

Kan steviasötad dryck till fördel för sackarossötad dryck minska kortsiktigt energiintag och aptit hos normalviktiga vuxna?

-En Systematisk Översiktsartikel

Linda Jakobsson och Lovisa Larsson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Jenny Van Odijk

Examinator: Klara Sjögren

21-05-25

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska akademi
Vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: “Kan steviasötad dryck till fördel för sackarossötad dryck minska kortsiktigt energiintag och aptit hos normalviktiga vuxna?”

Författare: Linda Jakobsson och Lovisa Larsson

Handledare: Jenny Van Odijk

Examinator: Klara Sjögren

Linje: Dietistprogrammet 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 21-05-31

Bakgrund

Fetma och övervikt är ett ökande samhällsproblem. Utvecklingen beror delvis på levnadsvanor och ett för högt energiintag. Kosten har en viktig betydelse i att bibehålla en hälsosam vikt. Enligt Livsmedelsverket finns en rekommendation från 2012 att tillsatt socker i kosten bör begränsas till max 10% av det totala dagliga energiintaget. Stevia kan därav ersätta sackaros för att skapa sötma utan att bidra med energi.

Syfte

Syftet med detta arbete var att sammanställa forskning som undersöker om det växtbaserade, icke- energigivande sötningsmedlet stevia i dryck jämfört med sackaros har en reducerade påverkar på energiintag och aptit hos normalviktiga vuxna vid intag av en ad libitum lunch.

Sökväg

Databaserna Pubmed och Scopus användes vid litteratursökningen. Sökorden som applicerades var indelade i tre stycken sökblock där både MeSH-termer och fria sökord användes. Termerna i respektive sökblock var bland annat *artificial sweetener*, *artificial sweetened beverage* respektive *appetite regulation*.

Urvalskriterier

Inklusionskriterierna innefattade humanstudier och RCT- artiklar skrivna på engelska som studerade energiintag och aptitpåverkan under en specifik måltid. Exklusionskriterier innefattade personer under 18 år och djurstudier.

Datainsamling och analys

Litteratursökningen i Scopus och Pubmed gav totalt 269 träffar, tre av studierna valdes ut och kontrollerades avseende risk för bias med hjälp av SBU:s mall “*Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention)*”. En studie exkluderades då den inte var jämförbar med de andra två studierna. De två kvarstående studierna bedömdes genom SBU:s granskningsmall och med hjälp av GRADE.

Resultat

Ingen energireduktion noterades vid ad libitum lunchen efter intag av steviasötad dryck. Den ena studien visade på en signifikant aptitökning innan intag av lunchen hos deltagarna som tilldelats steviasötad dryck. Efter lunchen påvisades ingen skillnad i aptit mellan de som fick steviasötad dryck jämfört med sackarossötad dryck i någon av studierna.

Slutsats

Det finns låg tillförlitlighet (++) till att steviasötad dryck kan minska kortsiktigt energiintag och aptit.

Nyckelord:

Sweetening agents, Beverages, Appetite regulation, Appetite och Satiation

Sahlgrenska Academy
at University of Gothenburg
Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition

Abstract

Title: “Does beverages sweetened with stevia have benefits compared to saccharose sweetened beverages in terms of reducing short-term energy intake and appetite ratings in normal weight adults?”

Author: Linda Jakobsson and Lovisa Larsson

Supervisor: Jenny Van Odijk

Examiner: Klara sjögren

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor’s thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: 31st of May 2021

Background

Obesity is a societal issue on the rise. The development of obesity is partly due to lifestyle factors and maintaining an energy intake that is too high. Diet hosts an important role in maintaining a healthy weight. According to Livsmedelsverkets Dietary guidelines from 2012 added sugars should be limited to make up a maximum 10 % of the total daily energy intake. Stevia may therefore be used in the place of sugar to provide a sweet taste without added calories.

Objective

The aim of this review is to examine if the plant- derived, non-nutritive sweetener stevia added to beverages has the potential to reduce short-term energy intake and appetite in normal weight adults during an ad libitum lunch compared with sugar sweetened beverages.

Search strategy

The databases Pubmed and Scopus were used when conducting the literature search. The key-terms that were used were divided into three search blocks containing a combination of MeSH- terms and free-search terms. The terms used in each search block were such as *artificial sweetener*, *artificial sweetened beverage* respectively *appetite regulation*.

Selection criteria

The inclusion criteria were studies that were conducted on human subjects and RCT-studies written in English. The studies had to examine energy intake and appetite ratings at a specific meal. The exclusion criteria reads as follows: participants younger than 18 years of age and animal studies

Data collection and analysis

The literature search in Scopus and Pubmed gave a total of 269 hits, three articles were eventually chosen to be reviewed further and went through a “risk for bias” evaluation using SBU’s template “Bedömning av randomiserade studier”. One of the studies was excluded due to not being comparable with the other two. The two remaining articles were examined using SBU’s template and GRADE.

Main results

No reduction in the energy intake was noted during the consumption of the ad libitum lunch after the intake of a stevia sweetened beverage. One of the studies found a significant increase

in appetite prior to the intake of the lunch amongst the participants who were given the stevia intervention. In both studies no significant differences were identified in appetite between the sucrose and stevia group after lunch.

Conclusions

A low grade of evidence (++) was found supporting that the consumption of stevia sweetened beverages may reduce short term energy intake and appetite.

Keywords

Sweetening agents, Beverages, Appetite regulation, Appetite and Satiation.

Förkortningar

BMI	Body mass index, kg/m ²
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
RCT	Randomized Controlled Trial, randomiserad kontrollerad studie
NNS	Non-nutritive sweeteners
VAS- skala	Visual Analogue Scale
PPM	Parts per million
SBU	Statens beredskap för medicinsk och social utvärdering

Ordförklaring

Stevia	Naturligt sötningsmedel som används som substitution för socker, naturligt energifritt
Sackaros	En disackarid och sockerart som utvinns ur sockerbeter och sockerrör. Ett annat namn för socker.
Sötningsmedel	Tillsatts som ger sötma
Attentional bias (AB) to food cues	Suktan efter viss typ av mat
Dutch Eating Behavior questionnaire (DEBQ)	Bedömer individens matintag och graden av psykologisk vs. fysiskt ätande, känslomässigt ätande eller verklig hunger.
Ad libitum	Efter behag (I detta fall från en buffe - intag av mat efter behag/ lagom mättnad)
VAS - skala	Skala från 0 till 100 som hjälper deltagarna att betygsätta en självskattad upplevelse
Baseline	Interventionens startpunkt
MeSH – Term	Officiell utvald term som representerar en biomedicinsk komponent.
Snowballing	Använder referenslistan för vidare utforskning av relevanta artiklar inom ämnet
Munkfrukt	Frukt från sydost Asien som är 150–200 gånger sötare än sackaros. Sötningsmedlet är energifritt och utvinns från torkad munkfrukt

Innehåll

Introduktion	7
Övervikt och fetma	7
Orsaker till övervikt och fetma	7
Prevention av fetma	7
Behandling vid fetma och övervikt.....	7
Hunger och mättnadshormon.....	8
VAS- skalor	8
Body Mass Index	8
Sackaros.....	8
Tillsats: sötningsmedel	9
Stevia	9
Problemformulering.....	10
Syfte.....	10
Frågeställning	10
Metod	10
Inklusionskriterier.....	10
Exklusionskriterier.....	11
Effektmått	11
Datainsamlingsmetod	11
Databearbetning.....	11
Granskning av Relevans och Kvalitet.....	12
Resultat	13
Enskilda Studier.....	13
Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet	16
Diskussion	17
Metoddiskussion	17
Hållbarhetsperspektiv	20
Resultatdiskussion	21
Mänskliga rättigheter och etiska perspektiv	22
Slutsatser.....	22
Referenser	23
Bilagor	25

Introduktion

Övervikt och fetma

Enligt WHO innebär övervikt en abnormal eller överflödigt ansamling av kroppsfett som kan resultera i ett ogynnsamt hälsotillstånd. Vid övervikt finns det en ökad risk för att utveckla sjukdomen fetma. Till skillnad från övervikt klassas fetma som en kronisk metabolisk sjukdom (1). Övervikt och fetma innebär en ökad risk för att utveckla följsjukdomar, som diabetes typ 2, hjärt - kärlsjukdomar, cancer samt konsekvenserna som uppstår relaterar till den sociala stigmatisering kring övervikt och fetma(2).

Fetma och övervikt besvärar generellt drabbade individer och påverkar samhällsutvecklingen. Tillstånden innebär ökade kostnader och mänskligt lidande(3). Enligt Folkhälsomyndigheten är övervikt- och fetmaprevalensen ett stigande problem i samhället. Mellan år 2006 - 2020 ökade andelen med övervikt eller fetma från 46 till 52 % bland vuxna i åldrarna 16-84 år i Sverige(2). Globalt sett var förekomsten av fetma år 2016: 11% hos män respektive 15% hos kvinnor (4). Den stigande förekomsten indikerar att samhällets uppbyggnad främjar utvecklingen(5). Den ständiga tillgången på energirik mat, fördelaktig prissättning på mat samt teknologiska utvecklingen och automatiseringen gör att vi människor enkelt konsumerar energi. Samtidigt minskar den fysiska aktiviteten i vardagen (2).

Orsaker till övervikt och fetma

Det finns ett flertal orsaker till förekomsten av övervikt och fetma, den främsta beror på våra levnadsvanor. Kortfattat har samhället utvecklat levnadsvanor som generellt innebär ett för stort intag av energi sett till kroppens energiförbrukning. Detta korrelerat med minskad fysisk aktivitet leder till en ökad fettinlagring, vilket på sikt kan resultera i fetma. Utvecklingen av fetma beror på ett flertal olika omständigheter, bland annat människans genetiska arv, kulturella-, sociala och beteendemässiga aspekter(5).

Prevention av fetma

En systematisk översiktsartikel har granskat studier som undersökt prevention av fetma och övervikt. Det finns stark evidens för att ett ökat intag av mat med lägre energidensitet ger en ökad mättnadskänsla, samt att det minskar risken för överkonsumtion. Resultat tyder också på att stora portioner och mat med hög energidensitet bör begränsas (6). För att bibehålla en hälsosam vikt rekommenderar Livsmedelsverket en kost som är rik på frukt, grönsaker, fiber, fisk och skaldjur i kombination med ett reducerat intag av salt, kött, chark och socker. Generellt innehåller livsmedelsprodukter som har mycket tillsatt socker en hög andel energi och nästintill ingen näring, med andra ord bidrar de med så kallade "tomma kalorier". När intaget av socker från mat och dryck är för högt är det svårt att tillgodose näringsbehovet utan att samtidigt inta överskottsenergi (7).

Behandling vid fetma och övervikt

Behandling av fetma och övervikt bör vara individualiserad utefter individens BMI, samsjuklighet och motivation. Det önskvärda är att livsstilsförändring såsom kost- och fysisk aktivitetsförändringar tillämpas primärt. Ibland krävs dock operation och medicinering vid extrem övervikt och fetma. Första steget vid livsstilsförändring är att enas om ett rimligt viktminskningsmål, vilket antingen innebär en minskning med 5–10% av kroppsvikten under 6 månaders tid eller en minskning på 0,5 -1 kg kroppsvikt/vecka. För att lyckas med viktminskningsmålet rekommenderas ett förbättrat näringsintag, energireduktion på 500–1000 kcal/ dag i kombination med fysisk aktivitet. För att möjliggöra förbättrat näringsintag

rekommenderas det att undvika tillsatt sockaros och hårt fett liksom sockaroshaltiga drycker och alkohol (1).

Hunger och mättnadshormon

Aptit och hunger är ett komplext system som regleras av många biologiska mekanismer i kroppen. En metaanalys har sammanställt resultat kring hur hungerhormonerna ghrelin och leptin påverkar hungerregleringen. Leptin är ett hormon som frisläpps från fettväven och ökar mättnadskänslan genom att skicka signaler till hjärnan gällande nutritionsstatus angående kroppens energireserver. Leptin ökar vid en ökad fettmassa. Ghrelin är ett hormon som tvärtemot leptin, ökar hungerkänslor och viljan att konsumera energi. Ghrelin släpps ut från sensorer i mag- och tarmkanalen som känner av nutritionsstatus. Ghrelin påverkar energiintaget kortsiktigt, medan leptin tros vara de hormon som påverkar individens vikt och energiintag över tid. Studier har visat att obesa individer ofta har förhöjda nivåer av leptin cirkulerandes i blodomloppet, men att dessa individer har utvecklat leptinresistens. Vid leptinresistens har det effektivaste sättet för att främja viktnedgång visat sig vara en kombination av kostförändringar, träning och eventuellt tillskott av leptin, om det skulle förekomma brist av hormonet. Dock är leptinbrist ovanligt hos överviktiga individer (8).

VAS- skalor

VAS-skalor används som ett verktyg inom forskning samt inom vården för att effektivt mäta en individs subjektiva uppfattning angående ett specificerat utfallsmått, exempelvis aptitkänslor eller för att uppskatta smärta. Skalan uppmanar individen att uppskatta vart de befinner sig på ett mått från 0–100. Anger individen 0 innebär det att hungern inte existerar, medan om de angivit 100 på skalan är detta ekvivalent med enorm hungerkänsla. VAS-skalan ger forskare en chans att mäta studiedeltagares subjektiva uppfattning av interventionen. Därefter bildas en uppfattning kring hur majoriteten uppfattade intervention utifrån exempelvis aptitmåttet (9). Dietister kan även använda en VAS-skala för att bilda en uppfattning kring en patientens upplevelse relaterat till mättnad och hunger. I en studie användes VAS- skalan för att se om deltagarnas självskattade aptitkänslor var relaterade till mängden energi som konsumeras under en given måltid. Forskarna hittade en signifikant koppling mellan den upplevda känslan av hunger och av den intagna mängden energi under måltiden. En högre uppskattad hungerkänsla var korrelerat med ett större energiintag (10).

Body Mass Index

BMI är ett standardiserat mått som används för att på befolkningsnivå mäta graden av hälsa som finns i ett samhälle. BMI är en förkortning för "Body Mass Index" och är relationen mellan en individs vikt och längd. Klassificeringarna av BMI- grupperna syns i *tabell 1* och är baserad på europeisk befolkningsnivå. Eftersom det finns en viss genetisk variation världen över så skiljer sig den "normalviktiga" BMI- klassifikationen åt mellan de olika världsdelarna. I Asien- Stillahavsregionen är majoriteten av befolkningen mindre i deras kroppsbyggnad och ett BMI över 23 klassas som övervikt. Studier har visat att samma metabola problem som yttrar sig vid BMI 25 hos européer syns redan vid BMI 23 hos delar av den asiatiska befolkningen(11).

Tabell 1 BMI- Klassifikationer

BMI	Klassifikation
< 18,5 kg/m ²	Underviktig
18,5- 24,9 kg/m ²	Normalviktig
25,0- 29,9 kg/m ²	Överviktig
30,0- 34,9 kg/m ²	Fetma klass 1
35,0- 39,9 kg/m ²	Fetma klass 2
>40 kg/m ²	Fetma klass 3

Datan i tabellen är hämtad från Europeiska World Health Organization. (referens 5 WHO, 2021)

Sackaros

Sackaros också benämnt som socker är en disackarid som består av de två monosackariderna - glukos och fruktos. Sackarosen utvinns ur sockerbeter och sockerrör för att sedan användas som tillsatt socker i livsmedelsprodukter exempelvis i sockersötade drycker. Alla kolhydrater som intas från kosten bryts ner till glukos i kroppen och används sedan som bränsle. Kolhydrater är därav hjälpsamt för att bibehålla en god kroppsfunction. Dock är socker i ren form inte gynnsamt då det avsaknar näringsämnen. Människan gynnas av att konsumera kolhydrater från källor såsom frukt, grönsaker, baljväxter och fullkornsprodukter som alla innehåller rikligt med vitaminer och mineraler. Sackaros mättar dåligt och det är enkelt att inta i för stor mängd (12). Många studier visar att på sikt ger stort intag av socker en ökad risk för att utveckla övervikt och fetma eftersom energiintaget blir för högt. I en studie som publicerades i tidskriften *Nutrients* 2020 noterades att intag av en sockersötad dryck innan en ad. libitum lunch buffe ledde till ett ökat energiintag och stigande kroppsvikt sett över en tvåveckors period. Resultaten visade samtidigt att de som fick interventionen med aspartamsötad dryck inte gick upp i vikt. I studien noterades att generellt dämpade inte den sockersötade drycken aptiten och individerna överkonsumerade istället socker och energi, vilket ledde till en signifikant viktuppgång (13).

Tillsats: sötningsmedel

En tillsats i livsmedel är ämnen som inte finns naturligt i livsmedlet, utan tillförs för att exempelvis öka hållbarheten, tillföra färg eller bearbeta konsistens och smak. Ett relevant exempel på tillsats är sötningsmedel som bidrar med söt smak. Tillsatser som används i livsmedel måste vara godkända, vilket innebär att de har genomgått EU- kommissionens med insyn av Europaparlamentet och Europeiska unionens regelverk kring tillämpning av livsmedel inom hela EU. Livsmedelsverket beskriver att alla godkända tillsatser stämplas med ett specifikt identitetsnummer, ett så kallat E- nummer(14).

Sötningsmedel är ett omtalat ämne som det forskats mycket kring. Användningen av sötningsmedel i mat och dryck har ökat i popularitet hos konsumenter då det anses vara ett effektivt sätt för att reducera intaget av socker. Sötningsmedel är generellt inte energigivande, förutom sockeralkoholer (15). I de nordiska länderna är sackarossötad dryck en av de vanligaste produkterna som bidrar med mest "tomma kalorier", dvs adderat socker utan övriga näringsämnen. Dessutom är sockersötad dryck lätt att konsumera i stora mängder eftersom det inte bidrar till en ökad mättnadskänslan i samma utsträckning som övriga livsmedel som innehåller exempelvis fiber (16).

Enligt nordiska näringsrekommendationer bör socker maximalt utgöra 10% av det dagliga energiintaget. Denna rekommendation syftar till att minska risken för utveckling av övervikt och fetma samt förhindra näringsbristen som kan uppstå om enbart "tomma kalorier" intas(16). I SBU's översiktsartikel *Mat vid fetma* har sötningsmedlet aspartam studerats som ett alternativ till socker, där aspartam tydde på en gynnsam effekt vid viktnedgång eller önskad viktstabilitet efter att en individ med fetma genomgått en viktresa (5).

Stevia

Stevia är en växt som i dagsläget enbart är godkänt för användning i örtteer, teer och frukt-infusioner inom EU. Ur växten stevia kan så kallade steviolglykosider utvinnas. Steviolglykosider bär en sötna som motsvarar en 300 gånger sötare smak än sackaros och bidrar inte till energi vid intag. Steviolglykosider (E 960) har till skillnad från stevia genomgått säkerhetsprövningar enligt EU- kommissionen och blivit godkänt för att användas som tillsats i livsmedel, i detta fallet som sötningsmedel (17).

En nyligen publicerad studie från den 6 oktober 2020 har undersökt vad dagligt intag av stevia har för långtidspåverkan på kroppsvikt, energiintag samt glukoshomeostasen. Studien utförde undersökningen på friska, vuxna individer med ett "normalt" BMI som inte konsumerade NNS dagligen. Under tolv veckors tid fick interventionsgruppen inta 10 droppar ren stevia dagligen, men i övrigt fortsätta kosthållningen som de brukar. Kontrollgruppen var ombedd att fortsätta deras vanliga kosthållning. Efter tolv veckor visade kontrollgruppen på en signifikant viktökning jämfört med interventionsgruppen. Skillnad i kroppsvikt var därmed även korrelerat med energiintaget för respektive studiegrupp. Dessutom visade självrapporterad uppskattning av aptit att kontrollgruppen upplevde större hunger och sug för salta snacks jämfört med interventionsgruppen (18).

WHO beskriver att ett ökat intag av sackaros ökar risken för att uppnå ett energiintag utöver kroppens energiförbrukning. Dessutom bidrar sackaros till en sämre näringskvalitet på kosten(12). Därmed hade sötningsmedel varit ett fördelaktigt alternativ för att kunna tillgodose rekommendationerna gällande sackarosintag utan att exkludera sötman som sackaros ger.

Problemformulering

Det finns visst underlag för att sötningsmedel kan vara ett effektivt alternativ till att minska sackarosintag genom att ersätta sackaros med kalorifritt sötningsmedel. Hypotesen är att sötningsmedel på sikt främjar ett hälsosamt energiintag och aptit. Det pågår konstant forskning inom ämnet som täcker många olika typer av sötningsmedel, där stevia är inkluderat. Tidigare artiklar har studerat sötningsmedel i sin helhet. Till författarnas kännedom finns det i dagsläget ingen systematisk översiktsartikel som enbart undersöker stevias kortsiktiga inverkan på energiintag och aptit. För att kunna minska prevalensen av övervikt och fetma krävs förändringar i kosten, främst genom att minska intaget av tomma kalorier och sackaros, vilket förekommer i stora mängder i sötad dryck. Önskvärt är att reda ut om stevia är ett bättre alternativ sett till en kortsiktig energi- och aptitreduktion jämfört med sackaros.

Syfte

Syftet var att granska forskning relaterat till om steviasötad dryck bidrar till en kortsiktig energi- och aptitreduktion vid intag av en ad libitum lunch hos normalviktiga, vuxna individer. Detta i jämförelse med intag av sackarossötad dryck.

Frågeställning

Bidrar stevia med en kortsiktig energi- och aptitreduktion vid en ad libitum hos normalviktiga vuxna?

Metod

I följande metodavsnitt beskrivs de undertecknade författarnas valda inklusion- och exklusionskriterier. Vidare beskrivs datainsamlingsmetoden, litteratursökningsprocessen samt databearbetningen. Författarna går sedan igenom granskning av studiernas kvalitet, risk för bias, de enskilda studiernas resultat och effektmåttens tillförlitlighet.

Inklusionskriterier

Inklusionskriterierna innefattade humanstudier och RCT-artiklar skrivna på engelska. Studier som inkluderade stevia- och sackarossötad dryck och som granskade energiintag och aptitpåverkan under en specifik måltid samt utförda på friska individer med BMI på 18,5 - 24,9 kg / m².

Exklusionskriterier

Exklusionskriterier innefattade individer under 18 år och djurstudier.

Effektmått

Det primära effektmåttet var energiintag vid en ad libitum lunch. Det sekundära effektmåttet granskade studiedeltagarnas självskattade aptit i samband med en ad libitum lunch.

Datainsamlingsmetod

De undertecknade författarna utförde tre sökningar i vardera databas Pubmed och Scopus. Det första sökblocket innefattade interventionen, det vill säga sötningsmedel (*sweetening agent, sweetener, sugar substitute, artificial sweetener, aspartame, nonnutritive sweetener, stevia, sweetening agents*). Det andra sökblocket innefattade synonymer till dryck där syftet var att intervention och kontroll skulle tillämpas i dryckesform (*Artificially Sweetened Beverage, Carbonated Beverage, Diet Drink, Diet Beverage, Diet Soda, beverages*). Det tredje sökblocket användes för att inkludera de utvalda effektmåtten vilket var energiintag och aptit (*Appetite, appetite regulation, satiation, Craving, Appetite Regulation, Intake Regulation, Food Intake Regulation, Appetite Alteration, Increased Appetite, Increased Craving, Satiety, Energy Intake, appetite regulation, appetite, satiation, energy compensation*). Slutligen tillämpades ett fjärde sökblock för att inkludera randomiserade och blindade studier (*Random, Blind*).

I Pubmed bestod respektive sökblock av en eller två utvalda MeSH-termer och fria sökord. MeSH-termerna togs fram från hemsidan Svensk MeSH (19). På Svensk MeSH hittades även relevanta synonymer som användes som fria sökord i sökblocken. De fria sökorden och MeSH-termerna applicerades i databaserna under artiklarnas titel kombinerat ihop med och/eller abstract och/eller nyckelord. MeSH- termerna användes även som sökning och applicerades under rubriken MeSH-termer i Pubmed. I båda databaserna tillämpades asterisk i slutet av termer vid sökord där variation av ändelse kunde förekomma såsom plural eller singular, detta för att minska på sökord men samtidigt bredda sökträffarna. I Scopus applicerades citationstecken vid sammanhängande termer som var uppdelade med mellanslag.

Detta för att databasen inte skulle söka på respektive term. Slutligen sammanfogades respektive sökord med “OR” för att sedan kombinera respektive sökblock med “AND”.

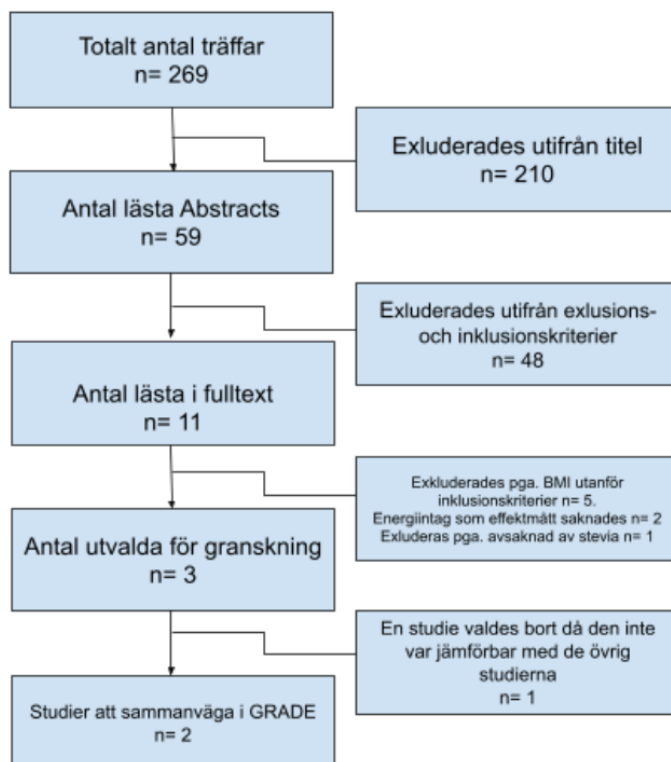
Vid varje sökning sållades artiklar bort medan relevanta artiklar utifrån inklusions- och exklusionskriterier valdes för vidare granskning. MeSH-termerna och de fria sökorden som valdes ut har sammanställts i *Bilaga 1*, se under Bilagor.

Databearbetning

Efter att ha genomfört systematiska litteratursökningar i databaserna Pubmed och Scopus påträffades totalt 269 stycken studier som hade någon form av koppling till söktermerna. Av dessa exkluderades 210 artiklar eftersom titeln inte var relevant. Därefter exkluderades ytterligare 48 artiklar efter granskning av abstract, då inklusion- och exklusionskriterier ej tillgodosågs. Totalt lästes 11 stycken artiklar i fulltext, varav fem stycken exkluderades på grund av att deltagarnas BMI var utanför normalvärdet 18,5–24,9 kg/ m². En studie valdes bort då den inte berörde stevia. Till slut kvarstod tre stycken artiklar som var relevanta för vidare granskning. En av artiklarna påträffades i Pubmed via “snowballing”. De tre kvarstående artiklarna, kvalitetsgranskades noggrant med hjälp av SBU:s ITT -mall “*Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention)*”.

Under granskningsprocessen valdes studien som påträffades via “snowballing” bort eftersom den undersökte stevias påverkan på energiintaget och aptiten under en 12 veckors period. Därmed kunde resultaten inte jämföras med de två studierna som granskade stevias kortsiktiga påverkan. De två kvarstående studierna granskades vidare och resultaten för de valda effektmåten sammanställdes i SBU’s GRADE-mall, se *tabell 4*. Databearbetningen syns ytterligare i *figur 1* där ett flödesschema har skapats.

Figur 1. Beskriver flödesschema



*n= antal

Granskning av Relevans och Kvalitet

Som tidigare nämnts användes SBU:s ITT -mall "*Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention)*" för bedömning av risken för snedvridning, det vill säga risk för bias. Här berörs punkterna *randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, rapportering* samt eventuell förekomst av *intressekonflikter/jäv*. För ytterligare förståelse för bedömning av risk för bias användes den tidigare nämnda mallen i kombination med SBU:s metodbok. Samtliga punkter bedömdes vara av låg, måttlig eller hög risk för bias för att sedan sammanställas till en slutgiltig bedömning av studiens risk för bias. Kvalitetsgranskningen av respektive studie utfördes enskilt av de två författarna. Därefter jämförde och diskuterade författarna resultaten tills de enades om en gemensam kvalitetsbedömning för vardera studie. I *Tabell 2.1* under *studiekvalitet* presenteras studiernas utformade design samt den övergripande risken för bias.

Som tidigare nämnts användes GRADE-mallen som är skapad av Göteborgs Universitet för att bedöma det sammanvägda resultatet. Studierna får tillsammans en utgångspunkt där de gemensamt starta på en hög tillförlitlighet (++++). Studierna sammanvägs sedan utifrån de följande kategorierna Risk för bias, Bristande samstämmighet, Bristande precision, Bristande överförbarhet och publikationsbias. För varje kategori jämför resultaten för de utvalda effektmåten. Därefter nedgraderas studierna, bibehåller kvalitet eller bedöms att de potentiellt påvisar brister. Förekommer det många småbrister under flera kategorier kan det ge en motivering till ytterligare nedgradering. När resultat i vardera kategorin sammanvägs uppnår studierna sin slutgiltiga tillförlitlighet till resultatet för effektmåten.

Resultat

En sammanfattning av vardera artikel beskrivs kortfattat i *Tabell 2.1*. *Tabell 2.2* och *2.3* redovisar resultaten av effektmåten. Artiklarna beskrivs sedan mer utförligt i löpande text under rubriken *Enskilda studier*.

Enskilda Studier

Stevia beverage consumption prior to lunch reduces appetite and total energy intake without affecting glycemia or attentional bias to food cues: A- double - blind randomized controlled trial in healthy adults. Nikoleta S stanmatakaki, et al(20).

Metod

Den här RCT- studien av cross-over, dubbel-blindad design syftar till att undersöka hur sötdryck med eller utan kalorier påverkar aptiten, energiintag och blodglukos. Dessutom genomfördes en mätning av deltagarnas känslor relaterade till aptit, mättnad och "viljan att äta" efter intag av tilldelad studiedryck.

Deltagare rekryterades från *University of Manchester* och från det lokala Manchesterområdet. Rekryteringen skedde genom att placera ut reklam och information om studien på campus samt genom en onlinekampanj. Deltagarna tilldelades en randomiserad ordning för intag av studiedryckerna genom ett onlineverktyg utfört av en enskild, utomstående person. Studiedeltagarna intog vardera fem drycker vid fem olika testtillfällen. Vid samtliga tillfällen var studiedeltagarna omedvetna om vilken intervention som angivits. En femdagars wash-out period separerade studietillfällena. De fem studiedryckerna tillreddes och kodades för att möjliggöra dubbelblindning under studietillfällena, datainsamling samt under dataanalysen.

Dryckerna med maltodextrin, sackaros och glukos innehöll 160 kalorier vardera medan stevia och vatten inte bidrog med energi.

Studiedeltagare som rekryterades var män och kvinnor i åldrarna 18–40 år, med ett BMI inom spannet 18,5–24,9 kg /m². Deltagarna hade ett resultat som motsvarade mindre än tre poäng på DEBQ- skalan samt konsumerade frukost minst 5 gånger/ vecka. Studiens exklusionskriterier var följande: pågående sjukdom, allergi, viktförändringar under de senaste tolv månaderna, pågående dietschema, depression och konsumtion av mer än en läskedryck innehållande sötningsmedel/ vecka eller motsvarande mängd sötningsmedel/ vecka.

En halvtimme efter intag av studiedrycken fick deltagarna ta del av en *varsin ad libitum* lunchbuffe där de uppmuntrades till att äta sig behagligt mätta. Lunchen bestod av följande: 2 ostsmörgåsar, 2 skinksmörgåsar, 100 g skivad banan, 100 g vindruvor, 100 g naturell yoghurt med låg fetthalt, 5 stycken “maryland chocolate chip cookies” och 50 g “walkers ready salted chips”. Vid baseline och efter 15, 30 och 60 minuter fick deltagarna rapportera deras aptitkänslor på en VAS-skala.

Innan interventionen blev deltagarna ombudda att bibehålla sin nuvarande kost- och träningsstruktur samt konsumera ett liknande kvälls- och frukostmål inför varje interventionsdag. Frukosten intogs tre till fyra timmar innan interventionsstart.

Studiekvalitet

Den här studien bedömdes till att vara av måttligt hög kvalitet enligt SBU:s ITT -mall “*Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention)*”. Granskningen visade att risken för bias var låg i följande kategorier: *Randomisering, avvikelser från planerade interventioner* samt i *mätning av utfall*. Randomiseringen bedömdes till låg risk för bias på grund av studiens dubbelblindade design samt att randomiseringen skedde genom en tredje utomstående part. I kategorin *avvikelse från planerade interventioner* visade studien på följsamhet utifrån det förtidsregistrerade studieprotokollet som publicerades innan genomförande av intervention. Därav bedöms risken för bias vara låg. Vidare bedömdes *mätning av utfall* till låg risk på grund av studiens cross-over design samt dubbelbindningen, vilket gör att datainsamlingen och bedömningen av data troligtvis inte kunde vinklas. Studieförfattarna rapporterade en powerberäkning på 95% vilken innebär att minst 16 deltagare behövde fullfölja fem studietillfällen. Därmed rekryterades 20 deltagare till studien för att säkra antalet deltagare vid eventuella avhopp. Eftersom samtliga deltagare fullföljde alla studietillfällen bedömdes risken för *Bortfall* till låg. Måttlig risk för bias framgick under *rapportering* eftersom det saknades information om resultaten valts ut från flera mätningsskattningar. Däremot framkom måttlig risk i *jäv/ intressekonflikt* eftersom två av de sex författarna var anställda av det företag som sponsrade med steviaprodukterna.

Resultat

Den totala energimängden från studiedryck tillsammans med energiintag av lunchen redovisas som följande: kontrollgrupp 837 +/- 43,5 kcal respektive interventionsgrupp 727 +/- 53,4 kcal. En skillnad i energiintag mellan stevia- och sackarossötad dryck påvisades, ändock inte tillräckligt för att vara signifikant. Vid baseline samt vid 60 minuter efter intag av studiedryck noterades ingen signifikant skillnad i någon av de självskattade aptitkänslorna.

Slutsats

Studieförfattarnas gemensamma slutsats var att intag av steviasötad dryck innan måltid eventuellt bidrar med en kortsiktig energireducerande effekt jämfört med sackarossötad dryck

hos deltagarna. Resultatet påvisade att det inte fanns någon skillnad mellan steviasötad dryck och sackarossötad dryck sett till aptitkänslorna.

Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose- sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. SL Tey, et al (21).

Metod

Den här RCT- studien av cross-over design syftar till att undersöka hur aspartam, munkfrukt, stevia och sackaros-sötad dryck påverkar postprandialt blodglukos, insulin och energiintag.

Deltagare rekryterades med hjälp av reklam som placerats på *Singapore National University* Campus. Alla deltagare blev randomiserade till en behandling med en jämn fördelning mellan grupperna. Fyra tillsatser används där respektive blandades i 500 ml vatten. Samtliga studiedrycker färgades rosa och smaksattes med jordgubb för att dölja eventuella skillnader i smak och utseende. Den sackarossötade drycken innehöll drygt 263 kalorier medan de övriga interventionerna inte bidrog med energi. I och med crossover design fick alla deltagare ta del av de fyra studiedryckerna under separata tillfällen. En femdagars wash-out period användes mellan studietillfällena.

Inklusionskriterier för studien innefattade friska män mellan åldrarna 21–50 år, ett normalt BMI mellan 18,5- 24,9 kg/m² och individer som varit viktstabla under de senaste tolv månaderna. Studieforskarna valde att enbart inkludera män då de påstod att kvinnors energiintag varierar relaterat till menstruationscykeln. Exklusionskriterierna innefattade följande: individer med kroniska sjukdomar, dietande, intoleranser eller allergier mot mat och dryck och de med aktivt intag av läkemedel som kan påverka aptit- och energimetabolismen.

Studien bestod av fem obligatoriska dagar, varav ett screeningtillfälle. Vid studietillfällena fick deltagarna en anordnad "studiefrukost" på campus. Efter frukosten fastade deltagarna i 3-4 timmar innan de intog den randomiserat tilldelade studiedrycken. En timme därefter fick deltagarna tillgång till ad libitum lunch som bestod av: 800 gram fried rice, vilket motsvarar 1256 kalorier per deltagare. Deltagarna fick äta tills de upplevde en behaglig mättnad. Maten som blev över vägdes för att kunna uppskatta mängden energi som varje deltagare konsumerat. Aptit och hunger uppskattades med intervallerna 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 och 180 minuter med hjälp av en 100-mm VAS-skala.

Innan interventionen blev deltagarna ombudda att bibehålla deras nuvarande kost- och träningsstruktur samt konsumera ett liknande kvällsmål inför varje interventionsdag.

Studiekvalitet

Den här enskilda studien bedömdes till att vara av måttlig kvalitet enligt SBU:s mall för *Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))*. Efter granskning bedömdes det att brister förekom i *Rapportering* på grund av otillräcklig information i det förpublicerade studieprotokollet. Studien saknade även en tydlig beskrivning av hur randomiseringen hade genomförts samt att studien inte var dubbelblindad. Detta bidrog till en måttlig risk för *Avvikelse från planerade interventioner*. Däremot ansågs studien vara av låg risk för bias sett till *Bortfall* på grund av studiens powerberäkning på 90 %, vilket innebär att minst 25 deltagare behövde fullfölja studien. Totalt rekryterades 34 deltagare varav fyra valde att inte fullfölja. En deltagare valde att avsluta studien relaterat till personliga skäl. De övriga valde att avsluta studien innan den hade påbörjats på grund av bristande tid. Det förekom även låg risk för *Mätning av utfall* då deltagarna var blindade vilket är en fördel

sett till det självuppskattade aptitmåttet. Dessutom skedde datainsamlingen samtidigt oavsett tilldelning av intervention. Studieförfattarna förklarade också att det inte var bundna till någon intressekonflikt, därav bedöms risken för bias låg vid *jäv/intressekonflikter*.

Resultat

Relaterat till det primära effektmåttet konsumerade deltagarna som tilldelades interventionen sötd med stevia i genomsnitt 821 kcal vid måltiden, medan de som konsumerade sackaros intog 742 kcal. När de 263 kalorierna från den sackarossötade drycken adderades med måltidens energiinnehåll blev det genomsnittliga energiintaget 1004 kcal hos kontrollgruppen sackaros. Därav sågs ingen signifikant skillnad.

I resultatet för det sekundära effektmåttet påträffades en viss skillnad i aptit mellan intervention- och kontrollgruppen innan ad libitum lunchen. Viljan att konsumera mat och självskattad hunger var signifikant högre i interventionsgruppen innan måltiden. Vid tidpunkterna 30–60 minuter efter intag av studiedryck skattades medelvärdet till 77.8 i interventionsgruppen jämfört med 68.2 i kontrollgruppen på den självskattade VAS- skalan.

Slutsats

Studieförfattarnas slutsats var att konsumtion av drycker sötade med det icke-energigivande sötningsmedlet stevia inte påvisade en signifikant skillnad på kortsiktigt energiintag jämfört med sackarossötad dryck. Aptiten var signifikant förhöjd i interventionsgruppen stevia jämfört med sackarossötad dryck 30–60 minuter efter intag av studiedryck det vill säga innan ad libitum lunchen. Däremot fanns det ingen signifikant skillnad i aptit efter matintag.

Tabell 2.1 Sammanfattning av studierna

	Nikoleta S stanmataki, et al. England, 2020	SL Tey, et al. Singapore, 2016
Studiedesign	Dubbelblindad randomiserad kontrollerad crossover studie	Randomiserad kontrollerad crossover studie
Studiepopulation	n= 20 varav 11 stycken kvinnor, dvs 55% Friska män och kvinnor med BMI 18,5 - 24,9 kg /m ² . 55% kvinnor och 45% män Ålder: 18- 40 år	n= 30 Friska män med BMI mellan 18,5-24,9 kg/ m ² Ålder: 21- 50 år
Intervention	Kontrollgrupp: 40 gram sackaros 330 ml vatten (söt smak + 160 kcal). Intervention: 240 ppm ^b stevia + 330 ml vatten (söt smak, 0 kcal) Duration: Minimum 25 dagar ^c Wash-out: 5 dagar	Kontrollgruppen: 65 gram Sackaros + 500 ml vatten Intervention ^a : 0,33 g stevia + 500 ml vatten Duration: Minimum 25 dagar ^c Wash-out: Minimum 5 dagar
Mätning av energiintag	Saknas information om hur mätningen utfördes	Överbliven mat från ad libitum lunchen vägdes för att kunna göra en bedömning av energiintag
Mätning av aptit	Aptitmätningen utfördes genom att deltagarna fick självskatta aptitkänslor på en 0-100 mm VAS-skala. Uppskattningen skedde vid baseline, 15, 30 och 60 minuter efter intagen studiedryck.	Aptitmätningen utfördes genom att deltagarna fick självskatta aptitkänslor på en 0-100 mm VAS-skala. Uppskattningen skedde vid 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 och 180 minuter efter intagen studiedryck.
Studiekvalitet	Måttlig	Måttlig

a=Alla testdryck var smaksatt med jordgubbs smak och rosa färg för att dölja eventuella skillnader

b=Part per million

c=förekom andra interventioner som inte redovisas, därav 25 dagar

n = antal

Tabell 2.2 Energiintag ad libitum lunch

	Effektmått i interventionsgruppen (stevia)	Effektmått i kontrollgrupp (sackaros)	Interventionseffekt	P- värde för differens
Nikoleta S stanmataki, et al. England, 2020	727 +/- 53,4 kcal	837 +/- 43,5 kcal	-110 kcal	Värde saknas ^c
SL Tey, et al. Singapore, 2016	821 +/- 41,5 kcal	742+263,3+/- 44,8 = 1005,3 +/- 44,8 kcal	-184,3 kcal	Värde saknas ^{bcd}

Notera att alla siffror motsvarar medelvärde och standardfel

a=Beräknat i kostdata, 65 gram Sackaros, (Dietisten, källa 29)

b= Studiedryckens energiinnehåll är ej medräknat i resultatet

c = p - värde inkluderar resultaten från alla interventionsdrycker som var med i studien

d= p-värde är beräknat enbart på ad libitum lunchens energiintag, ej studiedryckens energiinnehåll

Tabell 2.3 VAS-skolor för aptitskolor vid intag av interventionsdryck

	Nikoleta S stanmataki, et al. 2020, England	SL Tey, et al 2016, Singapore
Effektmått		
Effektmått i medelvärde hos interventionsgruppen "Desire to Eat"	58 +/- 2,9 mm	77,8 +/- 2,3 mm
Effektmått i medelvärde hos Kontrollgruppen- "Desire to Eat"	55,3 +/- 3,1 mm	68,2 +/- 3,0 mm
Interventionseffekt	+2,7 mm	+9,6 mm
p- värde för differens	Värde saknas ^a	Värde saknas ^a
Effektmått i medelvärde hos interventionsgrupp "Hunger"	51.3 +/- 3,3 mm	72,1 +/- 3,2 mm
Effektmått i medelvärde hos kontrollgruppen "Hunger"	50.3 +/- 3,3 mm	67,4 +/- 3,2 mm
Interventionseffekt	+1 mm	+4,7 mm
p- värde för differens	Värde saknas ^a	Värde saknas ^a

Notera att alla siffror motsvarar medelvärde och standardfel

^a=P-värdet inkluderar resultatet från alla interventionsdrycker som var involverade i studien

Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

Författarna bedömde att det fanns en potentiell *Risk för bias* i respektive studie, dock inte tillräckligt för nedgradering. I den ena studien noterades brister i det förpublicerade studieprotokollet samt att den enbart var enkelblindad. Den andra studien använde dubbelblindning och hade publicerat ett utförligt studieprotokoll, dock upptäcktes vissa oklarheter i intressekonflikt. Med tanke på studiernas blindning, randomisering och cross-over design bedömdes det att nedgradering inte var nödvändigt.

Vidare fanns det en viss risk för *Bristande samstämmighet*, dock inte tillräckligt för avdrag. Båda studiernas resultat för energiintag gick åt samma håll eftersom båda visade en liten energireduktion hos deltagare som intog steviadrycken. Storleksmässigt var studierna liknande och de hade dessutom en jämskalig studieduration samt en liknande metod för att mäta energiintag och aptit. Nikoleta S stanmataki, et al(20) visade att det inte fanns någon skillnad mellan stevia och sackarossötad dryck sett till aptitmått, varken innan eller efter ad libitum lunchen. Dock påvisade resultaten i SL Tey, et al (21) att det uppstod en signifikant skillnad, där steviagruppen upplevde ökade aptitkänslor innan ad libitum lunchen, men inte därefter.

Relaterat till de nedanstående begränsningarna fanns det skäl till en nedgradering i effektmåttens *Bristande precision*. Sett till konfidensintervallet fanns information gällande resultaten av de aktuella effektmåtten i Nikoleta S stanmataki et al(20) som tydde på ett relativt brett konfidensintervall, vilket gör att resultatens trovärdighet minskar. I SL Tey et al (21) hade författarna ej uttalat sig om ett förbestämt konfidensintervall, vilket gör att resultatet ej blev av samma kvalitet. Däremot fanns det inga rapporterade händelser som kunnat påverka resultatet. I en av studierna rapporterades fyra avhopp, däremot skedde detta innan studiestart. Det primära effektmåttet energiintag är objektivt och samlas in på liknande sätt i båda studierna. Likartade resultat sett till energiintaget påvisades i båda studierna. Riktningen var därmed att steviasötad dryck gav en liten energireduktion jämfört med sackarossötad dryck. Det sekundära effektmåttet aptit baseras på deltagarnas självskattade aptitkänslor. Därmed är effektmåttet baserat på deltagarnas subjektiva uppfattning, vilket gör att kvaliteten minskar och resultatet blir mindre tillförlitligt. Resultatet av aptitkänslor var varierande mellan studierna. En signifikant ökning av aptitkänslor innan ad libitum lunch i steviagruppen påträffades i den ena studien, dock sågs ingen skillnad efter intaget av lunchen.

När det kommer till *Bristande överförbarhet* påträffades vissa brister men inte tillräckligt för nedgradering. I SL Tey et al (21) deltog enbart män vilket gör att överförbarheten blir bristande då män inte representerar hela populationen. Nikoleta S stanmataki et al(20) utgjordes av 55% kvinnor och 45% män, vilket ökade överförbarheten för resultaten. Relaterat till att båda studierna var utformade som randomiserade kontrollerade studier med cross - over design väger det upp resultatet och ingen nedgradering skedde. Resultaten är överförbara på en svensk och global normalviktig population eftersom energiintag och aptitkänslor är basalt för överlevnad och naturligt varierar mellan individer beroende på fysisk aktivitet och dagsform.

Angående risken för *Publikationsbias* framkom det att två av författarna till Nikoleta S stanmataki et al(20) var anställda på uppdrag av steviaföretaget Cargill, som i sin tur sponsrade studien med steviaprodukter. De övriga författarna till Nikoleta S stanmataki et al(20) rapporterade att de inte var bundna till någon typ av intressekonflikt. Studien var dock sponsrad av UK Biotechnology and Biological Science Research Council. I SL Tey et al (21) redogjordes att samtliga studieförfattare inte var kopplade till någon intressekonflikt relaterat

till studien. Däremot nämndes ingenting om författarnas ekonomiska intressen. Studierna bestod av småskaliga populationer, vilket ger skäl till nedgradering. Den sammanvägda tillförlitligheten för vardera effektmått redovisas i *Tabell 3*.

Tabell 3. Evidensgradering enligt GRADE

	Effektmått	
	Energiintag (++++)	Aptit (++++)
Antal Studier	2	2
Risk för Bias	?	?
Bristande Samstämmighet	?	?
Bristande Precision	-1	-1
Bristande Överförbarhet	?	?
Publikationsbias	-1	-1
Resultatets tillförlitlighet	++(Låg)	++(Låg)

Diskussion

Metoddiskussion

Tidigare metaanalyser har granskat varierande utfallsmått relaterat till sötningsmedel som helhet och dess inverkan på aptit, vikt och svar på biologiska markörer. Den här artikeln är unik då den granskar stevias kortsiktiga inverkan på energiintag och aptit. Denna systematiska översiktsartikel är baserad på två studier som påträffades i databaserna Pubmed och Scopus efter utförandet av tre grundliga sökningstillfällen i vardera databas. Relaterat till att sökningen enbart utfördes i två databaser kan det innebära att relevant information utelämnats då sökningen var begränsad i sin omfattning. Sökningarna skedde mellan datumen 21-01-21 och 25-03-21, därefter valdes artiklarna ut. Detta medför en risk i att det kan ha tillkommit nya, relevanta studier efter sista sökningstillfället. Potentiella fördelar finns med att inkludera fler studier då det eventuellt kunnat bidra till ett mer tillförlitligt resultat och starkare slutsats. Det förekom en tidsbegränsning vilket skapade svårigheter i att inkludera en större mängd studier.

Enbart studier skrivna på engelska lästes vilket gör att relevanta studier kan ha fallit bort. För att minska denna potentiella påverkan använde författarna sig även utav snowballing där det ansågs lämpligt, och fann därigenom en av de tre artiklarna som genomgick en ITT-bedömning. Författarna läste igenom titel, abstract och även fulltexter i vardera databas på

enskilt håll därefter diskuterades konsensus fram. Detta är en styrka eftersom artiklarna granskas dubbelt av oberoende personer därav är risken för felaktigt bortval av artiklar mindre. Författarna utformade ingen specifik sökning riktad mot metaanalyser utan läste enbart metaanalyser som påträffades under söktillfällena. Vidare gjordes en sökning i *Gupea* för att granska tidigare avhandlingar, detta för att undvika plagiering. Med eftertanke borde en riktad sökning mot metaanalyser genomförts för att ytterligare bekräfta att plagiering inte förekom. Trots noggrant utvalda MeSH-termer och fria sökord, kvarstår risken att värdefulla termer kan ha fallit bort under sökningarna.

SBU:s ITT- mall samt GRADE användes för att skapa en bedömning av effektmåten för båda studierna. SBU:s ITT- mall och GRADE- mallen framtagen av Göteborgs universitet bedömdes för de 3 respektive 2 utvalda artiklarna. Även här genomfördes bedömningen på enskild basis för att sedan diskutera fram en gemensam bedömning av risk för bias samt effektmåttens tillförlitlighet. Dock har författarna till denna översiktsartikel begränsad erfarenhet kring bedömning av studiernas kvalitet- och evidensgradering, å andra sidan användes SBU:s metodbok för att säkerställa korrekt bedömning.

Exkludering av fulltextartiklar

För att få fram de två artiklar som slutligen sammanvägdes lästes 59 abstracts och sedan 11 av dessa artiklar i fulltext. Efter att ha läst igenom abstract kunde 48 artiklar exkluderas då det visade att studierna befann sig utanför inklusionskriterierna. De 11 artiklarna som valdes ut var relevanta då de granskade minst ett av effektmåten. Artiklar valdes bort då de inte var jämförbara utifrån ett tidsperspektiv, granskade ovanliga sötningsmedel eller inte rapporterade BMI hos deltagarna. Exempelvis valdes Zachary A Sorrentino et al (22) bort eftersom det var den enda studien som granskade sötningsmedlet erytritol och Nikoleta S. Stamataki et al (18) valdes bort på grund av att den studerade stevias påverkan under en 12 veckors period vilket inte stämde överens med inklusionskriterierna.

Studiedesign

Båda studierna är av cross-over design, vilket innebär att alla deltagare genomgår samtliga behandlingsformer vid olika interventionstillfällen. Denna studiedesign används när undersökningar av flera behandlingsmetoder ska jämföras. En nackdel med cross-over design är att effekt av förstkommande behandling kan fortgå under andra behandlingsperioden och därmed bidra till felaktigt resultat. Fördelen är att samma deltagare som får behandling även agerar kontroll, vilket skapar en rättvis uppfattning av resultaten (23). Relaterat till att båda studierna har en wash- out period mellan interventionerna, minskar risken att föregående intervention påverkar den nästkommande. De två effektmåten kortsiktigt energiintag och aptit är dessutom mått som inte borde inverka över flera dagar, med tanke på att mat behöver konsumeras dagligen. Dubbelblindningen i Nikoleta S stanmataki et al(20) bidrar med ett resultat av högre pålitlighet då forskarna inte vetat om vilken intervention som deltagarna tilldelats och därav inte kunnat påverka resultatet. SL Tey et al (21) var enkelblindad vilket innebär att studieförfattarna var medvetna om respektive deltagares tilldelning och kan därav skapa en större risk för att studieförfattarna medvetet eller undermedvetet påverkar utförandet mot en viss riktning. Dock var deltagarna omedvetna om vilken intervention de fått, vilket är en styrka eftersom deras eventuella uppfattning kan påverka resultatet.

Intervention

I Nikoleta S stanmataki, et al(20) konsumerade deltagarna en studiedryck på 330 ml vätska medan i SL Tey, et al (21) intog deltagarna 500 ml vätska vardera. En större mängd vätska innan måltid kan påverka deltagarnas upplevda mättnadskänsla och energiintag. Däremot var

mängden vätska densamma oavsett om deltagarna fick sackerossötad dryck eller steviasötad dryck.

I SL Tey et al (21) maskerades studiedryckerna med rosa färg och jordgubbssmak. Den här typen av maskering användes inte i Nikoleta S stanmataki et al(20). Därmed finns risken att deltagarna har upplevt en skillnad i smak mellan dryckerna sötade med sötningsmedel och sackaros. Potentiellt kan en placebo-effekt förekommit hos deltagarna som intog sötningsmedel eftersom det kan finnas egna uppfattningar om sötningsmedels inverkan på hunger och aptit. En studie skriven av Verena Hoffmann et al undersökte placebo-effekten hos 90 deltagare som tilldelades en av de följande interventionerna hungerdämpande, kontroll eller hungerökande interventioner. Alla deltagare blev indelade i en utav de tre kategorierna och fick sedan inta ett placebo-piller och därefter ta del av verbala förklaringar relaterat till hur deras intervention skulle komma och påverka dem. Hos de kvinnliga deltagarna som tilldelades hungerökande placebointerventionen noterades en signifikant ökning i koncentrationen av ghrelin. Resultaten tyder därmed på att psykologiska faktorer spelar stor roll när det kommer till hungerreglering och upplevd hunger. Därav kan individers förväntningar påverka hur deras uppfattade aptitkänslor yttrar sig (24).

Bortfall och följsamhet

I Nikoleta S stanmataki et al(20) framgick inga bortfall vilket tyder på en 100 procentig följsamhet. I SL Tey, et al (21) rekryterades 34 deltagare varav fyra föll bort, vilket resulterade i ett bortfall på 12%. Eftersom deltagarna som föll bort gjorde det redan innan påbörjad intervention bör inte detta ha påverkat resultatet. Å andra sidan ger avhopp en indirekt resultatpåverkan särskild med tanke på den redan småskaliga studiepopulationen. Dessutom kan följsamheten ha skilt sig åt något mellan individer beroende på deras precision och noggrannhet i att uppskatta aptit- och hungerkänslor.

Studiepopulation

Populationerna som studerades var relativt små i båda studierna med 20 deltagare i Nikoleta S stanmataki et al(20) och 30 deltagare i SL Tey et al (21). Detta vägs upp relaterat till sättet som studierna utfördes i RCT- design och cross-over upplägg. Däremot hade det varit positivt och stärkt resultatet om studierna utfördes på en större population. Eftersom SL Tey et al (21) enbart utfördes på män, kan det uppstå brister i överförbarheten till den allmänna populationen. Å andra sidan inkluderade den andra studien både kvinnor och män. Däremot uppmuntrar inte denna typ av forskning jämställdhetsperspektivet då det finns flera aspekter som kan påverka både män och kvinnors aptit och hungerkänslor än enbart menstruationscykeln.

Båda studierna utfördes på normalviktiga deltagare med BMI mellan 18,5–24,9 kg/ m². Sett till den globala populationen kan överförbarheten av resultaten vara bristande då en stor andel av populationen har ett högre BMI än 25. Däremot skapar den här artikeln en basis relaterat till förståelsen kring hur stevia påverkar energiintag och aptit. Detta eftersom hormonerna leptin och ghrelin som styr energiintag och aptitkänslor är i homeostas hos normalviktiga individer. Som tidigare nämnts har det visat sig att en större andel leptin och mindre andel ghrelin cirkulerar i kroppen vid fetma. Hormonerna leptin och ghrelin är stabilast hos individer med normalvikt vilket medför att det är enklast att granska energiintag och aptit hos denna befolkning då de upplever en mer tillförlitlig hunger- och mättnadskänsla(8).

Kostbehandlingens begränsningar

Relaterat till att måltidsordning och preferenser av livsmedel är väldigt individuellt uppstår en stor begränsning när det kommer till koststudier. Dessutom är aptit och även intag av energi något som periodvis varierar hos individer. Detta kan bero på mående, fysisk aktivitet, kroppens hormonella reglering och känslöpåverkan. Båda studierna försökte rätta till dessa potentiella felkällor genom att etablera avgränsade kriterier. I Nikoleta S stanmataki et al(20) fanns exempelvis ett kriterium att deltagarna skulle konsumera frukost minst 5 dagar i veckan, för att undvika för många olika kostmönster. Däremot kan frukost se helt olika ut beroende på kultur och vanor. Den här principen gäller även för måltidsordning och portionsstorlekar, vilket begränsar koststudiers kvalitet. Koststudier bör därav alltid utföras flera gånger, gärna med upprepade resultat för att slutligen kunna skapa rekommendationer, Guidelines och tillämpas i kliniken.

I båda studierna mättes intag av energi vid en ad libitum lunch efter att deltagarna konsumerat den tilldelade interventionen. Lunchen var förutbestämd och densamma vid varje testtillfälle. Därmed finns det en risk att deltagare inte funnit lunchen tillräckligt god för att kunna äta sig lagom mätta eller möjligtvis inte varit tillräckligt "frestande" att äta av maten vid enstaka eller alla tillfällen. Ett sådant tillfälle kan exempelvis uppstå om en av deltagarens smakpreferenser inte överensstämmer med den givna måltiden eller kryddningen. Studieförfattarna har försökt kompensera detta genom att respektive studie har baserat ad libitum lunchen på den generellt omtyckta matkulturen i landet.

Det är även nämnvärt att det är individens energiintag på sikt som påverkar kroppsvikten. Trots att en individ intar mer energi än energiförbrukningen under enstaka dagar kommer individens kroppsvikt inte öka. Dock sker en viktökning om energiintaget överskrider energiförbrukning över en längre tid. I den tidigare nämnda studien (18) undersöktes hur dagligt steviaintag sett under en 12 veckors period påverkade energiintag och aptiten. Här såg forskare att energiintaget minskade signifikant hos de som intog stevia under 12 veckor i jämförelse med kontrollgruppen som enbart observerades. Kroppsvikten minskade i genomsnitt med - 0,14 kg medan kontrollgruppen ökade i vikt med + 0,56 kg. Aptiten skiljde sig åt signifikant. Kontrollgruppen hade ett ökat sug efter salt mat, medan det i steviagruppen noterades ett sug efter söt mat, dock inte tillräckligt starkt för att anses vara signifikant. Det går att diskutera om det enbart är stevias förtjänst till minskad vikt och reducerat energiintag eller om individerna gjort medvetna kostval under interventionen.

Den här översiktartikeln granskade enbart hur stevia kortsiktigt påverkar aptit och energiintag, vilket gör att resultatet ej är överförbart på ett långsiktig steviaintag. Dessutom är aptit och energiintag två effektmått som båda har begränsningar eftersom de kan variera mellan individer och över olika dagar. Precisionen i mätningen av energiintag är svår och varierande beroende på vem som utför bedömningen. Aptit som är ett subjektivt mått är osäkert då deltagarna uppfattar VAS-skalan individuellt vilket gör att resultaten är svåra att sammanfatta i en generell slutsats.

Hållbarhetsperspektiv

Ur en hållbarhetssynpunkt kan dryck sötad med sötningsmedel vara onödig då det leder till en ökad konsumtion av plast, en större energiåtgång och ökar användning av förbrukningsmaterial. Sötningsmedel är inte en essentiell tillsats för människan och är därmed inget vi behöver för att överleva.

Däremot visar en tidigare nämnd studie på att konsumtion av stevia potentiellt kan leda viktminskning och viktstabilitet på sikt (18). Spekulativt kan intag av stevia långsiktigt påverka sjukvården och människors hållbarhetsperspektiv till det positiva genom att förhindra ökad utveckling av det metabola syndromet, som ofta följer med en hög kroppsvikt. De undertecknade författarna syftar till ekonomiska besparingar, men även hälsomässiga vinster som gemensamt förbättrar samhället. Relaterat till att stevia är 300 gånger sötare än sackaros behövs en mindre mängd av stevia jämfört med sackaros för att tillfredsställa konsumenternas sötsug. Detta bidrar till en minskad energiåtgång genom att en mindre mängd stevia behöver produceras jämfört med sackaros (17).

Stevia har länge använts som ett alternativ till socker i Paraguay, Latin Amerika och i stora delar av Asien. Stevia kan odlas på ett hållbart sätt där användningen av resurser är mindre än vid alternativa sötningsmedel och socker. Stevia kan även odlas ekologiskt vilket minskar risken för negativ inverkan på den närliggande biologiska mångfalden. När steviaodling jämfördes med sockerodling i form av sockerrör sågs en 64% minskning i koldioxidavtryck och jämfört med sockerbetor sågs en minskning på hela 82% CO₂. Vattenåtgången visades vara 92% lägre än vid odling av sockerbetor och 95% lägre än vid odling av sockerrör. På sikt kan stevia vara ett gynnsamt alternativ till socker för att minska koldioxidutsläppet(17).

Resultatdiskussion

I båda studierna intogs rimliga mängder söttad dryck, med 330 ml respektive 500 ml per intervention. Skillnaden i mängden vätska mellan studierna kan ha påverkat den minimala skillnaden i det primära effektmåttet energiintag, då vätska kan ge en viss mättnad. Enligt Elisabeth A. Bell et. al styrker att volymen på drycken spelar störst roll för att uppnå mättnadskänsla i jämförelse med energiinnehållet(25). Energiintaget skilde sig inte markant mellan de två studierna, däremot är det nämnvärt att beräkningarna baserades på en förbestämd ad libitum lunch, vilket kan ha resulterat i att deltagarna åt mer eller mindre än vanligt. Dessutom bestod lunchen av olika livsmedel i vardera studie. Detta kan ha resulterat i varierande innehåll av kolhydrater, fett, fiber och protein vilket kan haft en inverkan på energiintag, mättnadskänsla och aptiten. Dock beskriver författarna i respektive studie att deras lunch bestod av alla makronutrientier.

Relaterat till aptit använder SL Tey et al (21) en referensmängd på 65 gram sackaros medan Nikoleta S stanmatakis et al(20) använder 40 gram sackaros. Därefter matchades mängden sötningsmedel i de övriga dryckerna utefter referensen. Alla drycker är därav lika söta. Enligt författarna till SL Tey et al (21) är 65 gram sackaros en vanligt förekommande mängd som används i drycker på marknaden. Skillnaden i sackaromängd och skillnaden i steviamängd mellan studierna kan vara en bidragande faktor till den ökade aptikänslan som noterades 30–60 minuter efter intag av stevia i SL Tey et al (21) jämfört med Nikoleta S stanmatakis et al(20).

För att ytterligare förstå hur energiintag och aptit påverkas av sackarosintag i dryckesform studerades en studie skriven av D.V Ranawana et al. Studien granskade hur intag av sackarossötade studiedrycker jämfört med drycker innehållande sötningsmedel påverkade normalviktiga unga kvinnor och mäns energiintag vid en ad libitum lunch. Studiedryckerna innehöll vardera 150 kalorier från sackaros medan kontroldrycken var söttad med det kalorifria sötningsmedlet aspartam. Studiedeltagarna fick alla ta del av en randomiserat tilldelad dryck därefter fick de tillgång till en ad libitum lunch buffe av stor variation. Slutsatsen var att kvinnorna hade en tendens att inta mer energi efter att de intagit de sackarossötade dryckerna jämfört med aspartamdrycken. Männerna påvisade inte någon

skillnad i energiintag vid ad libitum lunch oavsett aspartam- eller sackarossötad dryck. Relaterat till detta studieresultat kan diskussion föras angående hur resultatet från SL Tey et al (21) hade sett ut om de inkluderat kvinnor. Kanske hade energiintaget blivit signifikant lägre med stevia jämfört med sackarossötad dryck(26).

Mänskliga rättigheter och etiska perspektiv

FN beskriver att mänskliga rättigheter är universellt och är något som berör varje individ oavsett ursprungsland, sammanhang och kultur. Sammanfattningsvis beskriver mänskliga rättigheter att alla individer är av lika värde oavsett kön, nationalitet, färg, religion, språk osv. Alla människor har lika stor rätt till ett värdigt liv vilket innebär rätten till ett jobb, utbildning, tillgång till mat, frihet och en god hälsa (27). De undertecknade författarna anser att det är en rättighet för människor att kunna äta bra och hälsosam mat som ger god näring. Socker bidrar som tidigare nämnts delvis till utvecklingen av det obesa samhället, och det är viktigt att alla människor kan ta del av kunskapen om detta och därefter kunna göra hälsosamma matval. Kunskap bidrar därigenom till att minska risken för att utveckla sjukdomstillstånd som är relaterade till ohälsosamma matvanor.

Slutsatser

Slutsatsen från GRADE- sammanvägningen visade att de kombinerade studieresultaten blev av låg (++) tillförlitlighet. De utvalda studierna har ej påvisat någon skillnad i kortsiktigt energiintag eller självupplevd aptit vid intag av steviasötad dryck i jämförelse med sackarossötad dryck vid en ad libitum lunch. Däremot noterade den ena studien en signifikant ökad aptit vid steviaintag innan lunchen. Efter lunchen påvisades inga skillnader gällande aptitkänslor i steviagrupper jämfört med sackarosinterventionen i någon av studierna. Utökad forskning behövs för att undersöka hur steviaintag under längre perioder påverkar energiintag och aptit. Detta behövs för att slutligen kunna fastställa att de påvisade resultaten är godtagbara och överförbara på kort sikt likväl lång sikt.

Referenser

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24.
2. Folkhälsans utveckling - Årsrapport 2021 Folkhälsomyndigheten 2021. Report No.: 21014.
3. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66.
4. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World health organization (WHO); 2021.
5. Mat vid fetma Statens beredskap för medicinsk utvärdering (SBU); 2013.
6. Rolls BJ. Plenary Lecture 1: Dietary strategies for the prevention and treatment of obesity. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(1):70-9.
7. De svenska kostråden- Hitta ditt sätt- Att äta grönnare, lagom mycket och röra på dig Livsmedelsverket; Januari 2017.
8. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007;8(1):21-34.
9. et.al BAP. Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects. *European Journal of clinical Nutrition* 2014;58.
10. Parker BA, Sturm K, MacIntosh CG, Feinle C, Horowitz M, Chapman IM. Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):212-8.
11. Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2465-75.
12. Guidelines: Sugars intake för adults and children World health organization WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 04-03-2015.
13. Sigala DM, Widaman AM, Hieronimus B, Nunez MV, Lee V, Benyam Y, et al. Effects of Consuming Sugar-Sweetened Beverages for 2 Weeks on 24-h Circulating Leptin Profiles, Ad Libitum Food Intake and Body Weight in Young Adults. *Nutrients*. 2020;12(12).
14. Gunnerud U. Tillsatser i livsmedel- fakta och aktuellt kunskapsläge avseende omdiskuterad hälsoaspekter. 2015 November 2015.
15. Sötningemedel Livsmedelsverket,2021 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/tillsatser-e-nummer/sotningsmedel>].
16. Nordic nutrition recommendations 2012. Norden Nordic co-operation; 2012.
17. Ashwell M. Stevia, Nature's Zero- Calorie Sustainable sweetener: A new player in the fight against obesity *Nutrition today* 2020.
18. Stamataki NS, Crooks B, Ahmed A, McLaughlin JT. Effects of the Daily Consumption of Stevia on Glucose Homeostasis, Body Weight, and Energy Intake: A Randomised Open-Label 12-Week Trial in Healthy Adults. *Nutrients*. 2020;12(10).
19. Svensk MeSH Karolinska institutetu.å [Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>].
20. Stamataki NS, Scott C, Elliott R, McKie S, Bosscher D, McLaughlin JT. Stevia Beverage Consumption prior to Lunch Reduces Appetite and Total Energy Intake without Affecting Glycemia or Attentional Bias to Food Cues: A Double-Blind Randomized Controlled Trial in Healthy Adults. *J Nutr*. 2020;150(5):1126-34.
21. Tey SL, Salleh NB, Henry J, Forde CG. Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose-sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(3):450-7.

22. Sorrentino ZA, Smith G, Palm L, Motwani K, Butterfield J, Archer C, et al. An Erythritol-Sweetened Beverage Induces Satiety and Suppresses Ghrelin Compared to Aspartame in Healthy Non-Obese Subjects: A Pilot Study. *Cureus*. 2020;12(11):e11409.
23. Sibbald B, Roberts C. Understanding controlled trials. *Crossover trials*. *Bmj*. 1998;316(7146):1719.
24. Hoffmann V, Lanz M, Mackert J, Müller T, Tschöp M, Meissner K. Effects of Placebo Interventions on Subjective and Objective Markers of Appetite-A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2018;9:706.
25. Bell EA, Roe LS, Rolls BJ. Sensory-specific satiety is affected more by volume than by energy content of a liquid food. *Physiol Behav*. 2003;78(4-5):593-600.
26. Ranawana DV, Henry CJ. Are caloric beverages compensated for in the short-term by young adults? An investigation with particular focus on gender differences. *Appetite*. 2010;55(1):137-46.
27. Human right reports 2019. United nations Human rights United nations human rights council 2019.

Bilagor

Bilaga 1. Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökning, fri sökning	Avgränsningar	Antal Träffar	Antal utvalda träffar (dubletter)	Referenser till utvalda artiklar
1.	Pubmed	24/03	<p>((((((((sweetening agent*[Title/Abstract]) OR (sweetener*[Title/Abstract]) OR (sugar substitute*[Title/Abstract]) OR (artificial sweetener*[Title/Abstract]) OR (aspartame*[Title/Abstract]) OR (nonnutritive sweetener*[Title/Abstract]) OR (stevia[Title/Abstract]) OR (sweetening agents[MeSH Terms]))))))) AND</p> <p>(((((Artificially Sweetened Beverage*[Title/Abstract]) OR (Carbonated Beverage*[Title/Abstract]) OR (Diet Drink*[Title/Abstract]) OR (Diet Beverage*[Title/Abstract]) OR (Diet Soda*[Title/Abstract]) OR (beverages[MeSH Terms] OR (beverages [Title/abstract]))))))) AND</p> <p>((((((((Appetite*[Title/Abstract]) OR (appetite regulation*[Title/Abstract]) OR (satiation[Title/Abstract]) OR (Craving*[Title/Abstract]) OR (Appetite Regulation*[Title/Abstract]) OR (Intake Regulation*[Title/Abstract]) OR (Food Intake Regulation*[Title/Abstract]) OR (Appetite Alteration*[Title/Abstract]) OR (Increased Appetite[Title/Abstract]) OR (Increased Craving*[Title/Abstract]) OR (Satiety[Title/Abstract]) OR (Energy Intake*[Title/Abstract]) OR (appetite regulation[MeSH Terms]) OR (appetite[MeSH Terms]))))))) OR (satiation[MeSH Terms])))) OR (energy compensation*[Title/Abstract]) AND</p> <p>((random* OR blind*))</p>		151	3	<p>Nikoleta S stamataki, et al.(27)</p> <p>SL Tey, et al.(28)</p> <p>Nikoleta s. stamataki (3)*</p>
1.	Scopus	25/03	<p>TITLE-ABS-KEY ("sweetening agent*" OR sweetener* OR "sugar substitute*" OR "artificial sweetener*" OR aspartame OR "nonnutritive sweetener*" OR stevia OR "sweetening agents" AND</p> <p>"Artificially Sweetened Beverage*" OR "Carbonated Beverage*" OR "Diet Drink*" OR "Diet Beverage*" OR "Diet Soda*" OR beverages AND</p> <p>appetite* OR "appetite regulation*" OR satiation OR craving* OR "Appetite Regulation*" OR "Intake Regulation*" OR "Food intake Regulation*" OR "Appetite Alteration*" OR "Increased Appetite" OR "Increased Craving*" OR satiety OR "Energy Intake*" OR "appetite regulation" OR appetite OR satiation OR "energy compensation*" AND</p> <p>(random* OR blind*)</p>		118	1 (1)	SL Tey, et al.(28)
Totalt antal studier					269	3	

*Hittades genom snowballing
Dubletter redovisas i parentes