

Stevia rebaudiana como edulcorante no nutritivo y no cariogénico: revisión bibliográfica

Stevia rebaudiana as a non-nutritive and non-cariogenic sweetener: bibliographic review.

ORELLANA PAUCAR ADRIANA

Ph.D. en Ciencias Farmacológicas
Katholieke Universiteit Leuven,
Bélgica;

Docente – Investigadora
de la Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de Cuenca, Ecuador.

Recibido: 17/03/2021. Aceptado para publicación: 29/04/2021.

RESUMEN

El uso de Stevia rebaudiana como edulcorante se ha extendido en los últimos años a nivel mundial.

Objetivo: El presente artículo sintetiza la información científica disponible sobre las características químicas, aislamiento, síntesis y aspectos farmacocinéticos del esteviósido, uno de los principales edulcorantes naturalmente presentes en S.rebaudiana. Adicionalmente discute su capacidad edulcorante y los aspectos seguridad para el consumo humano.

Método: Revisión bibliográfica de fuentes primarias y secundarias de carácter científico.

Resultados: El esteviósido es 300 veces más dulce que la sacarosa, tiene propiedades no nutritivas y no cariogénicas. La ingesta diaria recomendada de 4 mg/kg/día no se asocia con efectos adversos en seres humanos.

Conclusiones. La evidencia científica apoya el uso del esteviósido como una alternativa edulcorante a la sacarosa. Adicionalmente sustenta su inocuidad puesto que su uso como edulcorante no se ha asociado con efectos nocivos para la salud humana.

PALABRAS CLAVE: Stevia rebaudiana, Stevia, edulcorante, nutrición, caries, toxicidad

ABSTRACT

Aim: This article synthesizes the scientific information available on the chemical characteristics, isolation, synthesis, and pharmacokinetics of stevioside, one of the primary sweeteners naturally present in S.rebaudiana. Additionally, it discusses its sweetening capacity and safety aspects for human consumption.

Method. Bibliographic review of primary and secondary scientific sources.

Results: Stevioside is 300 times sweeter than sucrose. Scientific evidence supports its non-nutritional and non-cariogenic characteristics. The recommended daily intake

of 4 mg/kg/day is not associated with adverse effects in humans.

Conclusions: Scientific evidence encourages the use of stevioside as a sweetener alternative to sucrose. Additionally, it supports

its safety since its use as a sweetener has not been associated with harmful effects on human health.

KEYWORDS: Stevia rebaudiana, Stevia, sweetener, nutrition, caries, toxicity

INTRODUCCIÓN

Stevia rebaudiana Bertonii (Asteraceae) es una hierba perenne, nativa de la Sierra de Paraguay. Durante siglos, los indígenas de la comunidad local guaraní han empleado las hojas secas de estevia para endulzar el té de mate, una bebida tradicional de Paraguay, sin el reporte de efectos adversos por su uso (1). A nivel mundial, esta planta ha atraído interés comercial y científico debido a sus propiedades edulcorantes y farmacológicas. Además de Latinoamérica, Japón fue el primer país que cultivó y comercializó estevia como endulzante. Su uso se ha extendido a China, Malasia, Singapur, Corea del Sur, Taiwán y Tailandia. Hoy en día, es posible encontrar cultivos de estevia en el Sureste de Asia, Estados Unidos, Canadá y Europa (2).

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS GLICÓSIDOS DITERPENOS Y SU AISLAMIENTO

De aproximadamente 150 a 300 especies del género *Stevia*, solamente 18 poseen propiedades endulzantes. Entre ellas, *Stevia rebaudiana* es la especie con mayor poder edulcorante (3). Los edulcorantes presentes en sus hojas son siete glucósidos derivados del ent-kaureno. Se conocen también como glucósidos de esteviol y son: dulcosido A, rebaudiosidos A-E y esteviósido. Sus concentraciones en la planta varían entre 4 y 20% dependiendo del genotipo y condiciones de cultivo (3)(4). Los principales edulcorantes son rebaudiosido A (~3.8%) y esteviósido

(~9.1%) (3). La estructura química básica de los edulcorantes presentes en *Stevia* consta de una aglicona de esteviol unida a trisacáridos (residuos de glucosa y/o ramnosa) (Fig.1).

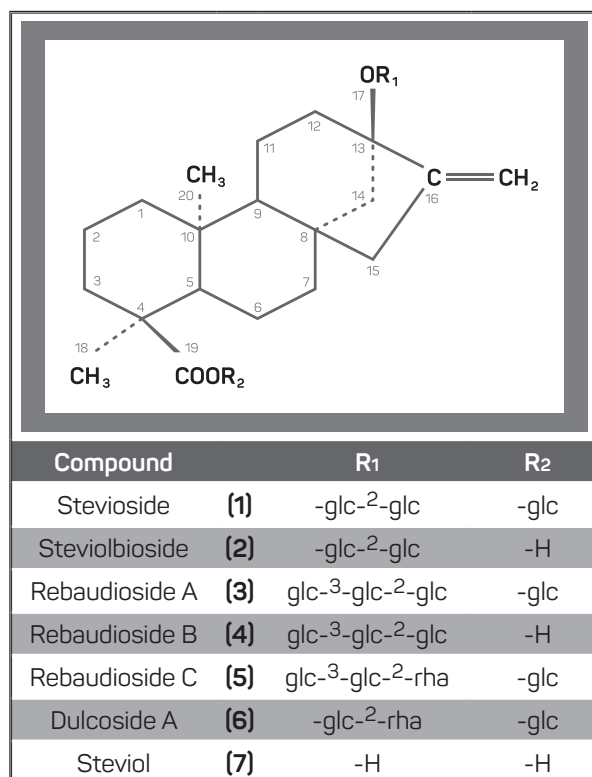


Figura 1: Estructura química de los glicósidos diterpenos presentes en *S.rebaudiana*. (10)

Entre las especies de *Stevia* con propiedades edulcorantes, *S. rebaudiana* es la que posee mayor concentración de estevósido y compuestos asociados. El estevósido de *S. rebaudiana* se aísla mediante extracción líquida empleando cloroformo-metano, glicerol y propilenglicol, precedido por una purificación por cromatografía de intercambio iónico, precipitación y filtración. Mediante este procedimiento se obtiene un rendimiento del 90%, correspondiente a estevósido puro (5).

BIOSÍNTESIS

Totté et al. propusieron la ruta biosintética del 2-C-metil-D-eritritol-4-fosfato para la formación de glucósidos de esteviol (6). Esta ruta es común para todos los terpenoides sintetizados en los plástidos vegetales hasta la formación de ent-kaurenato. En *Stevia*, hay una hidroxilación a nivel de la posición 13 del ent-kaurenato para formar esteviol. El esteviol formado se transglucosila inmediatamente para generar monósido de esteviol, biósido de esteviol, estevósido y rebaudiósido A (Fig.2).

FARMACOCINÉTICA DEL ESTEVÓSIDO

Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que el jugo gástrico y las enzimas digestivas no son capaces de descomponer el estevósido (7) (8) (9). El estevósido administrado por vía oral no se absorbe a nivel del intestino delgado probablemente por su alto peso molecular (p.m.: 804.9) (9). Por otra parte, existe evidencia científica in vitro de que en el intestino grueso de ratas, ratones, cerdos y humanos, el estevósido puede ser degradado por la flora bacteriana intestinal transformándolo en esteviol libre (7) (8) (9) (10) (11). Adicionalmente, se ha demostrado la capacidad de las bacterias del colon humano para transformar el estevósido en esteviol. Un ensayo llevado a cabo en participantes humanos, voluntarios, reportó la presencia de pequeñas cantidades de esteviol en heces después de tres días de consumo de 750 mg/día de estevósido (12). En

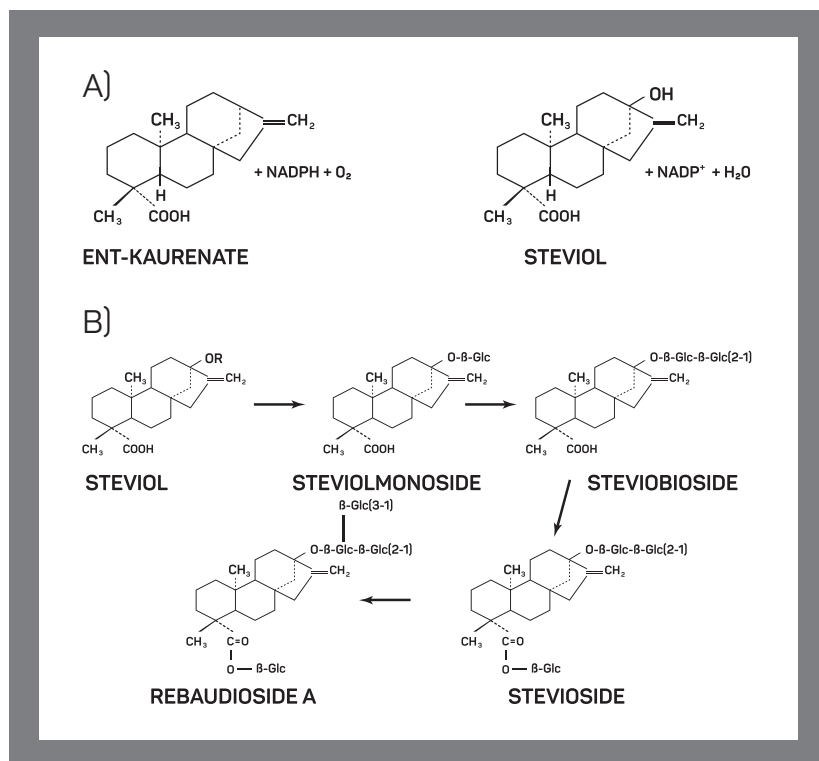


Gráfico 1.
Síntesis (A) y transglucosilación (B) de esteviol (27).

ratas, el esteviol fue detectado en muestras de sangre portal venosa después de la administración oral de esteviósido (13). Otros experimentos enfocados en la absorción de esteviol y esteviósido en el saco intestinal evertido de ratas reveló un transporte mucho más activo para esteviol en comparación con esteviósido. A fin de estudiar las propiedades de transporte del esteviósido y de esteviol en las células humanas, se llevó a cabo un estudio en células intestinales humanas de la línea Caco-2 resultando en un pobre transporte de esteviósido en comparación con esteviol. Este hallazgo se explica por dos mecanismos de transporte empleados por el esteviol: transporte monocarboxílico y difusión pasiva (11). Por lo tanto, se asume que el esteviol puede absorberse luego de administrarse por vía oral. Lo cual no sucede con el esteviósido.

Después de una dosis oral única de 3H-esteviósido radioactivo (125 mg/kg) en ratas, un nivel máximo de radioactividad en sangre (4,8 µg/ml) se detectó tras 8 horas posteriores a la administración, con un tiempo de vida media de eliminación de 24 horas. Los órganos con mayor acumulación del compuesto, luego de su administración oral fueron el intestino delgado y grueso (14). Por otra parte, la acumulación de 3H-esteviósido radioactivo administrado vía intravenosa en ratas se observó principalmente en el hígado, intestinos y riñones. La acumulación más alta observada en el hígado correspondió al 52% de la dosis administrada. Los análisis de bilis por HPLC revelaron que el esteviol fue el principal metabolito encontrado (15). Estos resultados sugieren que la conversión de esteviósido en esteviol (metabolismo Fase I) en ratas ocurre en el hígado luego se excreta vía biliar y renal.

Genus et al. encontraron glucorónido de esteviósido como el único metabolito en sangre y orina humana después de la administración oral de 750 mg/día de esteviósido durante tres días (16). Coincidentemente, un

estudio realizado en ratas reportó que tanto el esteviósido como el rebaudiósido A son transformados en glucorónido de esteviósido (17). Por lo tanto, el esteviol (peso molecular: 318,45) puede presentar reabsorción enterohepática. Una vez que el esteviol se encuentra nuevamente en el hígado, se conjuga para formar glucorónido de esteviol (metabolismo Fase II) y se excreta del organismo (16).

En los humanos y las ratas, el metabolito común encontrado en la sangre es el glucorónido de esteviol pero las rutas de excreción son distintas. Esto puede explicarse por la diferencia en el límite de peso molecular para los aniones orgánicos que se excretan por vía biliar. Para los humanos, los iones orgánicos de más de 600 Da y para las ratas, aquellos que pesan más de 325 Da, se excretan por la vía biliar en lugar de la renal. El glucorónido de esteviol tiene un peso molecular de 512,9 Da. Por lo tanto, se excreta por la vía renal en los humanos y a través de la vía biliar en las ratas (18). Los estudios experimentales sobre la excreción renal reportaron nefrotoxicidad en ratas después de la administración subcutánea de 1,5 g/kg de esteviósido. Esta dosis equivale a 250 veces el promedio de consumo humano diario. Se han descrito algunos efectos asociados a la administración de altas dosis de esteviósido. Entre ellas se encuentra el incremento de urea sanguínea, de glucosuria y de los niveles de creatinina (19).

Por lo tanto, se puede deducir que el esteviósido interfiere con la actividad de los sistemas de transporte secretorios cuando se administra en dosis muy elevadas. Puesto que esta actividad se ha observado únicamente con la administración de altas dosis, el esteviósido puede considerarse seguro a las dosis recomendadas como edulcorante. Su capacidad de inhibir el sistema de transporte secretorio merece ser estudiada más profundamente por su posible aplicación para retardar el clearance de los medicamentos y mejorar así su eficacia en el organismo humano.

EL ESTEVIÓSIDO Y SUS COMPUESTOS DERIVADOS COMO EDULCORANTES NO NUTRITIVOS Y NO CARIOGÉNICOS

A la fecha, los edulcorantes no nutritivos como el aspartamo, el acesulfamo de potasio y la sacarina son comúnmente empleados para reemplazar a la sacarosa en problemas médicos que lo requieren como es el caso de la hipertensión, diabetes tipo 2 y obesidad. Sin embargo, hay una preocupación constante sobre su seguridad, especialmente en lo que respecta a desórdenes neurológicos, carcinogénesis e incremento de apetito (20) (21) (22) (23) (24).

Hoy en día, existen opiniones científicas opuestas sobre sus efectos negativos en el organismo humano. Como consecuencia, se ha incrementado el interés por los edulcorantes naturales y seguros, no calóricos.

Estevia se ha empleado como edulcorante durante cientos de años en América del Sur. Hoy en día, su uso se ha extendido alrededor del mundo. El extracto de estevia y el esteviósido se han aceptado oficialmente como aditivos alimentarios en Brasil, Corea y Japón. Desde 1970, debido a la prohibición de venta de edulcorantes artificiales en Japón, estevia se convirtió en su principal alternativa. En los Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura aprobaron el uso de las hojas de estevia y su extracto, en el año 2007 bajo la clasificación de suplemento dietético (25). Adicionalmente, en el año 2009, este país confirió el grado GRAS (Generally Recognized As Safe) a los glicósidos de esteviol altamente purificados (26).

La introducción de estevia como edulcorante en Europa fue largamente pospuesta por la preocupación asociada a su probable toxicidad. Finalmente, en el año 2011, la Comunidad Europea le confirió la certificación a los glicósidos del esteviol (extraídos de las hojas de Stevia) para su uso como aditivo alimentario. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estableció la ingesta diaria aceptable de 4 mg/kg/día para los glicósidos de esteviol. Las hojas de *S. rebaudiana* contienen una mezcla compleja de aceites volátiles, diterpenos de labdano, triterpenos, taninos y glicósidos de ent-kaureno. Éstos últimos son los responsables de la propiedad edulcorante de Stevia. En lo que respecta a su dulzura, el rebaudiósido A es 250 a 450 veces más dulce que la sacarosa (solución 0,4%).

El esteviósido es 300 veces más dulce (5) (27). Además de su dulzura, el esteviósido y rebaudiósido A presentan algo de amargor y un indeseable sabor metálico que es más pronunciado en el caso del esteviósido (28). Sin embargo, se ha demostrado que este problema sensorial puede resolverse por medio de una modificación enzimática del esteviósido catalizada por pullanasa, isomatasa (29), β -galactosidasa (30) y dextrina sacarasa (31).

Los glicósidos de esteviol son edulcorantes naturales, no calóricos, no tóxicos, no fermentativos, estables al calentamiento y con alto poder edulcorante, por lo que únicamente se requieren pequeñas cantidades diarias. Otro beneficio adicional de la sustitución de sacarosa por los glicósidos del esteviol, encontrado en ratas, es que ni el esteviósido ni el rebaudiósido A mostraron actividad cariogénica (32).

ASPECTOS DE SEGURIDAD

Desde hace algunos siglos, los indígenas guaraníes han usado estevia sin reportar efectos adversos asociados a su consumo. Su uso como edulcorante ha sido aprobado en América y Asia. Sin embargo, su uso en Europa se postergó debido a la necesidad de evidencia científica adicional que garantice su seguridad, especialmente en lo que respecta al esteviol, la aglicona del esteviósido.

En este sentido, un estudio no encontró evidencia de un incremento de mortalidad embrionaria o malformaciones estructurales, posterior a la inyección de esteviol o esteviósido en huevos de pollo (33). De igual forma, otros estudios preclínicos demostraron que el esteviósido no afecta la fertilidad, el embarazo o el desarrollo embrionario o fetal (34) (35).

Como se discutió previamente, ensayos in vivo han demostrado la transformación de esteviósido en esteviol por actividad bacteriana del colon, pero rápidamente convertido en glucorónido de esteviol, un metabolito no tóxico excretado por vía renal. Otros estudios enfocados en la administración crónica han reportado que el esteviósido añadido a la alimentación de las gallinas (667 mg/kg de comida) no presentó ninguna influencia en las curvas de crecimiento. Este resultado sugiere que el esteviósido no interfiere con la absorción de elementos esenciales (33).

En el año 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS), basada en el análisis de los estudios experimentales llevados a cabo con extracto de Stevia y glicósidos de esteviol en humanos y animales, concluyó que el esteviósido y el rebaudiósido A no son genotóxicos in vitro o in vivo y que la genotoxicidad in vitro del esteviol y de algunos de sus derivados oxidativos no se expresa in vivo.

La OMS resaltó las potenciales propiedades medicinales del extracto de Stevia pero, a la

vez recomendó la ejecución de estudios adicionales que permitan establecer las dosis adecuadas para alcanzar efectos terapéuticos (26).

CONCLUSIONES

La evidencia actual ha demostrado que la administración de esteviósido a altas dosis está asociada con la inhibición del sistema de transporte secretorio. Estas propiedades podrían aplicarse con fines farmacológicos a fin de incrementar el tiempo de vida media de los medicamentos y mejorar su eficacia. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar una dosificación correcta del esteviósido y de otros glicósidos del esteviol.

En referencia a su uso como edulcorante, se ha demostrado que la administración oral de esteviósido a la dosis recomendada de 4mg/kg no es teratogénica o carcinogénica. Adicionalmente, existe evidencia que respalda su característica no cariogénica. Por lo tanto, el esteviósido puede considerarse como una alternativa efectiva y segura que reemplace a la sacarosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Kinghorn AD, Soejarto DD. Discovery of terpenoid and phenolic sweeteners from plants. *Pure and Applied Chemistry*. 1 de enero de 2002;74(7):1169-79.
- [2] Brandle J, Starratt A, Gijzen M. Stevia rebaudiana: its agricultural, biological, and chemical properties. *Can J Plant Sci*. 1 de octubre de 1998;78(4):527-36.
- [3] Goyal SK, Samsher null, Goyal RK. Stevia [Stevia rebaudiana] a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr*. febrero de 2010;61(1):1-10.
- [4] Brahmachari G, Mandal LC, Roy R, Mondal S, Brahmachari AK. Stevioside and related compounds - molecules of pharmaceutical promise: a critical overview. *Arch Pharm (Weinheim)*. enero de 2011;344(1):5-19.
- [5] Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther*. enero de 2009;121(1):41-54.
- [6] Totté N, Charon L, Rohmer M, Compennolle F, Baboeuf I, Geuns JMC. Biosynthesis of the diterpenoid steviol, an ent-kaurene derivative from Stevia rebaudiana Bertoni, via the methylerythritol phosphate pathway. *Tetrahedron Letters*. 12 de agosto de 2000;41(33):6407-10.
- [7] Wingard RE, Brown JP, Enderlin FE, Dale JA, Hale RL, Seitz CT. Intestinal degradation and absorption of the glycosidic sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Experientia*. 1 de mayo de 1980;36(5):519-20.
- [8] Hutapea AM, Toskulkao C, Buddhasukh D, Wilairat P, Glinsukon T. Digestion of Stevioside, a Natural Sweetener, by Various Digestive Enzymes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 1997;23(3):177-86.
- [9] Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, et al. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food and Chemical Toxicology*. 1 de marzo de 2003;41(3):359-74.
- [10] Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from Stevia rebaudiana extracts by human microflora. *J Agric Food Chem*. 22 de octubre de 2003;51(22):6618-22.

- [11] Geuns JMC, Augustijns P, Mols R, Buyse JG, Driessen B. Metabolism of stevioside in pigs and intestinal absorption characteristics of stevioside, rebaudioside A and steviol. *Food and Chemical Toxicology*. 1 de noviembre de 2003;41(11):1599-607.
- [12] Geuns JMC, Buyse J, Vankeirsbilck A, Temme EHM. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Exp Biol Med* (Maywood). enero de 2007;232(1):164-73.
- [13] Koyama E, Sakai N, Ohori Y, Kitazawa K, Izawa O, Kakegawa K, et al. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. *Food and Chemical Toxicology*. 1 de junio de 2003;41(6):875-83.
- [14] Nakayama K (Nikken CCL, Kasahara D, Yamamoto F. Absorption, distribution, metabolism and excretion of stevioside in rats. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan* (Japan) [Internet]. 1986 [citado 18 de abril de 2021]; Disponible en: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=JP9002439>
- [15] Cardoso VN, Barbosa MF, Muramoto E, Mesquita CH, Almeida MA. Pharmacokinetic studies of 131I-Stevioside and its metabolites. *Nuclear Medicine and Biology*. 1 de enero de 1996;23(1):97-100.
- [16] Geuns JMC, Buyse J, Vankeirsbilck A, Temme EHM, Compennolle F, Toppet S. Identification of steviol glucuronide in human urine. *J Agric Food Chem*. 5 de abril de 2006;54(7):2794-8.
- [17] Roberts A, Renwick AG. Comparative toxicokinetics and metabolism of rebaudioside A, stevioside, and steviol in rats. *Food Chem Toxicol*. julio de 2008;46 Suppl 7:S31-39.
- [18] Renwick AG. The use of a sweetener substitution method to predict dietary exposures for the intense sweetener rebaudioside A. *Food Chem Toxicol*. julio de 2008;46 Suppl 7:S61-69.
- [19] Toskulkao C, Deechakawan W, Leardkamolkarn V, Glinsukon T, Buddhasukh D. The low calorie natural sweetener stevioside: Nephrotoxicity and its relationship to urinary enzyme excretion in the rat. *Phytotherapy Research*. 1994;8(5):281-6.
- [20] Humphries P, Pretorius E, Naudé H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition*. abril de 2008;62(4):451-62.
- [21] Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*. marzo de 2006;114(3):379-85.
- [22] Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect*. septiembre de 2007;115(9):1293-7.
- [23] Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K--a non-nutritive sweetener. *Food Chem Toxicol*. diciembre de 1997;35(12):1177-9.
- [24] Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL, et al. Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: implications for urinary tract cancer. *J Natl Cancer Inst*. 7 de enero de 1998;90(1):19-25.
- [25] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Nations F and AO of the U. *Compendium of Food Additive Specifications*. Food & Agriculture Org.; 2007. 176 p.
- [26] World Health Organization. *Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*. World Health Organization; 2008. 479 p.
- [27] Geuns JMC. *Stevioside*. *Phytochemistry*. noviembre de 2003;64(5):913-21.
- [28] Jakinovich W, Moon C, Choi YH, Kinghorn AD. Evaluation of plant extracts for sweetness using the Mongolian gerbil. *J Nat Prod*. febrero de 1990;53(1):190-5.
- [29] Lobov SV, Kasai R, Ohtani K, Tanaka O, Yamasaki K. Enzymic production of sweet stevioside derivatives: transglucosylation by glucosidases. *Agric Biol Chem*. diciembre de 1991;55(12):2959-65.
- [30] Kitahata S, Ishikawa H, Miyata T, Tanaka O. Production of Rubusoside Derivatives by Transgalactosylation of Various β -Galactosidases. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1 de noviembre de 1989;53(11):2923-8.
- [31] Yamamoto K, Yoshikawa K, Okada S. Effective production of glycosyl-steviosides by α -1,6 transglucosylation of dextrin dextranase. *Biosci Biotechnol Biochem*. septiembre de 1994;58(9):1657-61.
- [32] Das S, Das AK, Murphy RA, Punwani IC, Nasution MP, Kinghorn AD. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Caries Res*. 1992;26(5):363-6.
- [33] Geuns JMC, Malheiros RD, Moraes VMB, Decuyper EM-P, Compennolle F, Buyse JG. Metabolism of Stevioside by Chickens. *J Agric Food Chem*. 1 de febrero de 2003;51(4):1095-101.
- [34] Mori N, Sakanoue M, Takeuchi M, Shimpo K, Tanabe T. Effect of Stevioside on Fertility in Rats. *Food Hygiene and Safety Science* (Shokuhin Eiseigaku Zasshi). 1981;22(5):409-414_1.
- [35] Oliveira-Filho RM, Uehara OA, Minetti CA, Valle LB. Chronic administration of aqueous extract of Stevia rebaudiana (Bert.) Bertonii in rats: endocrine effects. *Gen Pharmacol*. 1989;20(2):187-91.