

중 설

인공감미료 섭취가 비만에 미치는 영향

황주삼

길병원 가정의학과

The Effect of Artificial Sweetener Use on Obesity

Ju Sam Hwang

Department of Family Medicine, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Despite the emergence of obesity as a significant public health concern, artificial sweeteners have made their way into various food products due to the perception, that they serve as substitutes for sugar. Artificial sweeteners are used to supposedly achieve weight management and health improvement. However, their efficacy and safety remain debatable. Commonly used artificial sweeteners include aspartame, acesulfame potassium, saccharin, and sucralose. This article discusses the effects of artificial sweetener consumption on weight loss, appetite regulation, blood glucose control, and gut microbiota. Research findings, concerning the consumption of artificial sweeteners and their association with body weight, have shown inconsistencies between randomized controlled trials and cohort studies. Studies, comparing artificial sweeteners to sugar, have reported no significant differences in satiety. Although artificial sweeteners have no calories, they can affect blood sugar levels through the cephalic phase insulin response. A recent study suggested that artificial sweeteners influenced the occurrence of diabetes. Due to limitations in the study design, excluding diabetes-influencing factors was not feasible. The evidence showed that artificial sweeteners harbored potential health risks, necessitating further investigation. According to recent studies, the consumption of artificial sweeteners was associated with gut microbiota changes and individual blood sugar responses. It is important to note that artificial sweeteners cannot be considered safe alternatives to sugar, and further research is required.

Received September 27, 2023

Revised November 17, 2023

Accepted November 17, 2023

Corresponding author

Ju Sam Hwang

Department of Family Medicine,
Gachon University Gil Medical Center, 24
Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu,
Incheon 21565, Korea

Tel: +82-32-460-3472

E-mail: three501@naver.com

Keywords: Artificial sweeteners, Non-nutritive sweeteners, Sweet taste, Obesity, Body weight

서 론

지난 약 50년 동안 비만의 유병률은 전 세계적으로 증가하여 팬데믹 수준에 도달했다.^{1,2} 비만은 2형당뇨병, 지방간, 고혈압, 심근경색, 뇌졸중, 수면무호흡, 여러 가지 암 등의 질병 발생 위험을 크게 증가시키기 때문에 삶의 질을 저하시키는 중요한 보건 문제로 대두되었다.¹ 비만의 주요 원인 중 하나는 과도한 칼로리 섭취와 식욕 조절의 어려움이다.³ 이러한 맥락 속에서 인공감미료의 등장은 설탕 대체물이라는 인식

가운데 다양한 식품 속에 널리 사용되고 있다.⁴

인공감미료는 체중 관리와 건강 개선을 위한 도구로 사용되고 있지만, 그 효과와 안전성에 대한 연구는 여전히 논란의 여지가 있다.⁵ 2023년 5월 세계보건기구(The World Health Organization, WHO)는 무설탕 감미료(non-sugar sweeteners, NSS)에 대한 새로운 권고안을 발표했는데 핵심 내용은 다음과 같았다.⁶ 무설탕 감미료를 장기간 섭취할 경우 체지방 감소에는 효과가 없었고 지속적인 섭취는 2형당뇨병과 심혈관 질환으로 인한 사망 위험이 증가할 가능성이 있다고 보고되

었다.⁶ 하지만 인공감미료와 질병 사이의 관련성은 연구 집단의 특성과 복잡한 인공감미료 사용 패턴에 의해 혼동될 수 있으므로 해석이 제한적일 수 있다고 언급하였다.⁶ 2023년 7월 대한당뇨병학회에서 발표한 비영양감미료(non-nutritive sweeteners, NNS) 사용에 대한 학회 의견서에서는 비영양감미료의 혈당 개선 및 체중감량에 대한 효과는 근거가 부족하지만 당뇨병환자에서 첨가당을 점차 줄여 나가기 위한 목적으로 단기간 제한적으로 고려해 볼 수 있다고 언급하였다.⁷

이에 본 종설에서는 인공감미료의 정의, 종류, 특징, 그리고 인공감미료 섭취와 비만에 대한 과거 연구들을 살펴보고 인공감미료의 역할과 가능성에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

1. 인공감미료의 정의, 종류 및 특징

먼저 인공감미료와 관련된 용어부터 정리하고자 한다. 세계보건기구에서 언급한 무설탕감미료는 천연감미료(natural sweeteners) 및 인공감미료(artificial sweeteners) 포함하는 더 넓은 범주에 속한다. 이 용어는 주로 설탕을 대체하고 단맛을 부여하는 감미료를 가리킨다. 이와 비슷한 개념으로 사용되는 비영양감미료는 칼로리나 영양소를 거의 포함하지 않는 감미료를 일컫는 용어로, 스테비아와 같이 천연 식물

에서 유래된 물질도 있지만 대부분은 합성된 것이므로 인공감미료와 서로 바뀌서 사용되기도 한다(Table 1).^{6,8}

미국식품의약국에서 승인한 비영양감미료는 인공감미료에 해당하는 아스파탐(aspartame), 아세설팜칼륨(acesulfame-K), 수크랄로스(sucralose), 사카린(saccharin), 네오탐(neotame), 아드반탐(advantame)과 천연감미료에 속하는 스테비아(steviol glucosides), 나한과(Luo han guo extract), 토마틴(thaumatococin)이 있다.⁹ 당알콜(sugar alcohols)과 저열량설탕(low-calorie sugars)은 비영양감미료에 포함되지 않는다. 우리나라 식품의약품안전처에서 승인한 감미료는 당알콜을 포함하여 총 22종이 있으며 아스파탐을 포함한 아세설팜칼륨, 수크랄로스, 사카린, 스테비아의 섭취허용량은 Table 2^{8,10,11}에 제시하였다. 일상 생활에서 인공감미료는 다양한 식품원에 사용되고 있다. 아스파탐은 다이어트 코카콜라, 다이어트 펩시 제품의 주된 감미료로 사용되며, 청정원의 그린스위트와 백설 화인스위트 제품을 비롯하여 캔디, 껌, 과자 등의 가공식품에도 첨가되어 있다. 아세설팜칼륨은 다이어트 음료 제품에 아스파탐과 함께 사용되며, 그 외 혼합음료에 수크랄로스와 함께 사용되기도 한다. 수크랄로스는 상품명 스피렌다(Splenda) 제품의 핵심 성분으로 아세설팜칼륨과 함께 식음료에도 사용된다. 사카린은 상품명 신화당이나 뉴슈가의 원료로 사용되고 있으며, 빵튀기, 오이피클, 어묵 등의 가공식품에도 식품첨가물로 사용된다. 스테비아는 우리나라에서 주로 소주에 사용되고 있다.

Table 1. Classification of sweeteners

무설탕감미료(non-sugar sweeteners)			
비영양감미료(non-nutritive sweeteners)		당알콜(sugar alcohol)	저열량설탕(low-calorie sugars)
인공감미료(artificial sweeteners)	천연감미료(natural sweeteners)		
아스파탐(aspartame), 아세설팜칼륨(acesulfame-K), 수크랄로스(sucralose), 사카린(saccharin), 네오탐(neotame), 아드반탐(advantame)	스테비아(steviol glucosides), 나한과(luo han guo extract), 토마틴(thaumatococin)	자일리톨(xylitol), 소르비톨(sorbitol), 에리스리톨(erythritol), 말티톨(maltitol)	알룰로스(allulose), 타가토스(tagatose)

Table 2. Non-nutritive sweeteners approved by the ministry of Food and Drug safety in Korea^{8,10,11}

Sweeteners	Sweetness compared to sucrose	ADI ^a (mg/kg body weight) (FDA)	EDI ^b (% of ADI)	EDI ^c (% of ADI)	EDI ^d (% of ADI)
Aspartame	200×	0–50	0.19	2.28	0.80
Acesulfame-K	200×	0–15	0.11	2.40	2.90
Sucralose	600×	0–5	0.63	9.48	2.10
Saccharin	200–700×	0–15	1.30	5.53	3.60
Stevia glucosides	250×	0–4	4.47	50.86	4.30

^aADI, acceptable daily intake.¹⁵

^bEDI, estimated daily intake as the mean of total populations. Revised from the report of Choi et al. (Korea Health Industry Development Institute).¹¹

^cEDI, estimated daily intake as the mean of the persons consumed. Revised from the report of Choi et al. (Korea Health Industry Development Institute).¹¹

^dEDI, estimated daily intake is calculated using the poundage method per capita.¹²

식품의약품안전처에서는 국제식품첨가물전문가위원회(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)의 과학적 평가를 바탕으로 식품첨가물 섭취 안전성을 평가하고 있다. 인공감미료는 식품첨가물에 해당하며 안전성평가를 통해 1일 섭취 허용량(acceptable daily intake, ADI)을 초과하지 않도록 사용량과 사용방법 등을 제한하도록 관리되고 있다.⁸ ADI는 인간이 어떤 식품첨가물을 매일 섭취해도 해롭지 않은 1일 섭취량을 의미한다. 2017년에 발표된 자료에 따르면 국내에서 인공감미료의 추정섭취량(estimated daily intake, EDI)은 섭취허용량과 비교시 아스파탐 0.8%, 아세설팜칼륨 2.9%, 수크랄로스 2.1%, 사카린 3.6%, 스테비아 4.3%로 보고하였다(Table 2).¹²

2. 인공감미료 섭취와 비만에 대한 연구들

1) 체중감량

인공감미료의 체중감량 효과와 관련된 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 인공감미료의 사용은 체중감량 효과에 일관된 결과를 보여주지 못하였다.^{7,13-15} 일반적으로 무작위 대조군(randomized clinical trial, RCT)연구의 분석결과에서는 감량 정도가 경미했지만 인공감미료 사용군에서 체중이 감소하는 경향을 보인 반면, 코호트 연구(cohort study)에서는 체중감량 효과가 없거나 오히려 체중이 증가한다는 결과가 보고되었다.^{13,14} 이는 무작위대조시험의 수행 환경이 코호트 연구에 비해 식사 및 섭취 열량을 보다 잘 통제할 수 있는 상황으로 보통 4주-16주 이내의 한정된 기간에만 수행되었기 때문인 것으로 사료된다.

Miller와 Perez¹³의 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 열량이 높은 감미료를 저열량감미료로 대체했을 때의 체중 감량 효과에 대한 무작위대조시험 15개,¹⁶⁻³⁰ 코호트 연구 9개³¹⁻³⁹를 평가하였는데, 서로 일관된 결과를 보여주지 못하였다.¹³ 무작위대조시험에서는 저열량감미료 사용시 체중(-0.80 kg; 95% CI, -1.17 to -0.43), 체질량지수(body mass index, BMI) (-0.24 kg/m²; 95% CI, -0.41 to -0.07), 체지방량(fat mass) (-1.10 kg; 95% CI, -1.77 to -0.44), 허리둘레(waist circumference) (-0.83 cm; 95% CI, -1.29 to -0.37)가 경도로 감소하는 결과를 보였다. 하지만 코호트 연구에서는 체중이나 체지방과는 관련이 없었고, 오히려 약간 높은 BMI와 유의한 연관성을 보였다(0.03 kg/m²; 95% CI, 0.01 to 0.06).¹³ Azad 등¹⁴의 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 무작위대조시험 7개^{19,29,30,40-42} 및 코호트 연구 30개^{37,43-70}를 이용해 성인 및 청소년에서 비영양감미료 사용이 BMI, 체중, 비만에 미치는 영향을 평가하였다.¹⁴ 그 결과 무작위대조시험에서 비영양감미료는 BMI에 유의한 영향을 미치지 않았지만(mean difference -0.37 kg/m², 95% CI, -1.10 to 0.36, I² 9%) 코호트 연구에서는 BMI가 경도로 증가하는 것으로 나타났다(mean correlation 0.05, 95% CI, 0.03 to 0.06, I² 0%). 또한 코호트 연구

에서 비영양감미료의 섭취는 추가적으로 체중 및 허리 둘레의 증가, 비만의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.¹⁴

2020년 코크란 리뷰에서는 9개의 무작위대조시험을 이용해 당뇨병 환자(1형 또는 2형)에서 비영양감미료 사용과 관련된 건강 효과를 설탕, 위약(Placebo) 및 다른 저열량감미료 사용과 비교하여 평가하였는데, 비영양감미료의 섭취는 당화혈색소(glycated hemoglobin A, Hb A1c), 체중과 관련하여 그 이득과 위해의 증거가 불확실하다고 평가되었다.¹⁵ 이 중 3개 무작위대조시험에서는 비영양감미료와 설탕을 비교하였는데, 비영양감미료 사용군에서 당화혈색소가 0.4% 높게 나타났으며(95% CI, -0.5 to 1.2, P = 0.44; 3 trials; 72 participants; very low-certainty evidence) 체중 변화의 평균 차이(mean difference)는 -0.1 kg (95% CI, -2.7 to 2.6, P = 0.96; 3 trials; 72 participants; very low-certainty evidence)으로 나타났다. 다른 5개 무작위대조 시험에서는 비영양감미료와 위약을 비교하였는데, 당화혈색소의 평균 차이는 0% (95% CI, -0.1 to 0.1, P = 0.99; 4 trials; 360 participants; very low-certainty evidence), 체중의 평균 차이는 비영양감미료군에서 -0.2 kg (95% CI, -1 to 0.6, P = 0.64; 2 trials; 184 participants; very low-certainty evidence)으로 보고되었다. 체중 감량의 관점에서 보면 단기적으로 인공감미료는 칼로리가 거의 없으므로 매력적인 설탕의 대체물로 보이지만, 장기적으로 식욕 및 혈당조절에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있으므로 이 점을 고려해야 할 것이다.

2) 식욕 조절

인공감미료의 사용이 식욕을 증가시켜 총 에너지 섭취 증가를 유발할 수 있는지를 평가하는 연구들이 보고되었다. 무작위대조시험에서 인공감미료 함유 음료(수크랄로스, 아세설팜칼륨)와 설탕 음료 섭취를 비교하였을 때, 섭취 전과 후에 기아 및 포만감에 대한 주관적 평가에서 두 군 사이 유의미한 차이는 없다고 보고되었다.²⁷ Anton 등⁷¹은 아스파탐이 첨가된 음식을 섭취한 군과 설탕이 들어간 음식을 섭취한 두 군을 비교하였는데, 참가자들은 유사한 수준의 포만감을 보고하였고, 양쪽 군 모두 식사 이후 보상적인 에너지 섭취가 관찰되지 않았다. 인간 및 동물을 대상으로 시행한 임상시험의 메타분석에서는 인공감미료로 설탕을 대체하는 것이 설탕 사용보다 일일 에너지 섭취 감소에 도움이 되는 것으로 나타났다. 그리고 이러한 현상은 정상 체중과 과체중군 모두에서 관찰되었다.⁷² 실제로 매일 생활 속에서 음식을 선택할 때는 많은 요인들의 영향을 받게 된다. 따라서 인공감미료가 보상적인 에너지 섭취에 기여하는지 그 여부를 검사하기 위한 연구는 실제 현실화되기 위해서 많은 노력이 필요하다.¹⁰ 이와 관련한 대부분의 선행 연구에서 인공감미료는 달콤한 맛의 선호도나 열량 섭취를 증가시키지 않는다고 보고되었지만, 장기적인 체중관리에 미치는 영향을 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다.¹⁰

3) 인공감미료 노출에 대한 내분비 효과 및 혈당조절

인공감미료를 섭취하면 미각세포의 G단백질 수용체 활성화와 신경 내분비 및 신경호르몬 반응이 유발된다.⁷³ 인공감미료 중 사카린과 수크랄로스는 소화관 전체를 통해 이동되는 반면, 아스파탐과 아세설팜칼륨은 소화관 초입 부분에서 빠르게 흡수된다. 빠르게 흡수되는 인공감미료는 장내분비세포에서 맛 수용체를 자극하지 않는다.⁷⁴ 인공감미료는 칼로리가 거의 없어도 장내분비세포에 의해 인크레틴 호르몬 분비를 유발할 수 있다고 주장되었는데, 이 현상은 in vivo 동물실험에서만 관찰되었고⁷⁵ 인간 생체 내에서는 일어나지 않았다.^{76,77}

식후 혈당조절과 식욕조절의 메커니즘 중 하나는 뇌상인슐린반응(cephalic phase insulin response, CPIR)이다.¹⁰ 영양소가 흡수되기 전에 음식에 의한 감각자극(맛, 냄새 등)이나 음식에 대한 생각으로도 뇌상인슐린반응이 유발되어 인슐린 분비가 증가할 수 있으므로 식후 혈당 증가와는 독립적인 반응이다. 이 뇌상인슐린반응이 활성화되면 인슐린 및 위장소화효소가 분비되고 칼로리가 섭취되면서 포만감이 유발된다.⁷⁸ 인공감미료를 섭취하게 되면 단 맛은 있어서 뇌상인슐린반응을 자극하지만, 칼로리는 없으므로 달콤한 맛 자극이 칼로리 섭취로 이어지지 않기 때문에 에너지 섭취와 단맛 신호 활성화 사이에 균형이 깨질 수 있다. 따라서 만성적인 인공감미료 섭취가 뇌상인슐린반응에 부정적인 영향을 끼쳐 식후 혈당조절이 어려울 수 있다는 가설이 제기되었다.⁷⁹ 물론 이 가설과 상반되는 연구결과⁸⁰도 있지만, 정기적으로 인공감미료를 섭취하는 집단에서는 거의 연구가 이뤄지지 않았다는 한계가 있으므로 해석에 제한은 있다.⁷⁸ 일부 연구자들은 인공감미료가 뇌상인슐린반응을 자극하여 저혈당과 더 많은 음식을 섭취하고 싶은 욕구를 유발한다고 주장하고 있지만 이에 대해서는 서로 상반된 연구결과 때문에 아직 결론이 나지 않았다. Dhillon 등⁷⁹의 연구에서는 과체중 및 비만 참가자에서 수크랄로스 경구 투여시 인슐린분비가 통계적으로 유의미하게 증가된 것이 관찰되었지만, Ma 등⁷⁷의 연구에서는 건강한 성인에게 수크랄로스 경구 투여시 인슐린 분비를 자극하지 않았다.

인공감미료 섭취와 인슐린저항성과의 연관성에 대해 조사한 연구들이 있다. Pepino 등의 연구⁸¹와(수크랄로스) Sylvetsky 등의 연구⁸²에서는(아스파탐, 아세설팜칼륨, 수크랄로스) 인공감미료 섭취 시 물을 섭취한 대조군보다 인슐린 분비가 증가하는 것으로 나타났다. 반면, 건강한 정상 체중의 사람들을 대상으로 한 연구에서는 수크랄로스,^{77,83,84} 아스파탐,^{85,86} 사카린⁸⁵이 포도당에 대한 인슐린 분비에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 이는 연구 대상자들의 비만도가 다르기 때문에 참가자들의 체중이 호르몬 반응에 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 해석되는데,⁸² 비만한 사람들은 인슐린 저항성 및 2형당뇨병을 포함한 대사 장애에 더 민감하기 때문이다.⁸⁷

한편 인공감미료 섭취가 당뇨병 발생에 영향을 미칠 수 있다는 코호트 연구가 최근에 발표되었다. 프랑스와 국제암연구소(IARC) 연구팀

은 NutriNet-Santé 프랑스인 코호트 약 10만명을 대상으로 인공감미료(총감미료, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 수크랄로스)와 2형당뇨병 발생과의 관계를 조사했다. 연구 결과에 따르면 인공감미료 고위섭취자(high consumers)는 비섭취자(non-consumers)에 비해 2형당뇨병 발병 위험이 더 높게 나타났는데, 각 인공감미료와의 개별적인 연관성은 아스파탐(HR 1.63; 95% CI, 1.38 to 1.93, P-trend < 0.001), 아세설팜칼륨(HR 1.70; 95% CI, 1.42 to 2.04, P-trend < 0.001), 수크랄로스(HR 1.34; 95% CI, 1.07 to 1.69, P-trend = 0.013)로 나타났다.⁸⁸ 역 인과성을 배제하기 위해 추적기간 초반 6년 동안 2형당뇨병 발병자를 제외하고 분석한 후에도, 당뇨 가족력 및 기저에 고혈압, 이상지질혈증 또는 심혈관질환 유병자들을 제외하고 분석한 후에도 기존 연구결과와 같은 방향으로 결과가 도출되었다. 연구 디자인 한계상 당뇨병 발생에 영향을 미치는 요인들을 완전히 배제할 수는 없지만, 이 연구는 인공감미료가 설탕의 안전한 대안이 될 수 없다는 증거를 제시하였다.⁸⁸

4) 장내 미생물 구성의 변화와 혈당반응

식이의 장내 환경을 조절하는 주요 요인이며, 장내 미생물 군집의 변화는 건강과 질병에 영향을 줄 수 있다고 보고하였다.^{89,90} Ley 등⁹¹은 성인에서 장내 미생물과 비만과의 관계를 연구하였다. 비만한 참가자들의 장 내에는 마른 대조군에 비해 Bacteroidetes 비율이 감소해 있다는 것을 발견하였는데, 비만한 참가자가 지방 또는 탄수화물 제한 식이를 통해 체중 감소를 달성한 후 장 내 Bacteroidetes 비율이 증가된 것을 보고하였다.⁹² 쥐 모델 연구에서는 사카린, 수크랄로스, 아스파탐과 같은 인공감미료 사용이 장내 미생물 구성을 변화시킨다고 보고하였다.⁹²⁻⁹⁵ Suez 등⁹⁵은 사카린에 노출된 쥐의 미생물을 무균 쥐에게 이식한 후 무균쥐에서 포도당 불내성(glucose intolerance)이 유발되었다고 보고하였는데 이러한 변화는 인공감미료 섭취로 인한 장내 미생물 불균형(microbiota dysbiosis)으로 인해 유발된 것이라고 하였다. 한 MWAS (metagenome-wide association study) 연구는 2형당뇨병 환자에서 중등도의 장내 미생물 불균형과 기회성 병원체수의 증가가 서로 관련이 있다고 보고하였다.⁹⁶ 반면 Bonnet 등⁹⁷은 당뇨병이 없는 성인들을 대상으로 인공감미료(아스파탐, 아세설팜칼륨) 함유 음료섭취는 인슐린 감수성에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여주었다.⁹⁸ 지금까지 보고된 연구들을 기반으로 인공감미료가 사람에서 장내 미생물 변화를 통해 당뇨병 발생 위험에 결정적인 영향이 미치는지 판단하는 것은 어려운 일이다. 하지만, 개연성을 고려한다면 장내미생물 변화와 혈당반응 사이에 역 인과성에 대해 평가하는 것은 앞으로 진행될 연구에서 반드시 필요한 단계라고 사료된다. 또한 장기적으로 진행된 인공감미료 노출과 장내미생물 변화에 대한 연구는 없으므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

결론

과거 연구에서 인공감미료 사용은 혈당 개선 효과를 입증하지 못했고, 체중 감량 효과에 대해서도 일관된 결과를 보여주지 못하였다. 최근 연구에서는 인공감미료가 장내미생물에 영향을 미쳐 당 대사에 부정적인 영향을 줄 수 있다고 보고하였다. 현재까지 칼로리가 거의 없는 인공감미료를 사용했을 때 건강 이득에 대한 근거는 불충분하다. 세계보건기구 가이드라인은 성인 및 어린이가 섭취하는 유리 당(free sugar)을 총 섭취 열량의 10% 미만으로 줄이는 것을 권장하고 더 나아가 5% 미만으로 줄이면 추가적인 건강이득이 있다고 제시하였다.⁹⁸ 2020년 한국인 영양소섭취기준에서는 첨가당은 총 섭취열량의 10% 이내로 섭취할 것을 권유한다.⁹⁹ 2023년 당뇨병 진료지침에서는 첨가당 섭취를 줄이기 위한 목적으로 단기간 인공감미료 사용을 제한적으로 고려할 수도 있다고 조심스럽게 언급하고 있다.⁷ 짧은 기간 한정적으로 설탕의 대체물로 인공감미료를 사용해 볼 수는 있겠지만 인공감미료는 설탕의 안전한 대안이 될 수는 없다.

인공감미료 중 상당 부분이 음료를 통해 섭취되고 있고, 단독으로 사용되기보다는 다양한 음식과 함께 식품첨가물로 사용되기 때문에 이와 관련된 많은 선행연구들은 인공감미료 자체의 섭취량 대신에 인공감미료가 함유된 음료 섭취량 분석을 통해 그 건강 효과를 평가하고 있었다. 그리고 식사와 관련된 연구디자인상 편향과 교란변수의 영향을 완전히 통제하기는 어렵다는 한계가 있다. 따라서 이러한 연구의 제한점을 보완할 수 있도록 인공감미료 섭취와 건강영향을 보다 장기적으로 평가할 수 있는 추가적인 연구가 필요하다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

ORCID

Ju Sam Hwang <https://orcid.org/0000-0001-7341-0607>

참고문헌

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:288-98.

2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81. Erratum in: *Lancet* 2014;384:746.
3. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016;387:1947-56.
4. Pearlman M, Obert J, Casey L. The association between artificial sweeteners and obesity. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:64.
5. Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2019;364:k4718. Erratum in: *BMJ* 2019;364:l156.
6. World Health Organization (WHO). Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: WHO; 2023.
7. Korean Diabetes Association. 2023 Clinical practice guidelines for diabetes. Seoul: Korean Diabetes Association; 2023.
8. Ju DL. The efficacy and safety of non-nutritive sweeteners. *J Korean Diabetes* 2015;16:281-6.
9. Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:739-58. Erratum in: *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1279.
10. Wilk K, Korytek W, Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P. The effect of artificial sweeteners use on sweet taste perception and weight loss efficacy: a review. *Nutrients* 2022;14:1261.
11. Choi S, Kim U, Suh H, Kim J. Safety re-evaluation of food additives-about 24 items contain sweeteners. Cheongju: Korea Health Industry Development Institute; 2012. p. 108-13.
12. Kim M, Lee G, Lim HS, et al. Safety assessment of 16 sweeteners for the Korean population using dietary intake monitoring and poundage method. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2017;34:1500-9.
13. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765-77.
14. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929-39.
15. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. Co-

- chrane Database Syst Rev 2020;5:CD012885.
16. Knopp RH, Brandt K, Arky RA. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *J Toxicol Environ Health* 1976;2:417–28.
 17. Kanders BS, Lavin PT, Kowalchuk MB, Greenberg I, Blackburn GL. An evaluation of the effect of aspartame on weight loss. *Appetite* 1988;11 Suppl 1:73–84.
 18. Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr* 1990;51:963–9.
 19. Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT, Keller SD, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr* 1997;65:409–18.
 20. Gatenby SJ, Aaron JI, Jack VA, Mela DJ. Extended use of foods modified in fat and sugar content: nutritional implications in a free-living female population. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1867–73.
 21. Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:721–9.
 22. Gostner A, Schäffer V, Theis S, et al. Effects of isomalt consumption on gastrointestinal and metabolic parameters in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2005;94:575–81.
 23. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006;117:673–80.
 24. Reid M, Hammersley R, Hill AJ, Skidmore P. Long-term dietary compensation for added sugar: effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period. *Br J Nutr* 2007;97:193–203.
 25. Reid M, Hammersley R, Duffy M. Effects of sucrose drinks on macronutrient intake, body weight, and mood state in overweight women over 4 weeks. *Appetite* 2010;55:130–6.
 26. Njike VY, Faridi Z, Shuval K, et al. Effects of sugar-sweetened and sugar-free cocoa on endothelial function in overweight adults. *Int J Cardiol* 2011;149:83–8.
 27. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;367:1397–406.
 28. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012;367:1407–16.
 29. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:283–9.
 30. Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:555–63. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2013;98:1599.
 31. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, London SJ, Segal MR, Speizer FE. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1100–5.
 32. Parker DR, Gonzalez S, Derby CA, Gans KM, Lasater TM, Carleton RA. Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:103–9.
 33. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, Gillman MW, Colditz GA. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res* 2004;12:778–88.
 34. Newby PK, Peterson KE, Berkey CS, Leppert J, Willett WC, Colditz GA. Beverage consumption is not associated with changes in weight and body mass index among low-income preschool children in North Dakota. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1086–94.
 35. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927–34.
 36. Johnson L, Mander AP, Jones LR, Emmett PM, Jebb SA. Is sugar-sweetened beverage consumption associated with increased fatness in children? *Nutrition* 2007;23:557–63.
 37. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1894–900.
 38. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR Jr. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009;32:688–94.
 39. Laska MN, Murray DM, Lytle LA, Harnack LJ. Longitudinal associations between key dietary behaviors and weight gain over time: transitions through the adolescent years. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:118–25.
 40. Hsieh MH, Chan P, Sue YM, et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2003;25:2797–808.
 41. Ferri LA, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista

- MR, Bazotte RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytother Res* 2006;20:732–6.
42. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Effects on weight loss in adults of replacing diet beverages with water during a hypoenergetic diet: a randomized, 24-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1305–12.
 43. Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, Gómez-Gracia E, Martínez JA, Pajares RM, Martínez-González MA. Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83:362–70; quiz 394–5.
 44. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116:480–8. Erratum in: *Circulation* 2007;116:e557.
 45. Haines J, Neumark-Sztainer D, Wall M, Story M. Personal, behavioral, and environmental risk and protective factors for adolescent overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2748–60.
 46. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008;117:754–61.
 47. Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L. Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. *Arch Intern Med* 2008;168:1487–92.
 48. Chen L, Hu FB, Yeung E, Willett W, Zhang C. Prospective study of pre-gravid sugar-sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:2236–41.
 49. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037–42.
 50. Bomback AS, Derebail VK, Shoham DA, et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:609–16.
 51. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1190–9.
 52. Cohen L, Curhan G, Forman J. Association of sweetened beverage intake with incident hypertension. *J Gen Intern Med* 2012;27:1127–34.
 53. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012;125:1735–41, S1.
 54. Duffey KJ, Steffen LM, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Popkin BM. Dietary patterns matter: diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:909–15.
 55. Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan Study. *J Gen Intern Med* 2012;27:1120–6.
 56. Pan A, Malik VS, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Plain-water intake and risk of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1454–60.
 57. Barrio-Lopez MT, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Montero A, Beunza JJ, Zazpe I, Bes-Rastrollo M. Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: the SUN cohort. *Br J Nutr* 2013;110:1722–31.
 58. Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, et al. Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:155–66.
 59. Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2013;97:517–23.
 60. Romaguera D, Norat T, Wark PA, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia* 2013;56:1520–30.
 61. Stinson LJ, Bansari A, Qudus A, et al. Association between artificially sweetened beverages and the incidence of type 2 diabetes in postmenopausal women [abstract MP95]. *Circulation* 2013;127.
 62. Field AE, Sonneville KR, Falbe J, et al. Association of sports drinks with weight gain among adolescents and young adults. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:2238–43.
 63. Gearon E, Peeters A, Hodge A, Backholer K. The role of dietary and physical activity behaviours in educational differences in weight gain among Australian adults – the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obes Res Clin Pract* 2014;8(Suppl 1):35–6.
 64. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, et al. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr* 2014;53:251–8.

65. Fowler SP, Williams K, Hazuda HP. Diet soda intake is associated with long-term increases in waist circumference in a biethnic cohort of older adults: the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:708–15.
66. Lana A, Lopez-Garcia E, Rodríguez-Artalejo F. Consumption of soft drinks and health-related quality of life in the adult population. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:1226–32.
67. O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. *Diabetologia* 2015;58:1474–83.
68. Renault KM, Carlsen EM, Nørgaard K, et al. Intake of sweets, snacks and soft drinks predicts weight gain in obese pregnant women: detailed analysis of the results of a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0133041.
69. Smith JD, Hou T, Hu FB, et al. A comparison of different methods for evaluating diet, physical activity, and long-term weight gain in 3 prospective cohort studies. *J Nutr* 2015;145:2527–34.
70. Vyas A, Rubenstein L, Robinson J, et al. Diet drink consumption and the risk of cardiovascular events: a report from the Women's Health Initiative. *J Gen Intern Med* 2015;30:462–8.
71. Anton SD, Martin CK, Han H, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010;55:37–43.
72. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:381–94.
73. Tucker RM, Tan SY. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiol Behav* 2017;182:17–26.
74. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The impact of artificial sweeteners on body weight control and glucose homeostasis. *Front Nutr* 2021;7:598340.
75. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15069–74.
76. Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* 2011;105:1320–8.
77. Ma J, Bellon M, Wishart JM, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G735–9.
78. Pullicin AJ, Glendinning JI, Lim J. Cephalic phase insulin release: a review of its mechanistic basis and variability in humans. *Physiol Behav* 2021;239:113514.
79. Dhillon J, Lee JY, Mattes RD. The cephalic phase insulin response to nutritive and low-calorie sweeteners in solid and beverage form. *Physiol Behav* 2017;181:100–9.
80. Berthoud HR, Trimble ER, Siegel EG, Bereiter DA, Jeanrenaud B. Cephalic-phase insulin secretion in normal and pancreatic islet-transplanted rats. *Am J Physiol* 1980;238:E336–40.
81. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care* 2013;36:2530–5.
82. Sylvestsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutr Metab (Lond)* 2016;13:71.
83. Wu T, Bound MJ, Standfield SD, et al. Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care* 2013;36:e202–3.
84. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2012;95:78–83.
85. Horwitz DL, McLane M, Kobe P. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetes Care* 1988;11:230–4.
86. Hall WL, Millward DJ, Rogers PJ, Morgan LM. Physiological mechanisms mediating aspartame-induced satiety. *Physiol Behav* 2003;78:557–62.
87. Fruh SM. Obesity: risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017;29(S1):S3–14.
88. Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, et al. Artificial sweeteners and risk of type 2 diabetes in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Diabetes Care* 2023;46:1681–90.
89. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:190–5.
90. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2014;7:17–44.
91. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022–3.
92. Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host

- metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One* 2014;9:e109841.
93. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:1415-29.
 94. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav* 2016;164(Pt B):488-93.
 95. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181-6.
 96. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
 97. Bonnet F, Tavenard A, Esvan M, et al. Consumption of a carbonated beverage with high-intensity sweeteners has no effect on insulin sensitivity and secretion in nondiabetic adults. *J Nutr* 2018;148:1293-9.
 98. Steele C, Eyles H, Te Morenga L, Ni Mhurchu C, Cleghorn C. Dietary patterns associated with meeting the WHO free sugars intake guidelines. *Public Health Nutr* 2020;23:1495-506.
 99. Ministry of Health and Welfare: The Korean Nutrition Society. Dietary reference intakes for Koreans 2020. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2020.