

DAMPAK STEVIOL GLIKOSIDA PADA GLUKOSA DARAH PUASA: WAWASAN DARI TINJAUAN LITERATUR KOMPREHENSIF

GUSNAWATI, ALBERT M. HUTAPEA

Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi dan Ilmu
Kesehatan Universitas Prima Indonesia
gusnawatihenry@gmail.com, amhutapea@gmail.com

Abstract: *The natural sweetener from Stevia rebaudiana Bertoni, steviol glycoside (SG), has been proposed to exhibit various antidiabetic properties. This low-calorie artificial sweetener is claimed to be a safe sweetener and is recommended for use by diabetes sufferers because it does not affect the patient's blood glucose levels after consumption. The aim of this literature-based review is to synthesize the available scientific information regarding steviol glycosides as natural sweeteners and molecules with therapeutic potential. Additionally, it also addresses safety issues related to human consumption. Steviol glycosides exhibit superior sweetening properties compared to sucrose and are noncaloric, noncariogenic, and nonfermentative. Method: data sources from journals were obtained through electronic database searches in PubMed, ResearchGate, Google Scholar, EMBASE and full text bibliography. Conclusion Evidence from published RCTs shows that Steviol glycosides can reduce blood pressure and fasting blood sugar. The magnitude of the impact is small, and large heterogeneity limits the strength of any impact.*
Keywords: *Stevia; Effect, Steviol glycoside; Type 2 diabetes; Blood sugar.*

Abstrak: Pemanis alami dari Stevia rebaudiana Bertoni, steviol glikosida (SG), telah diusulkan untuk menunjukkan berbagai sifat antidiabetik. Pemanis buatan rendah kalori ini diklaim termasuk kelompok pemanis yang aman dan dianjurkan penggunaannya bagi penderita diabetes karena tidak mempengaruhi kadar glukosa darah pasien setelah dikonsumsi. Tujuan dari tinjauan berbasis literatur ini adalah untuk mensintesis informasi ilmiah yang tersedia mengenai steviol glikosida sebagai pemanis alami dan molekul dengan potensi terapeutik. Selain itu, ini juga membahas masalah keamanan yang terkait dengan konsumsi manusia. Glikosida steviol menunjukkan sifat pemanis yang unggul dibandingkan sukrosa dan bersifat nonkalori, nonkariogenik, dan nonfermentatif. Metode: sumber data dari jurnal diperoleh melalui pencarian database elektronik di PubMed, ResearchGate, Google Scholar, EMBASE dan bibliografi full text. Kesimpulan Bukti dari RCT yang dipublikasikan menunjukkan bahwa Steviol glikosida dapat menurunkan tekanan darah dan gula darah puasa. Besaran dampaknya kecil, dan heterogenitas yang besar membatasi kekuatan dampak apa pun.

Kata Kunci: Stevia ; Pengaruh, Steviol glikosida; Diabetes tipe 2; Gula darah.

A. Pendahuluan

Diabetes melitus menduduki peringkat keenam sebagai penyebab kecacatan.[1]. International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan total penderita diabetes berjumlah lebih dari 537 juta orang dan diproyeksikan mencapai 643 juta pada tahun 2030, dan 783 juta pada tahun 2045. Selain itu, 541 juta orang diperkirakan mengalami gangguan toleransi glukosa pada tahun 2021. Diperkirakan juga 6,7 juta orang berusia 20-79 tahun akan meninggal karena penyebab terkait diabetes pada tahun 2021. Pada tahun 2021, lebih dari 1,2 juta anak dan remaja akan menderita diabetes tipe 1 dan jumlah anak dan remaja (sampai 19 tahun) akan meninggal. penderita diabetes semakin meningkat setiap tahunnya. [2].

Diabetes melitus menduduki peringkat keenam sebagai penyebab kecacatan. [3]

Diabetes tipe 2 menyumbang lebih dari 90% pasien diabetes dan menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskular yang menyebabkan tekanan psikologis dan fisik yang mendalam bagi pasien .[4] Karena banyaknya jumlah penderita diabetes dan bahaya komplikasi yang ditimbulkannya. yang dapat kita jumpai, berbagai pihak telah banyak melakukan penelitian mengenai obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi penyakit diabetes (Sudoyono , 2016). Selain dengan obat kimia, cara lain untuk mengobati penyakit diabetes adalah dengan pengobatan tradisional yang menggunakan tanaman herbal seperti daun stevia (Ningsih , 2015). Kandungan alami pada daun Stevia rebaudiana Bertoni telah diteliti secara cermat dalam berbagai penelitian in vitro, in vivo, dan manusia, beberapa menunjukkan kepemilikan Stevioside dan SG lain dari beberapa kemampuan antidiabetik pada manusia [5].

Stevia Rebaudiana Bertoni , merupakan tanaman baru yang mendapatkan popularitas sangat tinggi di antara semua jenis pemanis sebagai pengganti gula yang paling ideal. Tanaman stevia merupakan tanaman perdu yang berasal dari keluarga Asteraceae (Compositae). Tanaman stevia sebagai tanaman alternatif penghasil pemanis alami mempunyai keunggulan tingkat kemanisan yang lebih tinggi dibandingkan gula tebu. Tingkat kemanisan gula stevia sekitar 250 – 300 kali lipat tingkat kemanisan sukrosa atau gula tebu. Daun stevia banyak digunakan sebagai bahan pembuatan gula atau pemanis alami. Bahan pemanis utama pada stevia adalah stevioside , yaitu glikosida diterpen yang sangat manis namun hampir tidak mengandung kalori. Selain tingkat kemanisan daun stevia yang lebih unggul dari tingkat kemanisan gula tebu dan siklamat, daun stevia juga bersifat hipoglikemik yang berfungsi menurunkan kadar gula darah, sehingga daun stevia aman dikonsumsi oleh penderita diabetes melitus dan obesitas. 6]

Stevia Rebaudiana Bertoni atau Ka'a He'e (begitu penduduk asli menyebutnya) ditemukan dan diklasifikasikan secara botani oleh Moisés Santiago Bertoni pada tahun 1899. Awalnya disebut Eupatorium rebaudianum , kemudian dijelaskan lebih rinci dan namanya diubah pada tahun 1905 menjadi S. rebaudiana (Bertoni) Bertoni (Bertoni , 1899, Bertoni , 1905, Bertoni , 1918, Wood dkk., 1955, Wood dan Fletcher, 1956). Prinsip manis tidak diisolasi sampai tahun 1909 oleh Dieterich (1909). Secara bertahap, beberapa zat telah diisolasi dari tanaman termasuk stevioside dan steviol . [7].

Stevioside , steviol glikosida, merupakan glikosida diterpenoid yang terkandung dalam daun Stevia rebaudiana Bertoni yang mendapat perhatian dunia karena rasa manisnya yang kuat (300 kali lebih manis dari glukosa menurut Indeks Merck. Ekstrak daun Stevia rupanya telah digunakan oleh masyarakat adat sebagai pemanis dan obat tradisional sebelum dijelaskan. Ekstrak tersebut dimurnikan oleh Briedel dan Lavieille untuk memproduksi stevioside . Glikosida steviol saat ini digunakan di beberapa negara sebagai pemanis dan telah diuji secara ekstensif untuk menunjukkan bahwa penggunaannya aman bagi manusia.[8]. Stevia Rebaudiana adalah varietas termanis di antara 18 dari 150–300 spesies genus Stevia yang menunjukkan sifat pemanis. Dua pemanis utama adalah stevioside (~9,1%) dan rebaudioside A (~3,8%). Sampai saat ini, pemanis non-nutrisi seperti aspartam, asesulfam kalium, dan sakarin telah umum digunakan untuk menggantikan sukrosa untuk masalah medis seperti hipertensi, diabetes tipe 2, dan obesitas. [9]

B. Metodologi Penelitian

Metode penelitian menjelaskan pendekatan, rancangan kegiatan, ruang lingkup atau objek, bahan dan alat utama, tempat, teknik pengumpulan data, definisi operasional variable penelitian, dan teknik analisis.[Times New Roman, 12, normal], spasi 1. Tinjauan ini dirancang sebagai tinjauan literatur yang komprehensif. Strategi pencarian yang digunakan dalam ulasan ini dirangkum dalam tabel berikut:

Tabel 1. Strategi pencarian diadopsi dalam tinjauan komprehensif literatur saat ini untuk mengambil penelitian yang menyelidiki dampak steviol glikosida pada glukosa darah pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.

| Item Strategi Pencarian | Detail |
|-------------------------------|--|
| Rantai pencarian | Steviol glikosida (11.200) + sejak 2019 (5260) + Diabetes tipe 2 (3710) + manusia (3080) + glukosa darah (2760) + Puasa intermiten (120) + olahraga (33) + olahraga harian (16) |
| Basis data apa yang Anda cari | Google Cendekia/PubMed/ ResearchGate /Elsevier/ Proquest |
| Kriteria inklusi | <ul style="list-style-type: none"> • P (Populasi) Subjek dengan diabetes tipe 2 • I (intervensi) / E (paparan): Steviol Glikosida dan Kadar glukosa darah • C (pembanding): Subyek menderita DM yang berobat dan penderita DM tanpa pengobatan dan tidak menderita DM • O (hasil): perubahan kadar glukosa darah • S (desain penelitian): asli, artikel penelitian utama |
| Kriteria pengecualian | <ul style="list-style-type: none"> • P (populasi): bukan penderita T2DM maupun penderita T1DM • I (intervensi) / E (paparan): tidak terkena intervensi Steviol Glycoside Powder / terkena intervensi gabungan (intervensi diet, suplementasi, pengobatan farmakologis atau bentuk manipulasi lainnya) yang tidak memungkinkan untuk membedah efek pemberian Steviol Glycoside • C (pembanding/perbandingan): tidak ada perbandingan antar kelompok umur • O (hasil): perubahan kadar Glukosa Darah tidak dilaporkan secara detail • S (desain penelitian): bukan penelitian orisinal (komentar, review, pendapat ahli, surat kepada redaksi, editorial) |
| Filter waktu | Tidak ada yang diterapkan (pertama-tama) |
| Penyaring bahasa | Ada yang diterapkan (Bahasa Inggris dan Indonesia) |

Diabetes Mellitus Tipe 2, Glukosa Darah Puasa, Steviol Glikosida. Diabetes mellitus, lebih sering disebut sebagai diabetes, adalah suatu kondisi serius jangka panjang yang terjadi ketika kadar glukosa darah meningkat karena tubuh tidak dapat memproduksi hormon insulin dalam jumlah atau cukup atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas, yang memungkinkan glukosa dari aliran darah masuk ke sel-sel tubuh dan kemudian diubah menjadi energi. Insulin juga penting untuk metabolisme protein dan lemak. Kurangnya insulin, atau ketidakmampuan sel meresponsnya, menyebabkan kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemia), yang merupakan faktor klinis diabetes. [10]

Gambar 1. Nilai ambang batas diagnosis diabetes dapat dilihat pada gambar berikut:

| Test | Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met | Impaired Glucose Tolerance (IGT) Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met | Impaired Fasting Glucose (IFG) Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met |
|--|--|---|---|
|  Fasting plasma glucose | ≥7.0 mmol/L (126 mg/dL) | <7.0 mmol/L (126 mg/dL) | 6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL) |
| or | | | |
|  Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT)) | ≥11.1 mmol/L (200 mg/dL) | ≥7.8 and <11.1 mmol/L (140–200 mg/dL) | <7.8 mmol/L (140 mg/dL) |
| or | | | |
|  HbA1c | ≥48 mmol/mol (equivalent to 6.5%) | | |
| or | | | |
|  Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia | ≥11.1 mmol/L (200 mg/dL) | | |

Kekurangan insulin yang dibiarkan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan pada banyak organ tubuh sehingga menyebabkan kecacatan dan kondisi yang mengancam jiwa seperti penyakit kardiovaskular (CVD), kerusakan saraf (neuropati), kerusakan ginjal (nefropati), kerusakan ekstremitas bawah, amputasi, dan penyakit mata (terutama yang merusak retina) yang mengakibatkan kehilangan penglihatan bahkan kebutaan. Puasa diartikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama minimal delapan jam. Tes glukosa plasma postprandial dua jam harus dilakukan dengan menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75g glukosa yang dilarutkan dalam air. Jika tidak ada gejala hiperglikemia, diperlukan dua tes abnormal untuk diagnosis diabetes melitus. American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan diagnosis “pradiabetes” ketika nilai HbA1c antara 39 dan 47 mmol / mol (5,7-6,4%) dan gangguan glukosa puasa ketika glukosa plasma puasa antara 5,6 dan 6,9 mmol /L (100- 125mg)/ dL [11]. Diabetes tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling umum. Pada diabetes tipe 2, hiperglikemia disebabkan oleh ketidakmampuan sel-sel tubuh merespons insulin secara penuh, suatu kondisi yang disebut resistensi insulin. Dengan timbulnya resistensi insulin, efektivitas hormon menjadi kurang. Diabetes tipe dua memiliki gejala yang mirip dengan diabetes tipe 1 tetapi secara umum, gejalanya tidak terlalu dramatis dan kondisinya mungkin tidak menunjukkan gejala sama sekali sehingga waktu timbulnya penyakit tidak dapat ditentukan. [12]. Penyebab diabetes tipe 2 belum sepenuhnya dipahami namun terdapat hubungan yang kuat dengan kelebihan berat badan, obesitas, bertambahnya usia, etnis, dan riwayat keluarga. Secara global, prevalensi diabetes tipe 2 tinggi dan meningkat di semua wilayah. Peningkatan ini didorong oleh penuaan populasi, pembangunan ekonomi dan peningkatan urbanisasi, yang menyebabkan lebih banyak gaya hidup sedentary dan peningkatan konsumsi makanan tidak sehat yang terkait dengan obesitas. Namun, manfaat dari deteksi dini, pengobatan yang lebih efektif, dan kelangsungan hidup yang lebih lama juga berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi.[13]. Gangguan toleransi glukosa (IGT) dan gangguan glukosa puasa (IFG) merupakan kondisi peningkatan kadar glukosa darah di atas kisaran normal dan di bawah ambang batas diagnostik diabetes. (lihat Gambar 1.) Istilah 'pradiabetes', 'hiperglikemia non-diabetes',[14] dan 'hiperglikemia menengah'18 digunakan sebagai alternatif. Pentingnya IGT dan IFG ada tiga: pertama, keduanya menandakan risiko lebih tinggi terkena diabetes tipe 2 di masa depan;[15-17] kedua, IGT dan IFG menunjukkan risiko CVD yang sudah tinggi; [18-19] dan ketiga, deteksi mereka membuka pintu bagi intervensi yang dapat mengarah pada pencegahan diabetes tipe 2.[20] Namun, bukti terkini mengenai pencegahan berkaitan dengan IGT terisolasi dan kombinasi IGT dan IFG namun belum, untuk mengisolasi IFG. [21] Perkembangan dari IGT dan IFG menjadi diabetes tipe 2 berhubungan dengan kadar glukosa (dinilai berdasarkan derajat hiperglikemia) serta faktor risiko seperti usia dan berat badan. [22] Insiden kumulatif diabetes tipe 2 lima tahun setelah diagnosis IGT atau IFG diperkirakan masing-masing sebesar 26% dan 50% Sebuah studi awal oleh Curi et al. menunjukkan adanya korelasi antara konsumsi S.rebaudiana Ekstrak Bertoni dan penekanan glukosa plasma dan peningkatan toleransi glukosa pada manusia dewasa normal. Selain itu, uji coba jangka panjang pada manusia telah dilakukan, yang bertujuan untuk menyelidiki efek stevioside yang diberikan secara oral 200–1500 mg/hari dan Reb A 500–1000 mg/hari selama periode mulai dari 3 hari hingga 2 tahun pada hemoglobin terglukasi (HbA1c.), glukosa darah puasa, dan insulin pada subjek sehat dengan diabetes tipe 2, normotensi rendah, hipertensi, dan hiperlipidemia. Tak satu pun dari hasil yang diteliti ditemukan berubah secara signifikan ketika membandingkan kelompok intervensi dengan kelompok kontrol. Namun, perlu dicatat bahwa protokol penelitian yang melibatkan subjek diabetes berbeda-beda, ada yang melanjutkan pengobatan antidiabetiknya [15,23] dan ada pula yang berhenti sebelum penelitian dimulai [5]. Dalam salah satu penelitian yang melibatkan subjek diabetes yang

melanjutkan pengobatan hipoglikemik, pemberian Stevioside oral 750 mg/hari selama 3 bulan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah dan HbA1c pada penderita diabetes tipe 2 dan subjek normotensif/normotensif rendah. Meskipun pengobatan Stevioside ditemukan tidak memberikan efek hipoglikemik pada subjek, peningkatan signifikan dalam konsentrasi glukosa darah puasa memang terdeteksi pada kelompok plasebo dibandingkan dengan awal pada subjek dengan diabetes mellitus tipe 2, sedangkan subjek yang memakai Stevioside berhasil mempertahankan gula darah puasa. tingkat selama studi periode 3 bulan Hasil serupa juga diungkapkan dalam penelitian Jeppesen dkk. di mana 55 penderita diabetes tipe 2 mengakhiri pengobatan hipoglikemik mereka dengan memulai Stevioside 1500 mg/hari selama 3 bulan. Baik HbA1c dan glukosa darah puasa ditemukan meningkat secara signifikan untuk kelompok plasebo (masing-masing $P < 0,01$ dan $P < 0,007$) selama 3 bulan, sedangkan untuk kelompok Stevioside , tidak ada perubahan yang ditemukan dalam pengukuran ($P < 0,14$ dan $P < 0,1$, masing-masing). Penurunan HbA1c dan kadar glukosa darah puasa yang tidak signifikan pada subjek diabetes tipe 2 setelah pengobatan dengan 1000 mg/hari Reb A selama 16 minggu dilaporkan oleh Maki et al. Sebuah penelitian meneliti efek 1 g/hari bubuk daun Stevia selama 60 hari terhadap glukosa darah puasa pada subjek diabetes tipe 2. Di sini, para sukarelawan diberi bubuk daun Stevia, bukan SG dengan kemurnian tinggi seperti yang terlihat dalam protokol penelitian lainnya. Ritu dkk. melaporkan penurunan signifikan kadar glukosa darah puasa subjek diabetes dari kelompok intervensi 60 hari setelah inisiasi pengobatan dibandingkan dengan sebelum intervensi. Namun, hasil ini harus ditafsirkan dengan hati-hati, karena bubuk daun Stevia mentah mengandung sejumlah komponen lain yang mungkin mempengaruhi dan memengaruhi hasil. Dalam meta-analisis, Onakpoya dan Heneghan mengevaluasi bukti yang ada mengenai efektivitas faktor risiko kardiovaskular pada orang dewasa, menggunakan data dari RCT. Evaluasi dari enam penelitian yang disebutkan di atas menunjukkan penurunan glukosa darah puasa yang kecil namun signifikan ($-0,63$ mmol /L, $P < 0,00001$). Dibahas apakah pengamatan ini memiliki relevansi klinis mengingat keterbatasannya. Meskipun tidak ada bukti yang menunjukkan efek hipoglikemik atau insulinotropik langsung dari Stevia dan SG-nya pada subjek manusia sehat dan penderita diabetes, temuan ini menunjukkan bahwa potensi untuk mempertahankan keadaan diabetes statis ada pada tingkat di atas ADI, yaitu setara steviol 0-4 mg. (SE) /kg bb /hari.

C. Hasil dan Pembahasan

Bagian ini menyajikan hasil penelitian. Hasil penelitian dapat dilengkapi dengan tabel, grafik (gambar), dan/atau bagan. Bagian pembahasan memaparkan hasil pengolahan data, menginterpretasikan penemuan secara logis, mengaitkan dengan sumber rujukan yang relevan.[Times New Roman, 12, normal], spasi 1. Format gambar png/jpg. Studi menyelidiki STEVIOL GLYCOCIDES pada glukosa darah pada penderita diabetes mellitus tipe 2

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|-------------------------|---|-------------|-------------------|-------|---|--|-------------------------------------|---|
| 1 | Peteliuk, Victoria; dkk | Pemanis alami Stevia rebaudiana | 2021 | 122 artikel | | Uji Coba Terkendali Secara Acak (RCT) | | | |
| 2 | Angga Hardiansyah, dkk. | Pengaruh Penambahan Ekstrak Daun Stevia terhadap Akseptabilit | 2022 | 30 | 20-30 | Rancangan percobaan dengan Rancangan Acak | Analisis data menggunakan metode Kruskal - Wallis dan uji lanjut untuk | Empat perawatan dan dua pengulangan | Penambahan ekstrak daun stevia meningkatkan daya terima dan aktivitas |

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|---------------------------|---|-------------|-------------------|--------|--|--|--|--|
| | | as, Kandungan Gizi dan Aktivitas Antioksidan Kefir Susu Kambing | | | | Lengkap (RAL) | mengetahui perbedaan menggunakan uji post-hoc Mann Whitney dengan Statistical Package for Social Science (SPSS) 22 | | antioksidan kefir susu kambing |
| 3 | Jeane Rose Christine, dkk | Pengaruh Mengonsumsi Glikosida Manis Buatan Sucralose dan Steviol Rendah Kalori Terhadap Kadar Glukosa Darah Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 | 2022 | 15 | 17-60 | Metode penelitian true-experimental, dengan desain pre-and post-test, pemilihan kelompok secara acak, dan purposive sampling sebagai metode pengumpulan sampel | Analisis data menggunakan uji asumsi dasar pengukuran ulang Anova | 15 pasien dibagi menjadi kelompok perbandingan, kelompok perlakuan diberikan steviol glikosida dan kelompok perlakuan diberikan sukralosa dengan dosis 2,5 g, kemudian diperiksa kadar gula darahnya pada menit ke 0, 60, 120 dan 180. | Hasil analisis menunjukkan bahwa efek setelah diberikan perlakuan dengan pemberian gula rendah kalori, pada menit ke 60 terjadi peningkatan sebesar 7,9, pada menit ke 120 kadarnya mengalami penurunan sebesar 13,5 dan pada menit ke 180 terjadi penurunan sebesar 29,3, sedangkan pada menit ke 180 terjadi penurunan sebesar 29,3. perbandingan profil kenaikan kadar gula darah pasien antar produk, steviol glikosida menaikkan kadar gula darah lebih tinggi = 7,9 dibandingkan kelompok lain |
| 4 | Marjan Anjami | Efek stevia pada profil | 2019 | 34 | 55,3 - | Uji klinis tersamar | Analisis statistik | dibagi menjadi | Temuan ini menunjukkan |

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|-------------------------------|--|-------------|-------------------|--------------|--|---|--|--|
| | , dkk | glikemik dan lipid pasien diabetes tipe 2: Uji coba terkontrol secara acak | | | 62,7 | ganda | deskriptif menggunakan uji statistik Kolmogorov-Smirnov | dua kelompok, yaitu kelompok stevia dan kelompok kontrol | tidak ada perbedaan signifikan dalam kadar gula darah puasa (FBS) antara awal dan setelah dua jam pada peserta. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan dalam kadar insulin, hemoglobin terglikosilasi (HbA1C) dan lipid antara kedua kelompok. |
| 5 | Nikolet a S. Stamat aki , dkk | Pengaruh Konsumsi Stevia Harian pada Homeostasis Glukosa, Berat Badan, dan Asupan Energi: Uji Coba Label Terbuka Acak selama 12 Minggu pada Orang Dewasa Sehat | 2020 | 28 | 18-40 | | Uji coba 2 kelompok paralel secara acak, terkontrol, dan berlabel terbuka telah dilakukan | dibagi menjadi dua kelompok, kelompok stevia mengonsumsi 5 tetes dua kali sehari dengan kebiasaan minumnya dan kelompok kontrol yang tidak diharuskan mengubah apa pun dalam pola makannya yang biasa. | Hasil utama dari uji coba ini adalah respons glukosa, yang dinilai melalui OGTT yang dilakukan pada awal dan setelah 12 minggu intervensi pada individu sehat tanpa diabetes. Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati sehubungan dengan kelompok perlakuan atau waktu intervensi . |
| 6 | Auliya Yasmin Uzair | Pengaruh pemberian ekstrak cair Stevia rebaudiana Bertoni meninggalkan kadar glukosa darah dan | 2018 | 13-23 | 12-16 Minggu | Penelitian Eksperimental dengan menggunakan Quota Sampling | Tiga pengobatan (normal, DM tanpa pengobatan dan DM dengan pengobatan) | Kelompok yang terdiri dari 4-7 individu. Kelompok tikus positif DM dengan pengobatan (D+E) diberi | Terdapat perbedaan penurunan glukosa darah yang bermakna pada kelompok DM dengan pengobatan |

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|-------------------------------------|--|-------------|-------------------|------|-------------------|---------------|--|--|
| | | profil lipid pada tikus diabetes kronis | | | | | | ekstrak stevia cair dengan dosis setara Stevioside 43,75 mg/kg BB selama 84 hari secara oral menggunakan probe yang kemudian dihitung hari ke-1. | dibandingkan kedua kelompok lainnya. Ekstrak cair stevia 43,75 mg/kg BB per oral selama 84 hari mempunyai efek menurunkan glukosa darah, High Density Lipoprotein (HDL), trigliserida dan kolesterol total pada tikus diabetes kronis |
| 7 | Adriana Monserath Orellana - Paucar | Steviol Glikosida dari Stevia rebaudiana : Tinjauan Terkini tentang Aktivitas Pemanis, Sifat Farmakologis, dan Aspek Keamanannya | 2023 | | | | | | Konsumsi stevioside oral dengan dosis yang dianjurkan 4 mg/kg tidak bersifat teratogenik atau bersifat kanker. Baik stevioside maupun rebaudioside A tidak diserap di saluran pencernaan manusia. Kedua SG ini diubah menjadi steviol bebas melalui aksi mikroba. Steviol diserap tetapi cepat dikeluarkan melalui urin dalam bentuk steviol glukuronida. Aspek farmakokinetik ini merupakan |

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|-------------------|--|-------------|-------------------|-----------|--|--|---|--|
| | | | | | | | | | keuntungan yang signifikan dalam hal potensi toksisitas, karena semakin cepat suatu metabolit dihilangkan, semakin besar kemungkinan efek samping akan berkurang secara signifikan. Dengan demikian, stevioside dapat dianggap sebagai alternatif sukrosa yang aman, nonkalori, nonkariogenik, nonalergi, dan alami. |
| 8 | Petrus Rizky, dkk | Pengaruh Kombinasi Daun Stevia dan Ekstrak Etanol Daun Sambiloto terhadap Stres Oksidatif pada Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi Aloxan | 2017 | 50 | 2-3 Bulan | Penelitian ini menggunakan uji praklinis dengan menginduksi Aloxan pada tikus putih jantan | Analisis penentuan parameter stres oksidatif dengan mengukur kadar LPO dan kadar GSH | Sampel dibagi menjadi 8 kelompok. Kelompok I sebagai kontrol normal diberi akuades, kelompok II sebagai kontrol negatif diberi CMC Na 0,5%, kelompok III sebagai kontrol positif diberi glibenklamid dengan dosis 1,26 mg/ KgBB | Pemberian kombinasi ekstrak etanol daun stevia dan daun sambiloto mampu menurunkan kadar LPO (Lipid Peroxidation) dan meningkatkan kadar GSH pada mencit Diabetes Mellitus yang diinduksi Aloxan secara signifikan dengan nilai ($P < 0,05$). Dosis optimal ekstrak etanol daun stevia |

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|---------------------|---|-------------|-------------------|--------------|--|---------------|---|--|
| | | | | | | | | , kelompok IV s/d V diberi dosis tunggal. dosis ekstrak etanol 100% daun stevia dan sambiloto 100%. %, dan untuk kelompok VI – VIII masing-masing diberikan kombinasi rasio STSA 75:25, STSA 50:50, STSA 25:75 (dalam persen) | dan ekstrak etanol daun sambiloto yang mampu menurunkan kadar LPO pada mencit Diabetes Mellitus yang diinduksi adalah dosis STSA 75% : 25% yaitu stevia 75 mg/kg BB : 5,12 mg/kg BB pahit. |
| 9 | Rissa Rizkiia Z | Pengaruh ekstrak cair stevia (Stevia Rebaudiana) terhadap kadar glukosa darah dan berat ginjal tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ) | 2018 | 13-23 | 12-16 Minggu | Penelitian ini menggunakan desain eksperimen laboratorium dengan metode pengambilan sampel rumus persamaan Mead. | | Tikus jantan strain Sprague Dawley dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu: kelompok tikus DM sebagai kontrol positif, DM + Stevia normal sebagai kontrol negatif. | Penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar glukosa darah (p-value=0,021) dan tidak terdapat perbedaan bermakna berat ginjal (p-value=1,00) mencit yang diberi ekstrak stevia cair pada kelompok DM dan DM +. kelompok Stevia . |
| 10 | Raafat A. Abdel-Aal | Pengaruh ekstrak air stevia terhadap aktivitas antidiabetik saxagliptin pada tikus diabetes | 2021 | | | Penelitian ini menggunakan desain eksperimen laboratorium | | Hewan-hewan tersebut dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing | Stevia dan saxagliptin secara signifikan mengurangi asupan makanan, asupan air, berat badan, |

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|---------|-------|-------------|-------------------|------|--|---------------|---|---|
| | | | | | | dengan metode penggantian sampel rumus persamaan Mead. | | kelompok berisi delapan ekor tikus. Kelompok I: termasuk kontrol negatif dan kelompok II: termasuk kontrol diabetes yang menerima saline. Kelompok III: termasuk tikus diabetes yang mendapat ekstrak air stevia 400 mg/kg/hari. Kelompok IV: termasuk tikus diabetes yang menerima saxagliptin 10 mg/kg/hari. Kelompok V: termasuk tikus diabetes yang menerima stevia 400 mg/kg + saxagliptin 10 mg/kg. Asupan makanan dan air diukur setiap hari sedangkan berat badan diukur setiap minggu. Setelah 3 | dan FBG. Stevia dengan saxagliptin menghasilkan penurunan FBG yang lebih signifikan. Sementara insulin serum meningkat secara signifikan pada stevia, kelompok yang diobati dengan saxagliptin dan kombinasinya. Serum DPP-4 menurun secara signifikan pada semua kelompok perlakuan, mengenai profil lipid, stevia dan saxagliptin terutama menurunkan TC, TGs, dan LDL serta meningkatkan HDL. Stevia dan saxagliptin sangat menurunkan MDA dan meningkatkan GSH dibandingkan dengan tikus diabetes. Selain itu, stevia secara signifikan meningkatkan efek antidiabetes saxagliptin. |

| Tidak | Penulis | Judul | Tahun Studi | Sampel Penelitian | Usia | Metode penelitian | Analisis data | Intervensi | Mainkan Temuan |
|-------|---------|-------|-------------|-------------------|------|-------------------|---------------|--|----------------|
| | | | | | | | | <p>minggu hewan dikorbankan dan sampel darah dan jaringan dikumpulkan.</p> <p>Glukosa darah puasa (FBG), serum insulin, serum dipeptidyle peptidase-4 (DPP-4), TC, TGs, LDL, HDL, GSH dan MDA diukur pada tikus yang diberi perlakuan dan kontrol dengan metode kolorimetri dan ELISA.</p> | |

Sepuluh artikel memenuhi kriteria inklusi, adapun faktor-faktor yang berkontribusi pada studi dampak steviol glikosida terhadap penurunan kadar glukosa darah menggunakan tinjauan literatur. Secara keseluruhan, setiap penelitian membahas dampak steviol glikosida terhadap penurunan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2. Semua penelitian mengidentifikasi adanya pengaruh pemberian steviol glikosida terhadap kadar gula darah pada penderita diabetes melitus. Hal ini dapat menjadi salah satu pengobatan diabetes melitus karena memiliki kemampuan untuk memperbaiki hiperglikemia atau menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus. Faktor-faktor yang mendukung kajian dampak steviol glikosida merupakan penelitian yang sesuai dengan topik studi literatur ini, yang umumnya dilakukan di Indonesia.

Dari tinjauan pustaka dilakukan analisis persamaan dan perbedaan masing-masing artikel dengan melihat efektivitas pemberian steviol glikosida yang meliputi cara pemberian, dosis, karakteristik usia dan jenis kelamin. Pemberian steviol glikosida berdasarkan cara pemberian dan dosis menunjukkan bahwa seluruh metode yang digunakan peneliti telah menunjukkan hasil yang efektif dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus.

Penelitian yang dilakukan oleh Camila Christene, menyelidiki dampak steviol glikosida terhadap respons glukosa darah. Berdasarkan pengamatan data yang ada, tidak terdapat perbedaan respon terhadap glukosa dan insulin, namun kelompok perlakuan steviol glikosida dan kontrol menunjukkan pola yang berbeda. Mengenai stevia, dua penelitian telah memberikan bukti bahwa stevia dapat membantu regulasi glukosa, karena

kadar glukosa postprandial yang lebih rendah diamati setelah konsumsi makanan yang dilengkapi dengan stevia pada orang dewasa sehat atau pada pasien T2D. Hasil ini selanjutnya didukung oleh demonstrasi peningkatan fungsi sel beta pankreas oleh steviol glikosida [38]. Namun, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati pada respons glukosa dan insulin ketika stevia dikonsumsi sendiri [33].

Sebuah meta-analisis RCT baru-baru ini yang menyelidiki efek konsumsi stevia jangka panjang pada penanda metabolik tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam glukosa darah puasa dibandingkan steviol glikosida; dosis konsumsi bervariasi antara 3,75 mg/kg/hari dan stevioside 1500 mg/hari [41]. Tidak ada perubahan signifikan yang ditunjukkan pada insulin puasa setelah konsumsi stevia jangka panjang [22,42]. Dalam penelitian ini dan sejalan dengan sebagian besar hasil uji coba pada manusia, konsumsi harian stevia yang tersedia secara komersial tidak memengaruhi homeostasis glukosa atau respons insulin pada orang dewasa yang sehat.

Dari tinjauan sistematis dan meta-analisis termasuk data dari RCT yang dipublikasikan, Stevioside disarankan untuk menghasilkan penurunan tekanan darah, khususnya pada SBP. Perbedaan yang mendukung hasil-hasil lainnya juga terlihat jelas, namun tidak terlalu signifikan. Karena sebagian besar penelitian didasarkan pada keamanan SG sebagai pemanis dibandingkan pengobatan farmasi, dosis yang digunakan mungkin tidak cukup tinggi untuk menyebabkan perubahan fisiologis. Selain itu, kelanjutan pengobatan antidiabetik dan antihipertensi mungkin mempengaruhi hasil akhir penelitian individu dan hasil keseluruhan penelitian ini. Uji klinis lebih lanjut termasuk subjek diabetes diperlukan.

Jeane Rose Christine dan kawan-kawan melakukan penelitian yang melibatkan 15 pasien T2DM yang datanya kemudian dianalisis berdasarkan rekam medis pasien yang kemudian divalidasi. Hasil penelitian mereka sejalan dengan teori bahwa sukralosa diketahui tidak mengganggu pemanfaatan dan penyerapan glukosa, metabolisme karbohidrat, dan sekresi insulin. , sehingga peningkatan kadar gula darah sukralosa menjadi lebih rendah [4]. Waktu eliminasi paru dari steviol glikosida sendiri mempunyai waktu eliminasi paru yang lebih lama dibandingkan dengan sukralosa yaitu 24 jam [17-18]. Sucralose memiliki waktu paruh 13 jam [19-21]. Hal ini kemudian menunjukkan bahwa lamanya waktu dan besarnya penurunan kadar gula darah sesuai dengan teori dimana penurunan sukralosa lebih besar dibandingkan dengan steviol glikosida seiring berjalannya waktu.

Adriana Monserrath Orellana berpendapat, terkait penggunaan stevio glikosida sebagai pemanis, konsumsi stevioside oral dengan dosis anjuran 4 mg/kg telah terbukti tidak bersifat teratogenik atau bersifat kanker. Baik stevioside maupun rebaudioside A tidak diserap di saluran pencernaan manusia. Kedua SG ini diubah menjadi steviol bebas melalui aksi mikroba. Steviol diserap tetapi cepat dikeluarkan melalui urin dalam bentuk steviol glukuronida. Aspek farmakokinetik ini merupakan keuntungan yang signifikan dalam hal potensi toksisitas, karena semakin cepat suatu metabolit dihilangkan, semakin besar kemungkinan efek samping akan berkurang secara signifikan. Dengan demikian, stevioside dapat dianggap sebagai alternatif sukrosa yang aman, nonkalori , nonkariogenik , nonalergi , dan alami. Meskipun penggunaan stevioside pada anak-anak, kehamilan, atau menyusui belum dievaluasi, bukti praklinis dan klinis mengenai keamanannya memungkinkan untuk direkomendasikan, sehubungan dengan ADI. Mungkin batasan utama penggunaannya adalah rasa pahitnya. Namun, pada saat ini, glikosilasi enzimatis meningkatkan sifat sensorik dan reseptif. Bukti saat ini menunjukkan bahwa stevioside yang diberikan pada dosis lebih tinggi dari ADI, dapat diusulkan sebagai kandidat obat potensial untuk mengobati gangguan kardiovaskular, diabetes, kanker, peradangan, diare, dan proses oksidatif. Yang perlu diperhatikan, sifat farmakologi SG secara khusus diamati

dalam situasi patologis.

Igho J Onakpoya dan Carl J Heneghan juga mengatakan bukti dari RCT yang dipublikasikan menunjukkan bahwa stevioside dapat menurunkan tekanan darah dan glukosa darah puasa. Ukuran dampaknya kecil, dan heterogenitas yang substansial membatasi kekokohan kesimpulan apa pun. Rebaudioside A tampaknya tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap tekanan darah atau faktor risiko kardiovaskular. Uji klinis yang tersedia bervariasi dalam desain dan kualitas pelaporan, dan beberapa di antaranya ditandai dengan ukuran sampel yang tidak memadai. Selain itu, sebagian besar peserta uji coba memiliki risiko kardiovaskular yang tinggi. Uji klinis lebih lanjut dan penilaian peraturan diperlukan.

D. Penutup

Hasil analisis profil kadar gula darah pasien setelah pemberian gula rendah kalori menunjukkan adanya pengaruh setelah pemberian gula rendah kalori, dimana peningkatan yang signifikan terlihat pada pengukuran 60 menit setelah pemberian yaitu 7,9 lebih tinggi dibandingkan pengujian sebelum pemberian. Pengukuran pada 120 menit setelah pemberian menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah yang signifikan setelah pemberian yaitu 13,5 lebih rendah dibandingkan pengujian sebelum pemberian. Pengukuran pada 180 menit setelah pemberian menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah yang signifikan setelah pemberian yaitu 29,3 lebih rendah dibandingkan pengujian sebelum pemberian. Hasil perbandingan perbedaan profil kenaikan kadar gula darah pasien antar produk, steviol glikosida meningkatkan kadar gula darah lebih tinggi dengan rata-rata kenaikan -7,6, kemudian sukralosa meningkatkan kadar gula darah dengan rata-rata kenaikan -15,667 dan kontrol negatif meningkatkan level. gula darah dengan rata-rata peningkatan -27.267. Perbandingan rata-rata selisih kedua produk dengan kontrol negatif juga menunjukkan bahwa steviol glikosida gula rendah kalori mengalami peningkatan selisih sebesar 19,677, sedangkan sukralosa menunjukkan selisih rata-rata sebesar 11,6.

Daftar Pustaka

- Chatterjee, S.; Khunti , K.; Davies, MJ diabetes tipe 2. *Lancet* 2017, 389, 2239–2251. [Sains Langsung]
- Atlas Diabetes IDF—Edisi ke-10. Federasi Diabetes Internasional. 2021. Tersedia online: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (diakses pada 6 Juni 2023) [Atlas Diabetes IDF]
- Bundgaard Anker, CC, Rafiq , S., & Jeppesen , PB (2019). Pengaruh Steviol Glikosida pada Kesehatan Manusia dengan Penekanan pada Biomarker Diabetes Tipe 2: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis Uji Coba Terkendali Secara Acak. *Nutrisi*, 11(9), 1965.[PubMed]
- Chatterjee, S.; Khunti , K.; Davies, MJ diabetes tipe 2. *Lancet* 2017, 389, 2239–2251. [ScienceDil`benar]
- Bundgaard Anker, CC, Rafiq , S., & Jeppesen , PB (2019). Pengaruh Steviol Glikosida pada Kesehatan Manusia dengan Penekanan pada Biomarker Diabetes Tipe 2: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis Uji Coba Terkendali Secara Acak. *Nutrisi*, 11(9), 1965.[PubMed]
- Perlindungan. (2022). Mengenal Stevia Pemanis pengganti gula dari tanaman Stevia rebaudiana dan pengendalian hama menggunakan PHT. Tersedia online: <https://ditjenbun.pertanian.go.id/mengenal-stevia-pemanis-pengganti-gula-dari-tanaman-stevia-rebaudiana-dan-pengendalian-opt-cepat-pht/> (diakses pada 7 Juni 2023)

- Barriokanal, Luis A. Mafalda Palacios. Gilda dan Sussam Benitez. Jorge T. Jimenez. Nora Jimenez. Vicenta Rojas. (2008). Kurangnya efek farmakologis dari steviol glikosida yang digunakan sebagai pemanis pada manusia. Sebuah studi percontohan terhadap paparan berulang pada beberapa individu normotensif dan hipotensi serta pada diabetes Tipe 1 dan Tipe 2. [Sains Langsung]
- Marjan Anjami, Maryam Seyfi, Fatemeh Abdollah Tuang Hosseini, Parisa Naseri, Aynaz Velayati, Fahimeh Mahmoudnia, Malihe Zahedirad dan Majid Hajifaraji. (2020). Efek stevia pada profil glikemik dan lipid pasien diabetes tipe 2: Sebuah uji coba terkontrol secara acak. *AJP*, 10(2), 118-127 [NCBI]
- Adriana Monserrath Orellana- Paucar. (2023). Steviol Glikosida dari Stevia rebaudiana: Tinjauan Terkini tentang Aktivitas Pemanis, Sifat Farmakologis, dan Aspek Keamanannya. *Molekul*, 28(3), 1258. [MDPI]
- Peteliuk, Victoria; Rybchuk, Lesya; Bayliak, Maria; Lantai, Kenneth B.; Lushchack. Pemanis Alami Stevia Rebaudiana: Fungsi, Manfaat Kesehatan dan Potensi Resiko. *EXCLI J.* 2021, 20, 1412-1430. [PubMed]
- Atlas Diabetes IDF—Edisi ke-10. Federasi Diabetes Internasional. 2021. Tersedia online: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (diakses pada 6 Juni 2023) [Atlas Diabetes IDF]
- Atlas Diabetes IDF—Edisi ke-10. Federasi Diabetes Internasional. 2021. Tersedia online: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (diakses pada 6 Juni 2023) [Atlas Diabetes IDF]
- Atlas Diabetes IDF—Edisi ke-10. Federasi Diabetes Internasional. 2021. Tersedia online: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (diakses pada 6 Juni 2023) [Atlas Diabetes IDF]
- Jaringan Intelijen Kardiovaskular Nasional (NCVIN)/Program Pencegahan Diabetes NHS (NHS DPP). Hiperglikemia nondiabetes. London: Kesehatan Masyarakat Inggris; 2015. Tersedia di : <https://www.england.nhs.uk/diabetes/diabetes-prevention/>
- Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, dkk. HbA1c 5·7-6·4% dan gangguan glukosa plasma puasa untuk diagnosis pradiabetes dan risiko perkembangan menjadi diabetes di Jepang (TOPICS 3): studi kohort longitudinal. *Lanset*. 2011 9 Juli;378(9786):147–55; DOI:10.1016/S0140-6736(11)60472-8
- Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Perkembangan diabetes mellitus tipe 2 pada orang dengan hiperglikemia menengah. *Sistem Basis Data Cochrane Rev.* 2018 29 Okt;10:CD012661; DOI:10.1002/14651858.CD012661.pub2
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: keadaan berisiko tinggi untuk perkembangan diabetes. *Lanset*. 2012 16 Juni;379(9833):2279–90; DOI:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
- Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Hubungan antara pradiabetes dan risiko penyakit kardiovaskular dan semua penyebab kematian: tinjauan sistematis dan meta-analisis. *BMJ*. 23 November 2016;355:i5953; DOI:10.1136/bmj.i5953
- Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Gangguan glukosa puasa dan risiko kejadian diabetes mellitus dan kejadian kardiovaskular pada populasi orang dewasa: MESA (Studi Multi-Etnis Aterosklerosis). *J Am Kol kardiol*. 2011 Juli 5;58(2):140–6. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.025
- Kelompok Penelitian Program Pencegahan Diabetes, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, dkk. Tindak lanjut 10 tahun kejadian diabetes dan penurunan berat badan dalam Studi Hasil Program Pencegahan Diabetes. *Lanset*. 14 November 2009;374(9702):1677–86; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61457-4

- Cefalu WT, Buse JB, Tuomilehto J, Fleming GA, Ferrannini E, Gerstein HC, dkk. Pembaruan dan langkah selanjutnya untuk terjemahan intervensi dunia nyata untuk pencegahan diabetes tipe 2: refleksi dari Forum Pakar Editor Perawatan Diabetes. *Perawatan Diabetes*. 2016;39(7):1186–201; DOI; 10.2337/dc16-0873
- Howells L, Musaddaq B, McKay AJ, Majeed A. Dampak klinis dari intervensi gaya hidup untuk pencegahan diabetes: ikhtisar tinjauan sistematis. *BMJ Terbuka*. 2016 21;6(12):e013806; DOI; 10.1136/bmjopen-2016-013806
- Leung, CW; DiMatteo , SG; Gosliner , WA; Ritchie, LD Minuman Manis dan Asupan Air dalam Kaitannya dengan Kualitas Pola Makan pada Anak-anak AS. *Saya. J.Sebelumnya. medis*. 2018, 54, 394–402. [Referensi Silang]
- Fowler, SP Penggunaan pemanis rendah kalori dan keseimbangan energi: Hasil dari studi eksperimental pada hewan, dan studi prospektif skala besar pada manusia. *Fisiol. Berperilaku* . 2016, 164, 517–523. [Referensi Silang]
- Jari kaki , saya.; Lohner , S.; De Gaudry , DK; Musim panas, H.; Meerpohl , MJJ Hubungan antara asupan pemanis non-gula dan hasil kesehatan: Tinjauan sistematis dan meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak dan non- acak serta studi observasional. *BMJ* 2019, 364, k4718. [CrossRef] [PubMed]
- Mela , DJ; McLaughlin, J.; Rogers, PJ Perspective: Standar Penelitian dan Pelaporan Pemanis Berenergi Rendah (“Buatan”). *Adv. Nutrisi* . 2020, 11, 484–491. [Referensi Silang]
- Tucker, RM; Tan, S.-Y. Apakah pemanis non-nutrisi mempengaruhi homeostasis glukosa akut pada manusia? Tinjauan sistematis. *Fisiol. Berperilaku* . 2017, 182, 17–26. [Referensi Silang]
- Nichol, IKLAN; Halo , MJ; An, R. Dampak glikemik dari pemanis non-nutrisi: Tinjauan sistematis dan meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak. *euro. J.Klin . Nutrisi* . 2018, 72, 796–804. [CrossRef] [PubMed]
- Romo-Romo , A.; Aguilar-Salinas, CA; Inggris- Córdoba , GX; Diaz, RAG; Valentin, DV; Almeda -Valdés, P. Pengaruh Pemanis Non-Nutrisi pada Metabolisme Glukosa dan Hormon Pengatur Nafsu Makan: Tinjauan Sistematis Studi Prospektif Observasional dan Uji Klinis. *PLoS SATU* 2016, 11, e0161264. [CrossRef] [PubMed]
- Bryant, C.; McLaughlin, J. Pemanis rendah kalori: Masih kurang bukti mengenai efeknya pada fungsi usus manusia. *Fisiol. Berperilaku* . 2016, 164, 482–485. [Referensi Silang]
- Sylvetsky , AC; Coklat, RJ; Blau , JE; Walter, M.; Rother , KI Respon hormonal terhadap pemanis non-nutrisi dalam air dan soda diet. *Nutrisi . Metab* . 2016, 13, 71. [Referensi Silang].
- Shin, DH; Lee, JH; Kang, MS; Kim, TH; Jeong , SJ; Kim, CH; Kim, SS; Kim, I.-J. Efek Glikemik Rebaudioside A dan Erythritol pada Orang dengan Intoleransi Glukosa. *Metabolisme Diabetes* . J.2016, 40, 283–289. [CrossRef] [PubMed].
- Stamataki , NS; Scott, C.; Elliott, R.; McKie , S.; Boscher , D.; McLaughlin, JT Konsumsi Minuman Stevia sebelum Makan Siang Mengurangi Nafsu Makan dan Asupan Energi Total tanpa Meningkatkan Glikemia atau Bias Perhatian terhadap Isyarat Makanan: Uji Coba Terkontrol Acak Tersamar Ganda pada Orang Dewasa Sehat. *J.Nutr* . 2020, 150, 1126–1134. [Referensi Silang].
- Higgins, KA; Mattes, RD Sebuah uji coba terkontrol secara acak yang membandingkan efek 4 pemanis rendah kalori dan sukrosa terhadap berat badan pada orang dewasa yang kelebihan berat badan atau obesitas. *Saya. J.Klin . Nutrisi* . 2019, 109, 1288–1301. [Referensi Silang].

- Stamataki , NS; Nikolidaki , EK; Yanni , AE; Stoupaki , M.; Konstantinopoulos , P.; Tsigkas , A.-P.; Perrea , D.; Tentolouris , N.; Karathanos , VT Evaluasi camilan berkualitas gizi tinggi berdasarkan serpihan oat dan inulin: Efek terhadap respons glukosa, insulin, dan ghrelin postprandial pada subjek sehat. *Fungsi Pangan* . 2016, 7, 3295–3303. [Referensi Silang]
- Bradley, J.; Simpson, E.; Poliakova , saya.; Matthews, JNS; Olivier, P.; Adamson, AJ; Foster, E. Perbandingan INTAKE24 (Alat Penarikan Diet 24 Jam Online) dengan Penarikan 24 Jam yang Dipimpin Pewawancara pada Anak Usia 11–24 Tahun. *Nutrisi* . 2016, 8, 358. [Referensi Silang]
- Dalenberg , JR; Patel, BP; Denis, R.; Veldhuizen , MG; Nakamura, Y.; Vinke , PC; Luquet , S.; Konsumsi Sukralosa Jangka Pendek dalam Jumlah Kecil dengan, tetapi Bukan tanpa, Karbohidrat Merusak Sensitivitas Saraf dan Metabolik terhadap Gula pada Manusia. *Metab Sel* . 2020, 31, 493–502.e7. [CrossRef] [PubMed]
- Philippaert , K.; Pironet , A.; Mesuere , M.; Sones , W.; Vermeiren , L.; Kerselaers , S.; Pinto, S.; Segal, A.; Antoine, N.; Gysemans , C.; dkk. Glikosida steviol meningkatkan fungsi sel beta pankreas dan sensasi rasa melalui potensiasi aktivitas saluran TRPM5. *Nat. Komunitas* . 2017, 8, 14733. [Referensi Silang]
- Anker, CCB; Rafiq , S.; Jeppesen , PB; Anker, B. Pengaruh Steviol Glikosida pada Kesehatan Manusia dengan Penekanan pada Biomarker Diabetes Tipe 2: Tinjauan Sistematis dan Analisis Meta dari Uji Coba Terkendali Secara Acak. *Nutrisi* 2019, 11, 1965. [CrossRef] [PubMed]
- Higgins, KA; Considine , RV; Mattes, Konsumsi Aspartam RD selama 12 Minggu Tidak Mempengaruhi Glikemia , Nafsu Makan, atau Berat Badan Orang Dewasa Sehat dan Ramping dalam Uji Coba Terkendali Secara Acak. *J.Nutr* . 2018, 148, 650–657. [CrossRef] [PubMed]
- Grotz , VL; Pi- Sunyer , X.; Porte, D.; Roberts, A.; Trout, JR Uji klinis acak selama 12 minggu menyelidiki potensi sukralosa mempengaruhi homeostasis glukosa. *Reguler. beracun . farmasi*. 2017, 88, 22–33. [Referensi Silang]
- Thomson, P.; Santibañez , R.; Aguirre, C.; Galgani , JE; Garrido , D. Dampak jangka pendek konsumsi sukralosa terhadap respon metabolik dan mikrobioma usus orang dewasa yang sehat. *Sdr. J.Nutr* . 2019, 122, 856–862. [Referensi Silang]
- Letrit , A.; Srimachai , S.; Saetung , S.; Chanprasertyothin , S.; Chailurkit , L.-O.; Areevut , C.; Katekao , P.; Ongphihadhanakul , B.; Sriprapadang , C. Efek sukralosa pada insulin dan sekresi peptida-1 seperti glukagon pada subyek sehat: Uji coba acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo. *Nutrisi* 2018, 56, 125–130. [Referensi Silang]
- Romo-Romo , A.; Aguilar-Salinas, CA; Inggris- Córdoba , GX; Gómez- Díaz , RA; Almeda -Valdés, P. Sucralose menurunkan sensitivitas insulin pada subyek sehat: Sebuah uji coba terkontrol secara acak. *Saya. J.Klin . Nutrisi* . 2018, 108, 485–491. [Referensi Silang]
- Van Opstal , AM; Kaal , aku.; Berg-Huysmans, AVD; Hoeksma , M.; pirang , C.; Pijl , H.; Rombout , SA; Van Der Grond , J. Gula makanan dan pemanis non-kalori menimbulkan respons homeostatis dan hedonis di otak. *Nutrisi* 2019, 60, 80–86. [Referensi Silang]
- Hansen, TT; Hjorth , MF; Sandby , K.; Anderson, SV; Astrup , A.; Ritz, C.; Bullo , M.; Camacho-Barcia, L.; Garcia- Gavilán , J.; Salas- Salvadó , J.; dkk. Prediktor keberhasilan penurunan berat badan dengan pemeliharaan relatif massa bebas lemak pada individu dengan kelebihan berat badan dan obesitas yang menjalani diet rendah energi selama 8 minggu. *Sdr. J.Nutr* . 2019, 122, 468–479. [CrossRef] [PubMed]

- Maloney, NG; Christiansen, P.; Harold, JA; Halford , JC; Hardman, CA Apakah minuman manis berkalori rendah membantu mengendalikan nafsu makan? Dua studi eksperimental. *Fisiol. Berperilaku* . 2019, 208, 112500. [Referensi Silang]
- Fontaine, KR; Williams, MS; Hoenemeyer , TW; Kaptchuk , TJ; Dutton, GR Efek plasebo dalam penelitian obesitas. *Obesitas* 2016, 24, 769–771. [Referensi Silang]
- John, DJ; Hartmann-Boyce, J.; Jebb , SA; Aveyard, P. Perubahan berat badan di antara orang-orang yang diacak ke kelompok kontrol intervensi minimal dalam uji coba penurunan berat badan. *Obesitas* 2016, 24, 772–780. [Referensi Silang]