDL | Experimental aleatorizado, doble ciego, controlado | Mujeres y hombres con DM tipo 2 (122) | 16 semanas | Rebaudiósido A 1000 mg/día Concentración: 97% | Celulosa microcristalina | 33 a 75 años | Mantener sus dietas habituales Patrones de actividad física No fumar |
| L.A. Barriocanal et al. (2008) | IMC, glucosa, insulina, HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, TG, creatinina, Na, K, cloruro | Experimental, aleatorizado, doble ciego | Mujeres y hombres con DM tipo 2 (30) | 3 meses | Cápsulas de glucósido de esteviol 250 mg Concentración: 92% | No especificado | Promedio 58,2 años | No especifica |
| Mathur Ritu et al. (2014) | Altura y peso, masa corporal, relación de cintura y cadera, la circunferencia de media - superior brazo, glucosa en ayunas, glucosa postprandial, TG, colesterol total, LDL, VLDL y HDL. Relación LDL/HDL e índice aterogénico. | Experimental no aleatorizado | Mujeres y hombres con DM tipo 2 (20) C: 10 sujetos I: 10 sujetos | 60 días | 1 gramo de polvo de hoja | No especificado | Adultos (no especifica) | Abstención de tabaquismo. Mantener hábitos saludables. Control de presión arterial. Terapia plaquetaria Manejo de lípidos |
| Søren Gregersen et al. (2004) | Insulina plasmática Glucagón, GLP-1 y GIP, glucosa postprandial, TG, los ácidos grasos libres y el colesterol total | Estudio experimental transversal | Mujeres (4) y Hombres (8) DM tipo 2 (12) | 2 semanas | 1 g de esteviosido encapsulado | 1 g de almidón de maíz | Promedio 65,8 años | Abstención de fumar. Actividades sedentarias Ayuno por 10 horas. |
| Pallarés Ángela et al. (2015) | Glucosa en sangre, presión arterial | Aleatorizado, controlado, cruzado y doble ciego | Mujeres (80) y Hombres (34) con DM tipo 2 | 17 meses | 9g de hojas de té verde y 4g de Stevia | 9g de hojas de té verde y 10g de azúcar | Adultos (no especifica) | Ayuno 10h, no fumar, sedentarios las 24h anteriores y posteriores |

HbA1C: hemoglobina glucosilada, TG: triglicéridos, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein.

Tabla 2: Resultados informados en los estudios incluidos.

| Estudio | Glucosa en ayunas | Glucosa post prandial | Insulina post prandial | Hemoglobina Glucosilada | Composición corporal | Peso corporal | Perfil lipídico |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|---------------|--|
| K.C. Maki et al. (2008) (122) | NDS | NDS | Dif significativa | Dif significativa | NR | NDS | NDS |
| L.A. Barriocanal et al. (2008) (30) | Dif. significativa | Dif. significativa | Dif significativa | Dif significativa | Dif significativa | NDS | Colesterol: disminuyo TG: aumento HDL: disminuyo LDL: disminuyo |
| Mathur Ritu et al. (2014) (20) | NDS | Dif. significativa | NR | NR | NR | NR | Colesterol: disminuyo VLDL: disminuyo |
| Søren Gregersen et al. (2004) (12) | NR | Dif. significativa | Dif significativa | NR | NR | NR | NR |
| Pallarés Ángela et al. (2015) (114) | NR | Dif significativa | NR | NR | NR | NR | NR |

NR: no reportado, NDS, no diferencia significativa, TG: triglicéridos, VLDL: very low density lipoprotein HDL: cholesterol high density lipoprotein, LDL: cholesterol low density lipoprotein

Discusión

Los estudios se realizaron en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Luego de la revisión, se pudo observar que el control de la glucemia fue significativo para varios de los estudios analizados.

El estudio presentado por Ritu y Nandini (3) en el 2016 mostró que la *Stevia* es un edulcorante que con su consumo adecuado puede ser de gran ayuda para los pacientes diabéticos al poseer un valor calórico muy bajo, ser extremadamente seguro y no tóxico. Precisan que la función hipoglicemiante puede ser gracias a que estimula al páncreas a liberar insulina, con lo cual se podría tener un mejor control de la hiperglicemia en pacientes con diabetes tipo 2.

De igual manera a lo mencionado anteriormente, en el estudio de Pallarés y Carrasco (11) en el 2015, indicó que la hoja de stevia es un edulcorante alternativo favorable, así como también un adyuvante muy beneficioso cuando se quiere trabajar a corto plazo (24h) en pacientes con diabetes tipo 2. Esto en base a los resultados obtenidos en el estudio, los cuales reducen la glucosa en sangre posprandial, además de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial (HTA) sin hipoglicemia.

Por otro lado, los resultados que mostró el estudio de Maki y Curry (10) presentan evidencia que no se comparte con el resto de estudios usados en esta revisión. En aquella se indica que el consumo de 1g/día de rebaudiósido durante 16 semanas no modificó (incrementó o disminuyó) de manera relevante la glucosa, ni la presión arterial en hombres y mujeres con diabetes tipo 2 en reposo. Quizás aquel resultado pudo deberse a la cantidad de stevia administrada, la condición social, región en la que viven, tiempo de administración del rebaudiósido, etc.

Además de los resultados y evidencias mencionadas y adjuntadas en el presente trabajo, también se detectaron ciertas modificaciones que aparentemente van de la mano con la glucemia. Los resultados como composición corporal, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, peso corporal, glucosa en ayunas e insulina posprandial mostraron ciertas variaciones dependiendo de la intervención específica que se hizo en cada estudio, aunque esto no siempre fue así. Es decir, algunos resultados secundarios se lograban modificar y otros no.

Según los resultados secundarios obtenidos en los cinco estudios, revisados exhaustivamente, el que mostró siempre una diferencia significativa en sus muestras fue el de la glucosa posprandial, lo cual podría ser motivo de un estudio específico para dicho resultado y así tener nuevas evidencias en el futuro y que beneficiarán significativamente a los pacientes con diabetes tipo 2.

La limitación más importante de esta revisión sistemática es que los cinco estudios evaluados tuvieron limitaciones como el tipo de muestra elegida, la cantidad de stevia utilizada, el momento del día (entre comidas o en ayunas), la eficacia del seguimiento y cumplimiento del consumo de las dosis administradas, entre otros. Por otro lado, lamentablemente no se encontraron estudios relevantes realizados en Latinoamérica al momento de realizar la búsqueda en las bases de datos, lo cual hubiera incrementado el número de estudios examinados en esta revisión sistemática.

Conclusiones

En la presente revisión sistemática, se consideró la administración de stevia en las diferentes presentaciones como cápsula y polvo de hoja. Las cuales fueron aceptada y toleradas por los pacientes diabéticos tipo 2. Además, se pudo observar que la stevia tuvo un efecto hipoglucemiante en la glucosa postprandial de los cinco estudios incluidos en esta revisión. Aunque todos los estudios analizados consistieron en una intervención donde la dosis no fue la misma, todos tuvieron un resultado positivo en la disminución de la glucemia postprandial comparado con el grupo control. Por otro lado, hubo un pequeño grupo de pacientes que tuvieron efectos secundarios. Se podría afirmar que el consumo de stevia tiene un efecto hipoglucemiante en la glucosa postprandial por los resultados obtenidos.

De igual manera la administración de stevia tuvo un resultado favorable estadísticamente significativo en la insulina postprandial y la hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos tipo 2. Sin embargo, las otras variables analizadas no mostraron resultados estadísticamente significativos. Finalmente, esta revisión sistemática solo incluye cinco estudios debido a la escasa investigación en cuanto a los efectos de la stevia en pacientes diabéticos tipo 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Organización Mundial de la Salud. **SOBRE LA DIABETES**. Informe mundial sobre diabetes. 2016. p. 4.
2. International Diabetes Federation. **Atlas de la Diabetes de la FID**. 2019;Novena edi:11, 36, 72.
3. 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;DOI 10.1002/jsfa.7627:96 (12).
4. Samuel P, Ayoob KT, Magnuson BA, Wölwer-Rieck U, Jeppesen PB, Rogers PJ, et al. *Stevia Leaf to Stevia Sweetener: Exploring Its Science, Benefits, and Future Potential*. *J Nutr*. 2018;148(7):1186S-1205S.
5. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*. 2010;55(1):37–43.
6. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004;53(1):73–6.
7. Ahmad U, Ahmad RS. Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):1–11.
8. JPT H, S G. **Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones**. 2011. 212–215 p.
9. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *ELSIVIER*. 2008;Regulatory:37–41.
10. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *ELSIVIER*. 2008;Food and C:S47–S53.
11. Pallarés Á, Carrasco G, Nava Y, Pallarés O, Pérez I, Rifá R, et al. Effectiveness and safety of *Stevia rebaudiana* dried leaves as an adjuvant in the short-term treatment of type 2 diabetes: A randomized, controlled, cross-over and double-blinded trial. *Med Plant Herb Ther Res*. 2015;JMPHTR 3:16–26.