

Vraag

Verhogen stevia en neotaam in koekjes de eetlust?

Studie

Gibbons C, et al. Acute and two-week effects of neotame, stevia rebaudioside M and sucrose-sweetened biscuits on postprandial appetite and endocrine response in adults with overweight/obesity-a randomised crossover trial from the SWEET consortium. *EBioMedicine*. 2024 Mar 25:105005.

Antwoord

Wat is de aanleiding en hoofdvraag van de onderzoekers?

Een hoge consumptie van suiker is schadelijk voor de gezondheid. Het is bijvoorbeeld geassocieerd met een verhoogd risico op obesitas, diabetes type 2 en hart- en vaatziekten [1, 2]. Een verklaring hiervoor is dat voedingsmiddelen met toegevoegde suikers lekker smaken, wat leidt tot overconsumptie (van suiker/calorieën), gewichtstoename en de daarmee samenhangende gezondheidsrisico's. Een advies kan zijn om voedingsmiddelen waar suiker aan is toegevoegd te vervangen door voedingsmiddelen waar zoetstoffen aan zijn toegevoegd. Het gaat dan met name om het vervangen van suikerhoudende drank door light drank [3]. Het weglaten van suiker zonder het door iets anders zoets te vervangen, is geen oplossing. Voedingsmiddelen smaken dan minder lekker en men gaat op den duur verlangen naar de zoete smaak en daarnaar handelen [4].

Zoetstoffen zouden dan een oplossing kunnen zijn. Studies laten namelijk zien dat het vervangen van suiker door zoetstof tot een lagere calorie-inname leidt [5]. En er is sterk bewijs dat het vervangen van suikerhoudende drank door light drank tot gewichtsverlies leidt [3], zonder een effect op eetlustregulerende hormonen (GIP, GLP-1, ghreline, PYY*) [6].

Veruit het meeste onderzoek naar het effect van zoetstoffen op de eetlust is met dranken gedaan. En vaak hadden de deelnemers geen overgewicht of obesitas. Dat was aanleiding voor onderzoekers om vanuit het Europese SWEET-project (**zie kader**) een studie op te zetten naar het effect van zoetstoffen op de eetlust in vaste voedingsmiddelen (koekjes) bij deelnemers met overgewicht en obesitas [7].

Wat is het SWEET-project?

Het SWEET-project was een door de Europese Commissie gefinancierd project waar tien Europese landen aan meededen, inclusief Nederland. Het multidisciplinaire project duurde vijf jaar en werd door een consortium van 29 partners uit de wetenschap, industrie en consumentensector ondersteund [8]. Voor Nederland waren dat de Wageningen Universiteit, de Maastricht Universiteit en Blonk, expert in voedselduurzaamheid. De financiering liep tot 31 maart 2024 waardoor het project inmiddels gestopt is. Het doel was om bewijs te verzamelen en te beoordelen over de voor- en nadelen van het overschakelen van suiker naar zoetstoffen in de context van de publieke gezondheid (obesitas), veiligheid en duurzaamheid. Daarvoor werden interventiestudies en observationele studies uitgevoerd en samenvattingen van de wetenschappelijke literatuur gemaakt. Dat heeft tot verschillende wetenschappelijke publicaties geleid, waaronder deze [9].

Het SWEET-project ontving financiering van het onderzoeks- en innovatieprogramma 'Horizon 2020' van de Europese Unie onder subsidieovereenkomst nr. 774293 [10].

* *GIP: gastric inhibitory peptide, GLP-1: glucagon-like peptide-1, PYY: peptide tyrosine tyrosine*

Welke onderzoeksmethode is gebruikt? Hoe hebben ze het onderzoek ingestoken?

De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van een gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudie met crossover-design. Die vond op twee locaties plaats. Eén op de universiteit in Leeds in het Verenigd Koninkrijk en één op het onderzoekscentrum (CRNH) in Rhône-Alpes in Frankrijk. Er deden 53 mannen en vrouwen (18-60 jaar) met overgewicht/obesitas (BMI 25–35 kg/m²) aan mee. Die volgden allemaal drie verschillende interventies van twee weken. In iedere interventie aten ze dagelijks drie verschillende soorten koekjes met fruitvulling (**zie foto einde artikel**). Ze smaakten hetzelfde en zagen hetzelfde eruit, maar bevatten verschillende zoetstoffen (**zie kader ‘Wat zijn stevia en neotaam’**):

1. Koekjes gezoet met steviolglycoside M (stevia) (326 kcal per drie koekjes)
2. Koekjes gezoet met neotaam (326 kcal per drie koekjes)
3. Koekjes gezoet met gewone suiker (360 kcal per drie koekjes)

Tussen de verschillende interventies zat een wash-out-periode van 2-3 weken, waarbij ze geen van de koekjes van het onderzoek aten. Er werd dan gevraagd om de koekjes te vervangen door andere zoete voedingsmiddelen die ze normaal aten en die een vergelijkbare calorische waarde hadden. Voor iedere deelnemer duurde de studie dus minimaal 70 dagen.

Eerste en laatste dag op de onderzoekslocatie

De eerste en laatste dag van iedere interventie van twee weken vonden plaats op de onderzoekslocatie. Daar werden de metingen gedaan. De deelnemers werd gevraagd om de dag ervoor eenzelfde avondmaaltijd te eten en vervolgens minimaal 12 uur te vasten totdat ze op de onderzoekslocatie waren.

Op de onderzoekslocatie werd er bloed afgenomen voor glucose, insuline, ghreline, GLP-1 en PP. Er werd ook gevraagd om de mate van honger, verzadiging, verlangen om te eten, verwachte inname, trek in iets hartigs en zoets, de sensorisch-specifieke verzadiging en maag-/darmklachten aan te geven op een visueel-analoge schaal (VAS) die liep van 0-100 (**zie figuur 1**). Daarna kregen de deelnemers drie koekjes en werd er gevraagd om één hapje te nemen en om op een VAS de verzadiging en eetlust aan te geven. In de 10 minuten daarna aten ze de rest van de koekjes op, gevolgd door het beantwoorden van een serie VAS-vragen en bloedafnames. Dit gebeurde op verschillende tijdstippen nadat de koekjes waren opgegeten, tot 120 minuten (bloedafname) en 180 minuten (VAS-vragen) na de eerste hap.



Figuur 1: Voorbeeld van een willekeurige visueel-analoge schaal (VAS).

Uitkomsten

De primaire uitkomst, waar de onderzoekers het meest geïnteresseerd in waren, was het verschil in de eetlustscore na 180 minuten. De eetlustscore was een samengestelde uitkomst, berekend met een formule gebaseerd op honger-, verzadigings-, verlangings- en verwachtingsuitkomsten. De secundaire uitkomsten waren andere subjectieve eetgevoelens (trek in hartig en zoet, opgeblazen gevoel), voedselvoorkeuren voor zoet en vet eten en de reacties op het glucosemetabolisme en eetlustgerelateerde hormonen (glucose, insuline, ghreline, GLP-1 en PP) van dag 1 vergeleken met dag 14.

Wat zijn stevia en neotaam?

Stevia (E960)

Stevia is een plant (*Stevia rebaudiana* Bertoni) waarvan de bladeren een zoete smaak hebben. Die zoete smaak komt van de steviolglycosiden die erin zitten. Wanneer het over stevia als zoetstof gaat, gaat het om de steviolglycosiden die uit de bladeren geïsoleerd zijn. Steviolglycosiden leveren nauwelijks tot geen calorieën en de zoetkracht is 100 tot 300 keer sterker dan die van suiker. Ze kunnen goed tegen verhitting waardoor ze ook in gebakken producten gebruikt kunnen worden. De 'Aanvaardbare Dagelijkse Inname' (ADI) is vastgesteld op 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag [11, 12]. Er zijn drie groepen van steviolglycosiden, afhankelijk van het productieproces.

1. Steviolglycosiden uit Stevia (E960a)

Dit zijn steviolglycosiden die met behulp van water uit het steviablاد zijn geëxtraheerd waarna herkristallisatie heeft plaatsgevonden. Hieronder vallen stevioside, dulcoside A en rebaudioside A t/m F. Deze steviolglycosiden zijn in 2011 als zoetstof toegelaten in Europa, na een positieve beoordeling van de 'European Food and Safety Authority' (EFSA) en hebben het E-nummer E960a gekregen [11, 12]. De zoetkracht is 200-300 keer sterker dan die van suiker en ze leveren geen calorieën.

2. Enzymatisch geproduceerde steviolglycosiden (E960c)

Dit zijn steviolglycosiden die via enzymmodificatie van steviolglycosiden zijn geproduceerd. Hieronder vallen rebaudiosides M, D en AM. Deze steviolglycosiden zijn in 2021 als zoetstof toegelaten in Europa, na een positieve beoordeling van de EFSA en hebben het E-nummer E960c gekregen [13, 14]. **In deze studie is rebaudiosides M gebruikt.** Rebaudiosides M komt maar erg weinig voor in het steviablاد (<1%), maar heeft een smaakprofiel dat meer op dat van suiker lijkt dan andere steviolglycosiden [14]. De zoetkracht is 200-300 keer sterker dan die van suiker en ze leveren geen calorieën.

3. Geglucosyleerde steviolglycosiden (E960d)

Dit is een mengsel van steviolglycosiden (5-15%) met steviolglycosiden waar glucose-moleculen aan gebonden zijn (80-92%). Dit mengsel ontstaat door steviolglycosiden uit het steviablاد samen met zetmeel te behandelen met een enzym. De glucose-moleculen van het zetmeel worden zo naar de steviolglycosiden overgebracht. Een deel van de steviolglycosiden is dan 'geglucosyleerd'. Deze steviolglycosiden zijn in 2023 als zoetstof toegelaten in Europa, na een positieve beoordeling van de EFSA en hebben het E-nummer E960d gekregen [15, 16]. De zoetkracht is 100-200 keer sterker als die van suiker. Door de glucose-moleculen levert dit mengsel calorieën, maar de hoeveelheid is verwaarloosbaar. Grootgebruikers van stevia krijgen dan naar schatting 1,2 gram glucose binnen, wat neerkomt op 4,8 kcal [15].

Neotaam (E961)

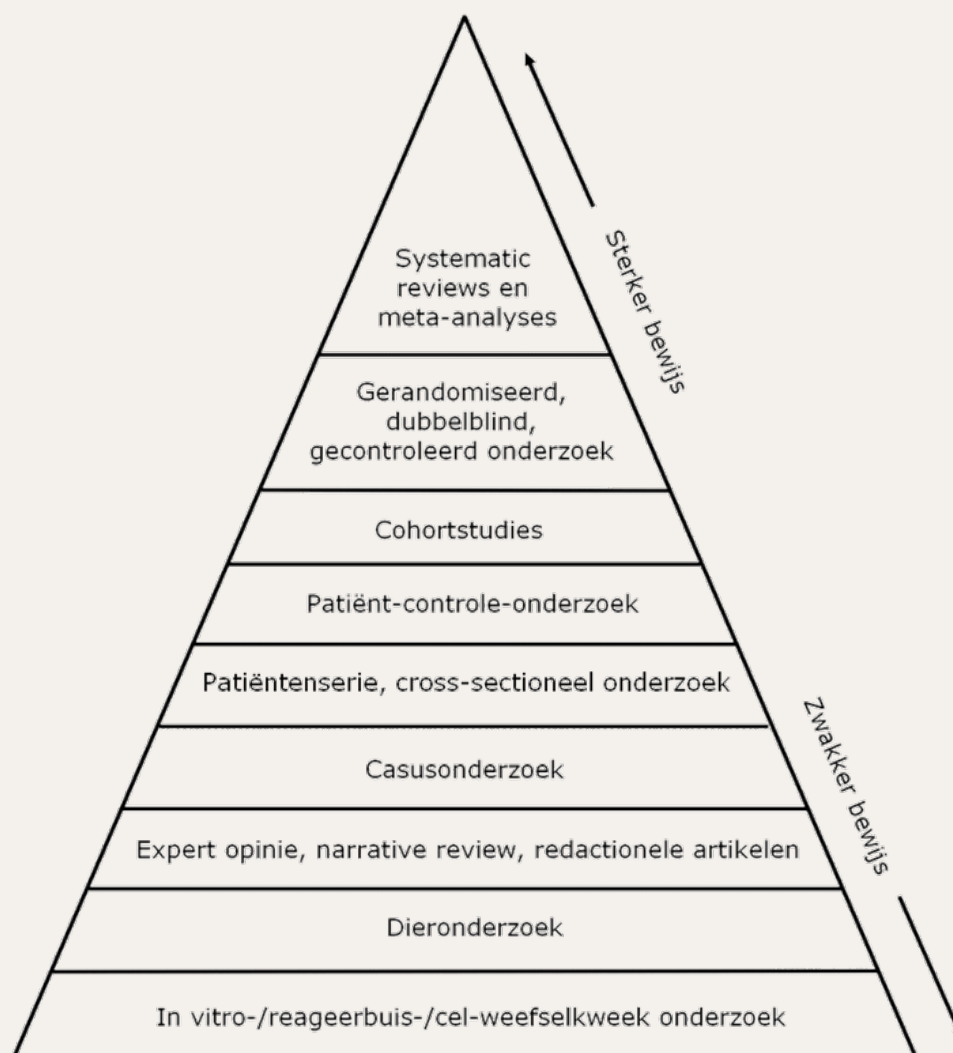
Neotaam is een zoetstof die is afgeleid van aspartaam en een zoetkracht heeft die 7.000 tot 13.000 sterker is dan die van suiker, afhankelijk van de toepassing. Het bevat ongeveer 3 kcal per gram [17], maar omdat je er door de hoge zoetkracht zo weinig van nodig hebt is de calorische waarde verwaarloosbaar. In 2011 is neotaam als zoetstof toegelaten in Europa na een positieve beoordeling van de EFSA [18, 19]. Het heeft toen het E-nummer E961 gekregen. Het heeft een smaak die sterk lijkt op die van suiker, zonder bittere of metaalachtige nasmaak. Het kan beter tegen verhitting dan aspartaam waardoor het ook in gebakken producten gebruikt kan worden. De ADI van neotaam is vastgesteld op 2 mg/kg lichaamsgewicht per dag [18].

Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?

De onderzoekers hebben gekozen voor een gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudie met crossover-design. Dat betekent:

- o dat de deelnemers willekeurig de interventies kregen toegewezen (gerandomiseerd). Wel werd ervoor gezorgd dat de leeftijden en verhouding man/vrouw vergelijkbaar was om te voorkomen dat eventuele verschillen daardoor verklaard zouden kunnen worden, in plaats van door de zoetstoffen.
- o dat zowel de deelnemers als de onderzoekers niet wisten wie wanneer welke interventie kreeg (dubbelblind). Dit zou anders (bewust of onbewust) de beantwoording van de VAS-vragen hebben kunnen beïnvloeden.
- o dat het niet zo was dat de deelnemers in drie groepen werden verdeeld, waarbij elke groep een andere interventie volgde (parallel-design). In deze studie volgde iedere deelnemer na elkaar en in willekeurige volgorde alle interventies, met een wash-out-periode van 2-3 weken (crossover-design).

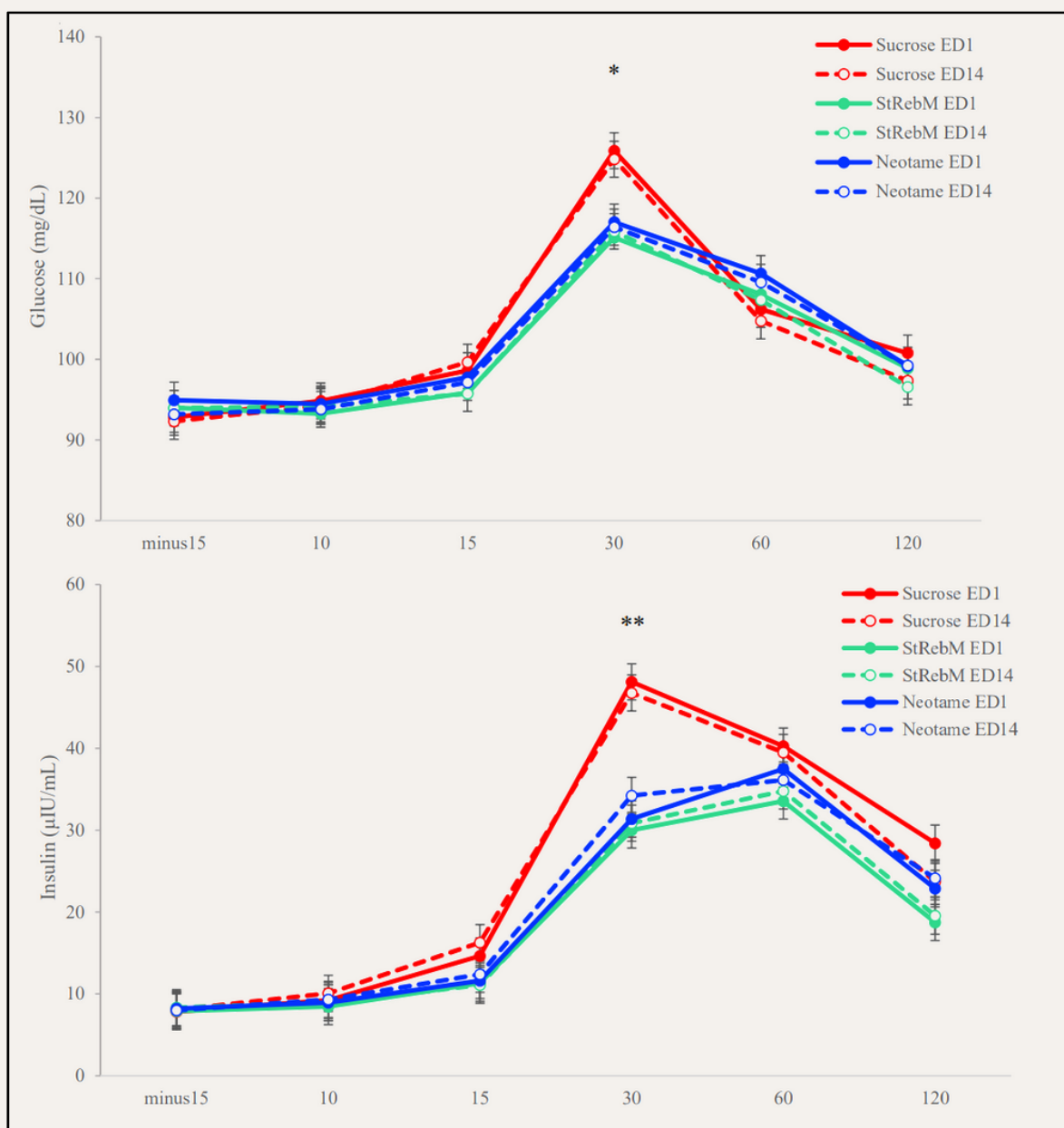
Het gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde onderzoek (RCT) wordt gezien als de 'gouden standaard' wat betreft onderzoeksmethode (zie figuur 1). Omdat alleen de interventies (de zoetstoffen) anders waren kan een oorzakelijk verband worden aangetoond. Dit in tegenstelling tot observationeel onderzoek dat alleen associaties kan laten zien. Alleen een overzicht van verschillende, vergelijkbare RCT's bij elkaar heeft een hogere bewijskracht, zoals systematic reviews en meta-analyses.



Figuur 2: Piramide van bewijslast.

Welke resultaten zijn er gevonden?

- Er waren geen verschillen in eetlustscore (primaire uitkomst) tussen de verschillende soorten koekjes (zie figuur 3).
- Er waren geen verschillen in trek in hartig en zoet tussen de verschillende soorten koekjes.
- Er waren geen verschillen in ghreline, GLP-1 en PP tussen de verschillende soorten koekjes.
- Na het eten van de koekjes met stevia was de glucosespiegel lager dan na het eten van de koekjes met suiker.
- Na het eten van koekjes met stevia en neotame was de insulinespiegel lager dan na het eten van de koekjes met suiker.
- De deelnemers rapporteerden meer maagdarmlachten na het eten van de koekjes met neotame (n=454) en stevia (n=392) dan na het eten van koekjes met suiker (n=165). Het ging dan met name om winderigheid en een opgeblazen gevoel.



Figuur 3: Overzicht van het verloop van de glucosespiegels (boven) en insulinespiegels (onder) van de verschillende koekjes. Zowel van dag 1 (ED1: ononderbroken lijn) als van dag 14 (ED14: stippellijn). Sucrose = tafelsuiker, StRebM = stevia, neotame = neotame, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

De onderzoekers concluderen dat er geen verschil is gevonden in eetlust of verzadigingshormonen tussen neotaam, stevia en suiker verwerkt in een koekje. Wel was de glucose- en insulineractie lager na consumptie van de koekjes met neotaam en stevia. Dit zou mogelijk voordelig zijn voor mensen die op hun bloedglucosespiegel moeten letten, bijvoorbeeld mensen die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van diabetes type 2.

Wat zijn de sterke punten van de studie?

- Het is een gerandomiseerde, dubbelblinde, interventiestudie met een relatief groot aantal deelnemers. Dit soort studies heeft een hoge bewijskracht.
- Er is gebruik gemaakt van een crossover-design. Daarin wordt automatisch gecorrigeerd voor verschillen tussen de deelnemers omdat alle deelnemers alle interventies volgen. Er wordt dan gekeken naar verschillen op individueel niveau en niet tussen groepen zoals bij een parallel-design.
- Er is gekeken naar vaste voedingsmiddelen bij deelnemers met overgewicht of obesitas. Daar is nog maar weinig onderzoek naar gedaan.
- Er is zowel naar acute effecten gekeken (1 dag), als na herhaaldelijk dagelijks gebruik (14 dagen).
- Er is zowel naar de subjectieve eetlust gekeken als naar objectieve, eetlustgerelateerde hormonen.
- De studie was vooraf geregistreerd (NCT04633681). Daarin waren het protocol en de primaire en secundaire uitkomsten beschreven. Tijdens en na de studie is daar niets aan veranderd. Dit heeft voorkomen dat achteraf alleen uitkomsten zijn gepubliceerd die 'toevallig' significant waren.

Wat zijn de zwakke punten van de studie?

- De gebruikte zoetstoffen hebben niet dezelfde eigenschappen als die van suiker. Om de koekjes toch dezelfde smaak en structuur te laten krijgen was het nodig om ongeveer 6 gram polyolen (maltitol en sorbitol) per koekje toe te voegen. In de koekjes met suiker zat 1 gram polyolen per koekjes. Deze toevoegingen kunnen het hogere aantal maag-darmklachten verklaren.

Wat laten andere studies zien?

Deze studie is uniek als het gaat om de effecten van steviolglycoside M en neotaam op de eetlust in vaste voedingsmiddelen. In 2021 is wel een review verschenen waarin breed gekeken is naar het effect van zoetstoffen op de eetlust [20]. Daarin wordt geconcludeerd dat zoetstoffen gebruikt kunnen worden om de calorische waarde van voedingsmiddelen te verminderen zonder dat daarvoor gecompenseerd wordt door meer te gaan eten door een toegenomen eetlust. Dit kan bijdragen aan gewichtverlies.

Er is wel eerder onderzoek gedaan naar het effect van andere (of onbekende) steviavormen op de eetlust in vaste voedingsmiddelen en in een drank:

2010 (vast voedingsmiddel)

Aan een RCT met crossover-design deden 19 deelnemers (18-50 jaar) met een gezonde BMI (20,0-24,9 kg/m²) en 10 deelnemers met obesitas (30-39,9 kg/m²) mee [21]. Ze kregen 20 minuten voor de lunch en de avondmaaltijd thee met een cracker met roomkaas te eten (preload). Er waren echter drie verschillende preloads, op drie verschillende dagen. De preloads waren gezoet met stevia (290 kcal), aspartaam (290 kcal) of suiker (493 kcal). De steviavorm is onbekend. Ondanks het verschil in calorieën van de preloads werden er geen verschillen gevonden in hongergevoel (VAS) en de calorie-inname tijdens de lunch en de avondmaaltijd.

2018 (vast voedingsmiddel)

Aan een RCT met crossover-design deden 20 deelnemers (18-60 jaar) met een gezonde BMI (18,5–24,9 kg/m²) mee [22]. Ze kregen drie verschillende soorten koekjes als ontbijt (167 gram) [21]. Er waren controle-koekjes en koekjes waar stevia bladpoeder of moringapoeder (van de bladeren van de moringaboom) aan waren toegevoegd. Alle koekjes bevatte ongeveer 245 kcal/167 gram. Vervolgens is gedurende 120 minuten periodiek de eetlust nagevraagd (VAS) en is er bloed afgenomen. Het resultaat was dat na de koekjes met stevia en moringa het hongergevoel minder was dan na de controle-koekjes.

2020 (light drank)

Aan een RCT met crossover-design deden 20 deelnemers (18-40 jaar) met een gezonde BMI (18,5–24,9 kg/m²) mee [23]. Ze kregen op vijf verschillende dagen, vijf verschillende dranken te drinken:

- 330 ml water (0 kcal)
- 330 ml water met glucose (160 kcal)
- 330 ml water met suiker (160 kcal)
- 330 ml water met maltodextrine (160 kcal)
- 330 ml water met stevia (rebaudioside A) (0 kcal)

Na 30 minuten kregen de deelnemers een lunchbuffet waar ze zoveel van mochten eten totdat ze comfortabel vol zaten. Aan het begin en na 15, 30 en 60 minuten zijn er vragen gesteld over de eetlust (VAS). Het resultaat was dat de eetlust na de drank met stevia over het algemeen lager was dan na de drank met alleen water en vergelijkbaar was met de andere (suikerbevattende) dranken. De totale energie-inname (drank + lunch-buffet) was na de drank met stevia ongeveer 100 kcal lager dan na het drinken van alle andere dranken (inclusief alleen water).

Wat betekent het concreet voor het gebruik van zoetstoffen in de praktijk?

Deze studie bevestigt dat zoetstoffen (in ieder geval stevia en neotaam) gebruikt kunnen worden in vaste voedingsmiddelen om de suikerinname te verlagen. De eetlust wordt er niet door verhoogd en het heeft mogelijk gunstige effecten op de glucose- en insulinespiegel.

Opmerking

De studie is gepubliceerd in 'eBioMedicine'. Dit is een hoog aangeschreven peer reviewed, open acces (vrij toegankelijk) wetenschappelijk tijdschrift, dat onderdeel uitmaakt van de 'The Lancet-groep'.

Afbeelding van de koekjes



Referenties

1. Huang Y, Chen Z, Chen B, Li J, Yuan X, Li J, Wang W, Dai T, Chen H, Wang Y, Wang R, Wang P, Guo J, Dong Q, Liu C, Wei Q, Cao D, Liu L. Dietary sugar consumption and health: umbrella review. *BMJ*. 2023 Apr 5;381:e071609.
2. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, Aune D, Schwingshackl L, Schlesinger S. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ*. 2019 Jul 3;366:l2368.
3. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, Lee JJ, Noronha JC, Comelli EM, Blanco Mejia S, Ahmed A, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, Agarwal A, Jeppesen PB, Rahelic D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e222092.
4. Anguah KO, Syed-Abdul MM, Hu Q, et al. Changes in food cravings and eating behavior after a dietary carbohydrate restriction intervention trial. *Nutrients*. 2019;12(1):52.
5. Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Mar;45(3):464-478.
6. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, Kendall CWC, Sievenpiper JL. The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Feb 20;15(4):1050.
7. Gibbons C, Beaulieu K, Almiron-Roig E et al. Acute and two-week effects of neotame, stevia rebaudioside M and sucrose-sweetened biscuits on postprandial appetite and endocrine response in adults with overweight/obesity-a randomised crossover trial from the SWEET consortium. *EBioMedicine*. 2024 Mar 25:105005.
8. <https://sweetproject.eu/> Geraadpleegd: 12-04-2024
9. <https://sweetproject.eu/sweet-project-publications/> Geraadpleegd: 12-04-2014
10. <https://cordis.europa.eu/project/id/774293> Geraadpleegd: 12-04-2024
11. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources (ANS); Scientific Opinion on safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 2010;8(4):1537. [85 pp.].
12. Publicatieblad van de Europese Unie. Verordening (EU) Nr. 1129/2011 van de Commissie van 11 november 2011 tot wijziging van bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad door opstelling van een EU-lijst van levensmiddelenadditieven.
13. EFSA FAF Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), Younes M, Aquilina G, Engel K-H, Fowler P, Frutos Fernandez MJ, Fürst P, Gürtler R, Gundert-Remy U, Husøy T, Mennes W, Moldeus P, Oskarsson A, Shah R, Waalkens-Berendsen I, Wölfle D, Degen G, Gott D, Leblanc J-C, Herman L, Aguilera J, Giarola A, Rincon AM and Castle L, 2019. Scientific Opinion on the safety of the proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E 960) as a food additive: Rebaudioside M produced via enzyme-catalysed bioconversion of purified stevia leaf extract. *EFSA Journal* 2019;17(10):5867, 19 pp.
14. Publicatieblad van de Europese Unie. Verordening (EU) 2022/1922 van de Commissie van 10 oktober 2022 tot wijziging van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 231/2012 tot vaststelling van de specificaties van de in de bijlagen II en III bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad opgenomen levensmiddelenadditieven wat betreft de specificaties van rebaudioside M, D en AM geproduceerd via enzymatische omzetting van gezuiverde extracten van steviabladeren en de specificaties van rebaudioside M geproduceerd via enzymmodificatie van steviolglycosiden uit Stevia (E 960c(i)).
15. EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Younes M, Aquilina G, Engel K-H, Fowler PJ, Frutos Fernandez MJ, Fürst P, Gürtler R, Gundert-Remy U, Husøy T, Manco M, Mennes W, Moldeus P, Passamonti S, Shah R, Waalkens-Berendsen I, Wölfle D, Wright M, Barat JM, Degen G, Herman L, Leblanc J-C, Aguilera J, Giarola A, Rincon AM, Smeraldi C, Vianello G and Castle L, 2022. Scientific Opinion on the safety evaluation of glucosylated steviol glycosides as a food additive in different food categories. *EFSA Journal* 2022;20(2):7066, 22 pp.

16. Publicatieblad van de Europese Unie. Verordening (EU) 2023/447 van de Commissie van 1 maart 2023 tot wijziging van bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad en van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie wat het gebruik van geïsoëlerde steviolglycosiden als zoetstof betreft.
17. Nofreà C, Tinti JM. Neotame: discovery, properties, utility. *Food Chemistry* 69 (2000) 245-257.
18. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from European Commission on Neotame as a sweetener and flavour enhancer. *The EFSA Journal* (2007) 581, 1-43.
19. Publicatieblad van de Europese Unie. Verordening (EU) Nr. 1131/2011 van de Commissie van 11 november 2011 tot wijziging van bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad wat betreft steviolglycosiden.
20. O'Connor D , Pang M , Castelnovo G , Finlayson G , Blaak E , Gibbons C , Navas-Carretero S , Almiron-Roig E , Harrold J , Raben A , Martinez JA . A rational review on the effects of sweeteners and sweetness enhancers on appetite, food reward and metabolic/adiposity outcomes in adults. *Food Funct.* 2021 Jan 21;12(2):442-465.
21. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, Williamson DA. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite.* 2010 Aug;55(1):37-43.
22. Ahmad J, Khan I, Johnson SK, Alam I, Din ZU. Effect of Incorporating Stevia and Moringa in Cookies on Postprandial Glycemia, Appetite, Palatability, and Gastrointestinal Well-Being. *J Am Coll Nutr.* 2018 Feb;37(2):133-139.
23. 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 May 1;150(5):1126-1134.