



Peran Metabolisme Karbohidrat dan Senyawa Bioaktif Daun Stevia (*Stevia rebaudiana Berton*) dalam Pengendalian Homeostasis Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

The Role of Carbohydrate Metabolism and Bioactive Compounds from Stevia Leaves (*Stevia rebaudiana* Berton) in the Regulation of Blood Glucose Homeostasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

**Desry Natalia Sidauruk¹, Dian Sharon Simbolon², Maria Oktavia Sitorus³,
Moses Christanto Siahaan⁴, Tria Wulandari⁵**

Universitas Negeri Medan

Email: desrynatalia194@gmail.com¹, diansharonsimbolon@gmail.com², maria.4243210012@mhs.unimed.ac.id³,
mosessiahaan.4241210013@mhs.unimed.ac.id⁴, Triawulandari.4243510005@mhs.unimed.ac.id⁵

Article Info

Article history :

Received : 27-09-2026

Revised : 29-09-2026

Accepted : 01-10-2026

Pulished : 03-10-2026

Abstract

*Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia, insulin resistance, and a decline in pancreatic β -cell function, thereby disrupting blood glucose homeostasis. *Stevia rebaudiana* Berton has been widely studied as a natural sweetener due to its content of steviol glycosides—specifically stevioside and rebaudioside A—which have the potential to influence glucose regulation and insulin responses. This article aims to review the potential of *S. rebaudiana* to support glucose homeostasis regulation in patients with type 2 diabetes mellitus, utilizing a qualitative descriptive literature review based on secondary data from scientific publications and relevant health sources. The findings indicate that steviol glycosides may influence insulin signaling pathways involving INSR, IRS-1, PI3K, Akt, and GLUT4, thereby facilitating glucose uptake by tissues. Preclinical studies demonstrate reductions in blood glucose and improvements in various metabolic parameters, whereas human studies show more varied results, particularly regarding HbA1c, insulin, and long-term glycemic parameters. Variations in dosage, dosage form, duration of administration, subject characteristics, and steviol glycoside content can influence study outcomes. Thus, *S. rebaudiana* holds potential as an adjunct in managing glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus, though it cannot yet replace standard diabetes therapy. Further long-term clinical research using standardized dosages and active compound content is required.*

Keywords: **Stevia rebaudiana*, steviol glycosides, type 2 diabetes mellitus*

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia, resistensi insulin, dan penurunan fungsi sel β pankreas sehingga mengganggu homeostasis glukosa darah. Stevia rebaudiana Berton banyak dikaji sebagai pemanis alami karena mengandung steviol glikosida, terutama steviosida dan rebaudiosida A, yang berpotensi memengaruhi regulasi glukosa dan respons insulin. Artikel ini bertujuan meninjau potensi S. rebaudiana dalam mendukung pengaturan homeostasis glukosa pada penderita diabetes melitus tipe 2 melalui tinjauan pustaka deskriptif kualitatif berdasarkan data sekunder dari publikasi ilmiah dan sumber kesehatan yang relevan. Hasil kajian menunjukkan bahwa steviol glikosida berpotensi memengaruhi jalur pensinyalan insulin melalui INSR, IRS-1, PI3K, Akt, dan GLUT4 sehingga dapat mendukung pengambilan glukosa oleh jaringan. Penelitian praklinis menunjukkan penurunan glukosa darah dan perbaikan beberapa parameter metabolik, sedangkan penelitian pada manusia menunjukkan hasil yang lebih beragam, terutama terkait HbA1c, insulin, dan parameter glikemik jangka panjang. Perbedaan



dosis, bentuk sediaan, lama pemberian, karakteristik subjek, dan kandungan steviol glikosida dapat memengaruhi hasil penelitian. Dengan demikian, *S. rebaudiana* berpotensi sebagai bahan pendukung pengelolaan homeostasis glukosa pada diabetes melitus tipe 2, tetapi belum dapat menggantikan terapi diabetes. Penelitian klinis jangka panjang dengan dosis dan kandungan senyawa aktif yang terstandar masih diperlukan.

Kata kunci: *Stevia rebaudiana*, steviol glikosida, diabetes melitus tipe 2

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin oleh sel β pankreas, penurunan sensitivitas sel target terhadap insulin (resistensi insulin), atau kombinasi keduanya. Insulin berperan sebagai hormon utama dalam pengaturan homeostasis glukosa darah dengan memfasilitasi ambilan glukosa ke dalam sel, sehingga gangguan fungsinya menyebabkan glukosa terakumulasi dalam sirkulasi dan kadar glukosa darah meningkat secara persisten. Diagnosis DM ditegakkan melalui pemeriksaan glukosa darah, dengan nilai normal sekitar 60-120 mg/dL pada kondisi puasa, <140 mg/dL dua jam setelah makan, dan <200 mg/dL pada pengukuran sewaktu. Diagnosis ditetapkan apabila kadar glukosa melampaui batas normal disertai gejala klasik, yaitu poliuria, polidipsia, polifagia, mudah lelah, penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, dan pruritus (Ramadhan & Mustofa).

Secara epidemiologis, International Diabetes Federation (IDF) mencatat 537 juta orang dewasa usia 20-79 tahun hidup dengan diabetes pada tahun 2021. Indonesia menempati peringkat kelima dengan 19,47 juta penderita, dan jumlah tersebut diproyeksikan mencapai 28,57 juta pada tahun 2045 (meningkat 47%). Selama satu dekade terakhir, jumlah penderita telah meningkat 167% dibandingkan tahun 2011 yang sebesar 7,29 juta (Cahyani & Sulandjari, 2024).

DM tipe 2 menimbulkan beban ekonomi dan kesehatan yang besar karena merupakan penyakit kronis seumur hidup yang memerlukan terapi jangka panjang, berupa obat hipoglikemik oral maupun injeksi, serta pemeriksaan laboratorium rutin (glukosa darah, profil lipid, dan HbA1c) untuk memantau komplikasi. Hiperglikemia kronis menyebabkan kerusakan kapiler dan arteriola kecil yang mendasari komplikasi mikrovaskular, yaitu retinopati, nefropati, dan neuropati diabetik, sedangkan komplikasi makrovaskular yang sering terjadi meliputi penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, dan penyakit arteri perifer. Meskipun telah memperoleh terapi medis, lebih dari 65% pasien DM tipe 2 dilaporkan tetap mengalami resistensi insulin (Anjana et al., 2025).

Perbedaan parameter glikemik, yaitu glukosa dan insulin, juga ditemukan antara pasien DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol, disertai nilai HOMA-IR yang tinggi sebagai penanda resistensi insulin. Temuan ini menegaskan bahwa hiperglikemia kronis dan resistensi insulin merupakan mekanisme patofisiologis utama sekaligus penentu penting perkembangan komplikasi. Resistensi insulin menurunkan ambilan glukosa oleh jaringan perifer sehingga glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal dan tetap tinggi dalam darah (Chowdhury et al., 2022).

Di sisi lain, penggunaan pemanis dalam industri makanan dan minuman terus meningkat. Pemanis sintetis banyak digunakan sebagai pengganti gula karena pertimbangan ekonomi dan tingkat kemanisannya yang tinggi, namun dampak kesehatan dari penggunaan jangka panjangnya masih menimbulkan kekhawatiran sehingga alternatif yang lebih aman diperlukan. Salah satu alternatif yang berkembang adalah stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni), yang mengandung steviol



glikosida dengan tingkat kemanisan 200-300 kali sukrosa dan kandungan kalori yang sangat rendah. Stevia tidak dimetabolisme menjadi glukosa sehingga tidak meningkatkan kadar glukosa darah. Namun, penelitian mengenai pemanfaatan ekstrak daun stevia sebagai pemanis alami, khususnya yang membandingkan efeknya dengan gula pasir terhadap glukosa darah sewaktu, masih terbatas (Halawa dkk., 2026).

Dalam konteks ini, daun stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) menjadi sorotan karena memiliki senyawa bioaktif, terutama glikosida steviol seperti stevioside dan rebaudioside A, yang diketahui memiliki potensi dalam memengaruhi pengaturan glukosa darah. Oleh sebab itu, artikel ini bertujuan untuk melakukan tinjauan sistematis mengenai pengaruh konsumsi Stevia rebaudiana terhadap pengaturan glukosa darah pada individu yang menderita DM2 berdasarkan hasil penelitian terbaru.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif kualitatif dengan desain tinjauan pustaka. Pendekatan ini dipilih karena paling sesuai dengan tujuan penelitian yang secara sistematis dan menyeluruh meninjau penelitian yang dipublikasikan tentang bagaimana Stevia rebaudiana mempengaruhi kontrol gula darah pada penderita diabetes tipe 2 yang mengalami gangguan metabolisme karbohidrat. Data yang digunakan dalam penelitian ini bersifat sekunder, artinya tidak dikumpulkan melalui metode primer seperti eksperimen laboratorium atau survei lapangan, melainkan berasal dari tinjauan publikasi ilmiah yang kredibel, termasuk artikel jurnal peer-review, buku panduan klinis, dan laporan resmi dari lembaga kesehatan. Analisis data deskriptif-kualitatif dilakukan dengan mengidentifikasi, mengkategorikan, dan membandingkan temuan dari setiap literatur terpilih.

Temuan-temuan tersebut disusun dalam beberapa aspek yang saling diperbincangkan secara berkesinambungan, antara lain: (1) hubungan antara diabetes melitus dengan gangguan homeostatis glukosa darah; (2) kajian botani Stevia rebaudiana yang meliputi klasifikasi, morfologi, dan habitat tumbuh; (3) karakterisasi senyawa bioaktif pada daun stevia; (4) evaluasi bukti efektivitas stevia dalam regulasi glukosa darah berdasarkan studi eksperimental *in vivo* dan klinis; (5) Hasil dari masing-masing aspek kemudian digabungkan untuk menciptakan pandangan komprehensif tentang potensi Stevia rebaudiana sebagai agen bioaktif untuk membantu mengelola kadar glukosa darah pada pasien diabetes tipe 2.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan temuan tinjauan terhadap beragam riset yang telah dijalankan, Stevia rebaudiana Bertoni memperlihatkan potensi dalam membantu pengaturan kadar glukosa darah melalui kandungan senyawa bioaktif, terutama steviosida dan rebaudiosida A. Berbagai penelitian menunjukkan adanya pengaruh stevia terhadap jalur pensinyalan insulin, metabolisme glukosa, serta perlindungan terhadap kerusakan oksidatif. Akan tetapi, hasil penelitian pada hewan dan manusia masih menunjukkan variasi, terutama dalam pengaruhnya terhadap tolok ukur pengendalian glikemik jangka panjang seperti HbA1c. Ringkasan penelitian yang mengulas potensi stevia terhadap diabetes disajikan pada Tabel 1.1



1.1 Tabel Literatur review

No.	Penulis & Tahun	Judul penelitian	Bahan / Sediaan	Metode/Pe mberian	Hasil terhadap Diabetes	Objek Penelitian
1	Chowdhury et al. (2022)	Effect of stevia leaves (<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies	Daun <i>Stevia rebaudiana</i> ^a	Pemberian daun stevia pada model diabetes; systematic review dan meta-analisis studi praklinis	Dosis 200, 300, dan 400 mg/kg menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan. Pada 500 mg/kg, penurunan tidak signifikan. Durasi pemberian juga memengaruhi respons glukosa.	Hewan coba dari berbagai studi praklinis
2	Khan et al. (2024)	Exploring stevioside binding affinity with various proteins and receptors actively involved in the signaling pathway and a future candidate for diabetic patients	Stevioside	Analisis <i>molecular docking</i> terhadap protein dan reseptor yang berkaitan dengan jalur pensinyalan insulin	Stevioside menunjukkan kemungkinan interaksi dengan komponen jalur insulin seperti INSR, IRS-1, Akt, dan GLUT4. Hasil ini mendukung dugaan mekanisme stevia dalam meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel, tetapi masih memerlukan pembuktian biologis.	Model molekuler/ <i>in silico</i>
3	Kurek et al. (2023)	Steviol glycosides from <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni mitigate lipid metabolism abnormalities in diabetes by modulating selected gene expression—An in vivo study	Stevioside dan rebaudioside A	Pemberian steviol glikosida dan analisis ekspresi gen yang berhubungan dengan metabolisme glukosa dan lipid	Steviol glikosida memengaruhi ekspresi gen Glut4, Cebpa, dan Fasn. Efek bergantung pada jenis glikosida, dosis, dan jaringan yang diamati.	Tikus dengan kondisi diabetes
4	Rotimi et al. (2018)	Stevioside modulates oxidative damage in the liver and kidney of high fat/low streptozocin diabetic rats	Stevioside	Pemberian stevioside pada model diabetes dan pengamatan kerusakan	Stevioside menurunkan peroksidasi lipid dan kadar <i>nitric oxide</i> pada hati dan ginjal serta mengurangi fragmentasi DNA. Hal ini menunjukkan adanya potensi	Tikus diabetes



No.	Penulis & Tahun	Judul penelitian	Bahan / Sediaan	Metode/Pe mberian	Hasil terhadap Diabetes	Objek Penelitian
				oksidatif jaringan	perlindungan terhadap stres oksidatif.	
5	Mousavi-Niri et al. (2023)	Nano-Stevia mengurangi cedera hati yang disebabkan oleh diabetes yang diinduksi streptozotosin (STZ) pada tikus dengan menargetkan gen PEPCK/GCK, jalur INSR, dan apoptosis	Ekstrak stevia dan nano-stevia/nan oniosom	Pemberian stevia dan nano-stevia pada model diabetes yang diinduksi STZ; pemeriksaa n PEPCK, GCK, INSR, dan apoptosis	Stevia dan nano-stevia meningkatkan ekspresi GCK dan INSR, menurunkan PEPCK, serta mengurangi apoptosis jaringan hati. Nano-stevia menunjukkan potensi lebih besar dalam mengurangi cedera hati.	Tikus diabetes yang diinduksi STZ
6	Zare et al. (2024)	Effect of stevia on blood glucose and HbA1C: A meta-analysis	Stevia/pro duk berbasis stevia	Systematic review dan meta-analisis penelitian pada manusia	Konsumsi stevia menunjukkan kecenderungan menurunkan kadar glukosa darah, tetapi efek terhadap HbA1c dan insulin tidak signifikan . Efek lebih terlihat pada penggunaan kurang dari 120 hari.	Manusia
7	Nurrahman et al. (2024)	Pengaruh pemberian ekstrak daun stevia dalam menjaga kestabilan kadar gula darah penderita diabetes	Ekstrak daun stevia	Pemberian ekstrak daun stevia sebagai bahan pendukung pengendali an glukosa	Ekstrak daun stevia dilaporkan berpotensi membantu mempertahankan kestabilan kadar gula darah sehingga dapat dipertimbangkan sebagai bahan pendamping pengelolaan diabetes.	Penderita diabetes
8	Halawa et al. (2026)	Efektifitas Ekstrak Cair Pemanis Alami Daun Stevia (Rebudiana Bertoni) Terhadap Kadar Gula Darah Sewaktu	Ekstrak cair daun stevia	Penggunaaa n ekstrak cair stevia sebagai pemanis alami dan pengamata n kadar gula darah sewaktu	Penelitian diarahkan untuk melihat efektivitas ekstrak cair daun stevia terhadap kadar gula darah sewaktu dibandingkan penggunaan gula.	Individu/su bjek penelitian



Berdasarkan Tabel 1.1, beragam riset memperlihatkan bahwa *Stevia rebaudiana* Bertonni berpotensi membantu pengendalian homeostasis glukosa darah melalui beberapa cara kerja. Pada studi praklinis, pemberian daun stevia dosis 200-400 mg/kg menurunkan kadar glukosa darah, sedangkan kenaikan dosis hingga 500 mg/kg tidak selalu menyajikan efek yang lebih besar. Di samping itu, steviol glikosida seperti stevioside dan rebaudioside A berpotensi memodulasi jalur pensinyalan insulin serta ekspresi gen yang berhubungan dengan metabolisme glukosa dan lipid. Kurek et al. (2023), contohnya, melaporkan perubahan ekspresi Glut4, Cebpa, dan Fasn setelah pemberian steviol glikosida pada model diabetes. Penelitian lain menunjukkan bahwa nano-stevia berpotensi memperbaiki gangguan metabolisme glukosa dan memperkecil kerusakan hati melalui perubahan ekspresi GCK, PEPCK, dan INSR serta kemerosotan apoptosis. Akan tetapi, temuan pada manusia masih bervariasi. Meta-kajian Zare et al. (2024) menunjukkan kecenderungan penurunan glukosa darah, tetapi perubahan HbA1c dan insulin belum bermakna secara konsisten..

Diabetes Melitus sebagai Gangguan Homeostasis Glukosa Darah

Homeostasis glukosa darah merupakan cara kerja fisiologis yang mempertahankan konsentrasi glukosa darah sesuai kebutuhan metabolisme tubuh melalui koordinasi pankreas, hati, otot rangka, jaringan adiposa, serta hormon insulin dan glukagon. Setelah makan, kenaikan glukosa memicu sel β pankreas menyekresikan insulin yang mengarahkan glukosa ke jaringan untuk dipakai sebagai energi atau disimpan sebagai glikogen. Sebaliknya, ketika kadar glukosa menurun, sel α pankreas membunuh glukagon yang merangsang hati melepaskan glukosa ke sirkulasi. Interaksi kedua hormon ini menjaga kadar glukosa melalui mekanisme umpan balik yang dinamis (Ng et al., 2021; Ritcher et al., 2022).

Hati berperan sebagai tempat penyimpanan sekaligus asal glukosa. Pada kondisi pascamakan, insulin menekan produksi glukosa hati dan merangsang penyimpanannya sebagai glikogen, sedangkan pada kondisi puasa glukagon merangsang glikogenolisis dan glukoneogenesis. Otot rangka turut menjaga keseimbangan glukosa dengan mengambil dan menyimpannya sebagai glikogen, akibatnya homeostasis bergantung tidak hanya pada jumlah insulin, tetapi juga pada respons jaringan terhadap hormon tersebut (Sargsyan & Herman, 2019; Ng et al., 2021).

Pada diabetes melitus tipe 2, mekanisme ini terganggu akibat resistensi insulin dan kemerosotan fungsi sel β pankreas. Pada tahap awal, pankreas mengompensasi resistensi insulin dengan menaikkan sekresi insulin, tetapi resistensi yang berlangsung lama membuat sel β tidak lagi mampu mempertahankan sekresi yang memadai sehingga berkembang hiperglikemia. Gangguan ini juga melibatkan otot, yang kurang berdaya guna memanfaatkan glukosa, dan jaringan adiposa, yang mengalami perubahan metabolisme lipid sehingga asam lemak bebas meningkat dan memperburuk resistensi insulin. Oleh sebab itu, diabetes melitus dipahami sebagai gangguan kompleks pada sistem homeostasis glukosa yang melibatkan sekresi insulin, respons jaringan terhadap insulin, produksi glukosa hati, dan regulasi glukagon (Galicia-Garcia et al., 2020; Sargsyan & Herman, 2019).

Mekanisme Gangguan Homeostasis Glukosa pada Diabetes Melitus

Gangguan homeostasis glukosa pada diabetes melitus dipengaruhi oleh beberapa cara kerja patofisiologis yang saling berkaitan. Perubahan awal yang paling berperan adalah resistensi insulin, yaitu berkurangnya responsivitas jaringan target terhadap insulin. Pada kondisi fisiologis,



pengikatan insulin pada reseptornya memicu pensinyalan intraseluler yang mendorong translokasi GLUT4 ke membran sel otot dan jaringan adiposa akibatnya glukosa dapat masuk ke dalam sel. Pada resistensi insulin, jalur ini terganggu sehingga ambilan glukosa menurun dan glukosa bertahan dalam sirkulasi.

Resistensi insulin juga memengaruhi hati. Pada diabetes melitus tipe 2, sensitivitas hati terhadap insulin menurun sehingga glukoneogenesis dan glikogenolisis tidak dapat dihambat secara adekuat, dan glukosa tetap dilepaskan ke darah meskipun konsentrasinya telah tinggi. Kedua tahapan ini sejatinya merupakan mekanisme fisiologis untuk mempertahankan kadar glukosa saat puasa, tetapi bila terjadi bersamaan dengan kemerosotan ambilan glukosa perifer, keseimbangan antara produksi dan pemanfaatan glukosa semakin terganggu. Kenaikan produksi glukosa hepatic merupakan salah satu mekanisme utama hiperglikemia, terutama pada keadaan puasa (Sargsyan & Herman, 2019; Galicia-Garcia et al., 2020).

Pada fase awal resistensi insulin, sel β pankreas menaikkan sekresi insulin sebagai respons kompensatorik. Akan tetapi, paparan kronis terhadap glukosa dan asam lemak yang tinggi menimbulkan stres metabolik yang menurunkan fungsi sel β , sehingga sekresi insulin tidak lagi mampu mengimbangi derajat resistensi. Di samping itu, sekresi glukagon tidak tersupresi secara memadai saat glukosa tinggi, sehingga produksi glukosa hepatic tetap terstimulasi dan memperberat hiperglikemia.

Oleh sebab itu, gangguan homeostasis glukosa pada diabetes melitus merupakan temuan dari penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin, penurunan fungsi sel β , peningkatan produksi glukosa hepatic, dan disregulasi glukagon yang berlangsung simultan, sehingga pemanfaatan dan penyimpanan glukosa tidak sebanding dengan produksinya. Pemahaman ini menjadi landasan dalam mengkaji senyawa bioaktif yang berpotensi membantu mengendalikan kadar glukosa dan mempertahankan homeostasis pada diabetes melitus (Galicia-Garcia et al., 2020; Sargsyan & Herman, 2019; Ritcher et al., 2022).

Tinjauan botani *Stevia rebaudiana*

Beragam cara kerja biologis telah diusulkan untuk menguraikan efek antidiabetik *Stevia rebaudiana*, terutama melalui aktivitas steviol glikosida seperti stevioside. Mekanisme utamanya adalah kenaikan sensitivitas insulin melalui aktivasi jalur pensinyalan insulin yang melibatkan INSR, IRS-1, PI3K, dan Akt, yang bermuara pada translokasi GLUT4 ke membran sel otot rangka akibatnya pemasukan glukosa ke dalam sel meningkat. Interaksi stevioside dengan komponen jalur tersebut sejauh ini terutama didukung oleh studi molecular docking, sehingga masih memerlukan pembuktian melalui riset biologis selanjutnya (Khan et al., 2024).

Selain memengaruhi metabolisme glukosa, steviol glikosida, termasuk rebaudioside A, dilaporkan memodulasi ekspresi gen yang terkait metabolisme glukosa dan lipid, seperti *Cebpa* dan *Fasn*. Temuan ini memperlihatkan potensi stevia dalam membantu mengatur metabolisme lemak pada kondisi hiperglikemia. Akan tetapi, penelitian lanjutan pada manusia masih dibutuhkan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya (Kurek et al., 2023).

Stevioside juga berpotensi melindungi jaringan dari kerusakan akibat stres oksidatif. Pada tikus diabetes, pemberiannya menurunkan peroksidasi lipid dan kadar nitric oxide pada hati dan ginjal serta memperkecil fragmentasi DNA pada kedua organ tersebut. Kondisi ini mengindikasikan



bahwa efek stevioside tidak terbatas pada pengendalian tolok ukur metabolik, tetapi juga meliputi penurunan kerusakan oksidatif jaringan (Rotimi et al., 2018).

Strategi nanoformulasi dikembangkan untuk menaikkan efektivitas dan stabilitas stevia. Nano-stevia dalam bentuk nanoniosom menyajikan efek protektif pada hati tikus diabetes yang diinduksi streptozotisin, ditandai dengan peningkatan ekspresi GCK dan kadar protein INSR, kemerosotan ekspresi PEPCK, serta berkurangnya jumlah sel apoptotik. Temuan ini menunjukkan bahwa nano-stevia berpotensi memengaruhi regulasi glukosa hepatik sekaligus mengurangi kerusakan jaringan hati pada model diabetes (Mousavi-Niri et al., 2023).

Kandungan senyawa bioktif daun stevia

Daun Stevia rebaudiana merupakan sumber utama glikosida steviol, yang memberikan rasa manis pada tanaman tersebut. Selain glikosida steviol, daun stevia juga mengandung berbagai senyawa bioaktif lainnya, termasuk glikosida flavonoid, kumarin, asam sinamat, fenilpropanoid, dan beberapa komponen minyak atsiri. Terpenoid juga telah terdeteksi dalam daun stevia, termasuk amyrin asetat dan berbagai ester lupeol. Selain itu, daun stevia mengandung senyawa dari kelompok sterol, seperti stigmasterol, sitosterol, dan kampesterol. Daun stevia juga memiliki kandungan senyawa fenolik dan flavonoid yang relatif tinggi, yang berkontribusi pada efek antioksidannya (Gunasena et al., 2021)

Glikosida Steviol

Menurut Gunasena et al., (2021), glikosida steviol merupakan senyawa pemanis terpenting yang ditemukan pada daun Stevia rebaudiana. Semua glikosida steviol memiliki struktur dasar yang serupa, dengan steviol sebagai aglikon. Berbagai jenis glikosida steviol ditemukan pada tanaman S. rebaudiana, termasuk steviosida, rebaudiosida A, B, C, D, E, dan F, serta dulkosida A dan steviolbiosida. Empat komponen pemanis utama pada daun stevia adalah steviosida, rebaudiosida A, rebaudiosida C, dan dulkosida A. Ketiganya masing-masing sekitar 210, 242, 30, dan 30 kali lebih manis daripada sukrosa.

Pada daun stevia kering, stevioside merupakan glikosida yang paling melimpah, menyumbang 5–10 persen dari berat kering daun, sedangkan rebaudioside A menyumbang sekitar 2–5 persen. Rebaudioside C menyumbang sekitar 1 persen, dulcoside A sekitar 0,5 persen, dan rebaudiosides D, E, dan F, serta steviolbiosida, terdapat dalam jumlah yang lebih sedikit. Steviosida memberikan rasa manis yang intens tetapi dapat meninggalkan rasa pahit atau sensasi seperti licorice setelah dikonsumsi. Sebaliknya, rebaudiosida A menawarkan rasa yang lebih manis dan hanya menunjukkan sedikit rasa pahit, itulah sebabnya senyawa ini semakin mendapat perhatian sebagai pemanis alami.

Batas maksimum konsumsi ekstrak kering Stevia yang ditentukan oleh lembaga keamanan pangan adalah 4 mg per kilogram berat badan. Studi pada hewan menunjukkan bahwa produk Stevia mungkin memiliki kemungkinan untuk menimbulkan reaksi alergi. Ekstrak Stevia yang masih kasar diduga lebih berisiko menimbulkan alergi dibandingkan dengan pemanis Stevia yang memiliki tingkat kemurnian tinggi, yaitu yang mengandung $\geq 95\%$ glikosida steviol. Hal ini disebabkan oleh kemungkinan adanya senyawa pemicu alergi yang berasal dari keluarga Asteraceae dalam ekstrak kasar. Namun, bukti yang mendukung hal ini masih belum cukup.



Penelitian pada tikus memperlihatkan adanya penurunan kemampuan reproduksi setelah pemberian ekstrak Stevia. Penelitian lainnya melaporkan bahwa steviol mungkin memiliki sifat mutagenik, tetapi hasil tersebut tidak didukung oleh penelitian lainnya. Di pihak lain, sebagian besar penelitian yang dilakukan pada manusia tidak menemukan efek samping yang signifikan setelah mengonsumsi Stevia.

Keamanan Stevia juga didukung oleh pengalamannya yang panjang dalam penggunaan, termasuk di negara Paraguay dan Jepang, tanpa adanya laporan mengenai efek samping yang berarti. Namun, perhatian tetap diperlukan terhadap kualitas produk Stevia yang ada di pasaran. Pemeriksaan terhadap enam produk Stevia komersial menunjukkan bahwa tiga di antaranya diduga palsu dan mengandung natrium siklamat serta sejumlah kecil natrium sakarin. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menjelaskan mengenai keamanan dan potensi risiko yang ditimbulkan oleh Stevia.

Bukti efektivitas

Daun stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) berpotensi membantu pengendalian kadar glukosa darah karena mengandung steviol glikosida, terutama steviosida dan rebaudiosida A. Tingkat kemanisan senyawa ini jauh melampaui sukrosa, akibatnya penggunaannya dalam jumlah kecil dapat menekan asupan gula sederhana. Di samping itu, steviol glikosida diduga berperan dalam metabolisme glukosa dan respons insulin. Meski demikian, stevia lebih tepat diposisikan sebagai pendukung yang melengkapi pengaturan pola makan, aktivitas fisik, dan terapi farmakologis, bukan sebagai pengganti pengobatan diabetes melitus yang telah ditetapkan (Nurrahman et al., 2024; Dewi & Yustiantara, 2022).

Secara mekanistik, steviol glikosida dikaitkan dengan jalur pensinyalan insulin yang melibatkan INSR, IRS-1, PI3K, Akt, dan GLUT4. Aktivasi jalur tersebut menaikkan pengambilan glukosa oleh sel sehingga glukosa darah dapat dimanfaatkan jaringan secara lebih efisien. Kenaikan ekspresi GLUT4 menentang dugaan bahwa steviol dan steviosida mempunyai aktivitas yang menyerupai sebagian kerja insulin pada tingkat seluler. Pada hewan diabetes, steviosida juga dilaporkan menurunkan peroksidasi lipid dan kadar nitric oxide di hati dan ginjal serta memperkecil fragmentasi DNA, sedangkan formulasi nano-stevia memengaruhi ekspresi GSK, INSR, dan PEPCK pada hati. Akan tetapi, temuan pada tingkat sel belum dapat langsung disamakan dengan efek terapi pada manusia karena sistem metabolisme manusia melibatkan banyak organ dan cara kerja pengaturan.

Pada studi praklinis, meta-kajian memperlihatkan bahwa daun stevia dosis 200, 300, dan 400 mg/kg menurunkan glukosa darah secara bermakna dibandingkan kontrol, sedangkan dosis 500 mg/kg tidak menunjukkan kemerosotan yang signifikan. Kondisi ini mengindikasikan bahwa peningkatan dosis tidak selalu meningkatkan efek, dan bahwa respons dipengaruhi oleh dosis, lama pemberian, serta kondisi biologis subjek. Temuan pada manusia lebih beragam. Pemberian steviosida 1 g bersama makanan pada penderita diabetes melitus tipe 2 menurunkan incremental glucose area under the curve sekitar 18% dan meningkatkan indeks insulinogenik sekitar 40%, yang menunjukkan pengaruh akut terhadap respons glukosa pascamakan. Sebaliknya, pemberian rebaudiosida A 1.000 mg per hari selama 16 minggu tidak menyajikan perbedaan signifikan terhadap HbA1c, glukosa puasa, insulin, C-peptide, tekanan darah, berat badan, maupun profil lipid dibandingkan plasebo.



Hasil serupa ditemukan pada konsumsi teh stevia selama delapan minggu, yang tidak berbeda bermakna dibandingkan sucralose pada glukosa puasa, insulin, HbA1c, dan beberapa tolok ukur lipid. Perbedaan antara efek akut dan kronis ini menunjukkan bahwa bentuk senyawa, dosis, durasi, dan kondisi metabolik individu perlu dipertimbangkan. Analisis gabungan terhadap 26 riset (31 ukuran efek; sekitar 1.439 peserta) menunjukkan kecenderungan penurunan glukosa darah, terutama pada penggunaan kurang dari 120 hari, tetapi tidak disertai perubahan signifikan pada insulin dan HbA1c. Karena glukosa darah mencerminkan perubahan jangka pendek sedangkan HbA1c menggambarkan kontrol glikemik jangka panjang, penurunan glukosa tersebut belum dapat diartikan sebagai perbaikan kontrol diabetes.

Oleh sebab itu, bukti kegunaan klinis jangka panjang stevia masih belum cukup kuat. Variasi hasil antarpemeriksaan juga dipengaruhi oleh bentuk bahan yang dipakai (daun, ekstrak, steviosida, atau rebaudiosida A) yang berbeda dalam kandungan senyawa aktif, konsentrasi, dan penyerapannya. Maka dari itu, pengembangan stevia sebagai bahan bioaktif untuk homeostasis glukosa memerlukan standarisasi kandungan steviol glikosida, mengingat komposisinya dipengaruhi oleh varietas, kondisi budidaya, ekstraksi, dan pengolahan. Standarisasi, bersama pengembangan cara ekstraksi dan teknologi formulasi, dibutuhkan agar kandungan senyawa aktif konsisten dan hasil antarpemeriksaan dapat dibandingkan.

Keamanan, toksisitas dan dosis

Batas maksimum konsumsi ekstrak kering Stevia yang ditentukan oleh lembaga keamanan pangan adalah 4 mg per kilogram berat badan. Studi pada hewan menunjukkan bahwa produk Stevia mungkin memiliki kemungkinan untuk menimbulkan reaksi alergi. Ekstrak Stevia yang masih kasar diduga lebih berisiko menimbulkan alergi dibandingkan dengan pemanis Stevia yang memiliki tingkat kemurnian tinggi, yaitu yang mengandung $\geq 95\%$ glikosida steviol. Hal ini disebabkan oleh kemungkinan adanya senyawa pemicu alergi yang berasal dari famili Asteraceae dalam ekstrak kasar. Namun, bukti yang mendukung hal ini masih belum cukup. Penelitian pada tikus memperlihatkan adanya penurunan kemampuan reproduksi setelah pemberian ekstrak Stevia. Penelitian lainnya melaporkan bahwa steviol mungkin memiliki sifat mutagenik, tetapi hasil tersebut tidak didukung oleh penelitian lainnya. Di pihak lain, sebagian besar penelitian yang dilakukan pada manusia tidak menemukan efek samping yang signifikan setelah mengonsumsi Stevia (Peteliuk et al., 2021)

Keamanan Stevia juga didukung oleh pengalamannya yang panjang dalam penggunaan, termasuk di negara Paraguay dan Jepang, tanpa adanya laporan mengenai efek samping yang berarti. Namun, perhatian tetap diperlukan terhadap kualitas produk Stevia yang ada di pasaran. Pemeriksaan terhadap enam produk Stevia komersial menunjukkan bahwa tiga di antaranya diduga palsu dan mengandung natrium siklamat serta sejumlah kecil natrium sakarin. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menjelaskan mengenai keamanan dan potensi risiko yang ditimbulkan oleh Stevia.

Keterbatasan dan Peluang Pengembangan

Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) memperlihatkan potensi dalam menopang pengendalian glukosa darah, tetapi kekuatan buktinya masih terbatas. Meta-kajian terhadap 26 riset dengan 1.439 peserta menunjukkan bahwa konsumsi stevia berhubungan dengan kemerosotan kadar glukosa



darah, sedangkan pengaruhnya terhadap insulin dan HbA1c belum bermakna. Kondisi ini mengindikasikan bahwa efek stevia lebih konsisten pada glukosa darah dibandingkan pada tolok ukur kontrol glikemik jangka panjang, akibatnya bukti yang ada belum cukup untuk meringkas bahwa stevia menyajikan efek pengendalian glikemik yang konsisten pada pasien diabetes melitus (Zare et al., 2024).

Keterbatasan tersebut juga berhubungan dengan heterogenitas penelitian, meliputi dosis, durasi pemberian, bentuk sediaan, dan karakteristik subjek, yang mengakibatkan perbedaan respons biologis dan menyulitkan perbandingan antarpelatihan. Di samping itu, sebagian besar bukti aktivitas antidiabetes stevia masih berasal dari studi praklinis. Tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan efek penurunan glukosa pada model hewan, namun temuan tersebut belum dapat digeneralisasi pada manusia. Oleh sebab itu, temuan praklinis lebih tepat dipandang sebagai dasar pengembangan penelitian klinis, bukan sebagai bukti akhir efektivitas stevia pada pasien diabetes melitus (Chowdhury et al., 2022).

Berdasarkan keterbatasan tersebut, peluang pengembangan perlu diarahkan pada penguatan bukti klinis melalui uji klinis terkontrol dengan jumlah peserta lebih besar, dosis dan durasi intervensi yang lebih seragam, serta pengukuran simultan beberapa parameter glikemik, seperti glukosa darah puasa, glukosa postprandial, HbA1c, dan insulin. Strategi ini dapat membedakan apakah efek yang teramati terutama berasal dari substitusi gula atau dari aktivitas biologis steviol glikosida. Penelitian jangka panjang juga dibutuhkan untuk menilai keamanan dan konsistensi efek stevia sebagai bagian dari strategi pendukung pengelolaan diabetes (Zare et al., 2024).

Di samping itu, pengembangan teknologi ekstraksi dan pemurnian, seperti ultrasound-assisted extraction, microwave-assisted extraction, dan ekstraksi bertekanan, berpotensi menaikkan efisiensi ekstraksi serta menghasilkan steviol glikosida dengan karakteristik yang lebih terkontrol, sehingga hasil penelitian lebih mudah direproduksi dan produk dapat dikembangkan pada skala lebih besar (Huang et al., 2024). Pendekatan agronomi dan bioteknologi juga berpotensi menghasilkan bahan baku dengan kandungan senyawa aktif yang lebih seragam melalui pengaturan kondisi pertumbuhan dan modulasi biosintesis steviol glikosida. Dengan demikian, pengembangan *S. rebaudiana* tidak hanya perlu berfokus pada pembuktian aktivitas biologis, tetapi juga pada pengendalian kualitas yang terintegrasi, mulai dari budidaya, pemanenan, dan ekstraksi hingga standarisasi produk (Pal et al., 2024).

KESIMPULAN

Berdasarkan temuan tinjauan pustaka, *Stevia rebaudiana* Bertoni mempunyai potensi dalam membantu pengaturan homeostasis glukosa darah pada penderita diabetes melitus tipe 2. Potensi tersebut terutama berhubungan dengan kandungan steviol glikosida, seperti steviosida dan rebaudiosida A, yang dapat berperan dalam jalur pensinyalan insulin serta menopang pengambilan glukosa oleh jaringan melalui cara kerja yang berkaitan dengan INSR, IRS-1, PI3K, Akt, dan GLUT4. Di samping itu, penggunaan stevia sebagai pengganti sukrosa dapat membantu memperkecil asupan gula sederhana akibatnya berpotensi mendukung pengendalian kadar glukosa darah. Akan tetapi, hasil riset memperlihatkan bahwa efektivitas stevia belum sepenuhnya konsisten, terutama pada tolok ukur pengendalian glikemik jangka panjang seperti HbA1c dan insulin. Bukti praklinis cenderung menunjukkan efek yang lebih jelas dibandingkan penelitian pada manusia, sedangkan penelitian klinis masih menunjukkan hasil yang beragam. Perbedaan dosis,



bentuk sediaan, lama penggunaan, karakteristik subjek, serta variasi kandungan steviol glikosida dapat menjadi penyebab perbedaan hasil tersebut. Maka dari itu, *Stevia rebaudiana* lebih tepat dipandang sebagai bahan pendukung dalam pengelolaan diabetes melitus tipe 2 dan bukan sebagai pengganti terapi utama. Penelitian klinis dengan jumlah subjek yang lebih besar, durasi lebih panjang, dosis yang terstandar, serta pengukuran parameter glukosa darah dan HbA1c secara bersamaan masih dibutuhkan untuk memperkuat bukti mengenai efektivitas dan keamanan penggunaannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Cahyani, C. G., & Sulandjari, S. (2024). Hubungan Antara Status Gizi, Tingkat Asupan Karbohidrat Dan Lemak, Serta Aktivitas Fisik Dengan Kejadian Diabetes Melitus Pada Lansia Di Kelurahan Kricak Yogyakarta. *Jurnal Gizi dan Kesehatan Nusantara*, 4(1), 562-570.
- Chowdhury, A. I., Alam, M. R., Raihan, M. M., Rahman, T., Islam, S., & Halima, O. (2022). Effect of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Food Science & Nutrition*, 10(9), 2868–2878. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2904>
- Chowdhury, A. I., Rahanur Alam, M., Raihan, M. M., Rahman, T., Islam, S., & Halima, O. (2022). Efek daun stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) terhadap diabetes: Tinjauan sistematis dan meta-analisis studi praklinis. *Ilmu Pangan & Nutrisi*, 10(9), 2868-2878.
- Dewi, L. P. O. S., & Yustiantara, P. S. (2022). Potensi stevia (*Stevia rebaudiana*) sebagai suplemen nondiabetik penunjang terapi bagi penderita diabetes mellitus tipe II. Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
- Gunasena, M. D. K. M., Sachinthanie Senarath, R. M. U., & Senarath, W. T. P. S. K. (2021). A Review on Chemical Composition, Biosynthesis of Steviol Glycosides, Application, Cultivation, and Phytochemical Screening of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 85–104. https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v_33i_29b31593
- Halawa, E., Gagu, N., Paruntu, O. L., Laudea, M. A., & Arika, R. (2026). Efektifitas Ekstrak Cair Pemanis Alami Daun Stevia (*Rebudiana* Bertoni) Terhadap Kadar Gula Darah Sewaktu. *Media Gizi Ilmiah Indonesia*, 4(2), 236-244.
- Huang, C., Wang, Y., Zhou, C., Fan, X., Sun, Q., Han, J., Hua, C., Li, Y., Niu, Y., Okonkwo, C. E., Yao, D., Song, L., & Otu, P. (2024). Properties, extraction and purification technologies of *Stevia rebaudiana* steviol glycosides: A review. *Food Chemistry*, 453, 139622. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.139622>
- Khan, S., Ahmad, N., Fazal, H., Saleh, I. A., Abdel-Maksoud, M. A., Malik, A., ... & Ahmad, S. (2024). Exploring stevioside binding affinity with various proteins and receptors actively involved in the signaling pathway and a future candidate for diabetic patients. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1377916.
- Kurek, J. M., Mikołajczyk-Stecyna, J., & Krejpcio, Z. (2023). Steviol glycosides from *Stevia rebaudiana* Bertoni mitigate lipid metabolism abnormalities in diabetes by modulating selected gene expression—An in vivo study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 166, 115424.



- Mousavi-Niri, N., Khakpai, F., Moheb-Alian, M., Ghanimati, E., Abdollah-Pour, F., & Naseroleslami, M. (2023). Nano-Stevia mengurangi cedera hati yang disebabkan oleh diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) pada tikus dengan menargetkan gen PEPCK/GCK, jalur INSR, dan apoptosis. *Jurnal Diabetes & Gangguan Metabolik*, 22(2), 1519-1529.
- Ng, X. W., Chung, Y. H., & Piston, D. W. (2021). Intercellular communication in the islet of langerhans in health and disease. *Comprehensive Physiology*, 11(3), 2191-2225.
- Nurrahman, A. I., et al. (2024). Pengaruh pemberian ekstrak daun stevia dalam menjaga kestabilan kadar gula darah penderita diabetes. *Intan Husada: Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 12(1).
- Pal, P. K., Mahajan, M., & Naveen, P. (2024). Agronomical and biotechnological strategies for modulating biosynthesis of steviol glycosides of *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 43, 100580. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2024.100580>
- Peteliuk, V., Rybchuk, L., Bayliak, M., Storey, K. B., & Lushchak, O. (2021). Natural sweetener stevia rebaudiana: Functionalities, health benefits and potential risks. In *EXCLI Journal* (Vol. 20, pp. 1412–1430). Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors. <https://doi.org/10.17179/excli2021-4211>
- Ramadhan, D., & Mustofa, A. (2022). Penurunan gula darah pasien diabetes melitus tipe 2 dengan terapi senam kaki diabetes. *Ners Muda*, 3(1), 54-59.
- Richter, M. M., Galsgaard, K. D., Elmelund, E., Knop, F. K., Suppli, M. P., Holst, J. J., ... & Wewer Albrechtsen, N. J. (2022). The liver- α -cell axis in health and in disease. *Diabetes*, 71(9), 1852-1861.
- Rotimi, S. O., Rotimi, O. A., Adelani, I. B., Onuzulu, C., Obi, P., & Okungbaye, R. (2018). Stevioside memodulasi kerusakan oksidatif di hati dan ginjal pada tikus diabetes tinggi lemak/streptozosin rendah. *Heliyon*, 4(5).
- Sargsyan, A., & Herman, M. A. (2019). Regulation of glucose production in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 19(9), 77.
- Zare, M., Zeinalabedini, M., Ebrahimpour-Koujan, S., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2024). Effect of stevia on blood glucose and HbA1C: A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 18(7), 103092. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.103092>