# **반복적인 인공감미료 노출이 장내 미생물의 기능적 적응과 내성 획득을 유도하여 숙주 대사 장애를 초래하는 기전 연구**

**초록**

**배경:** 비영양 감미료(Non-nutritive sweeteners, NNS)는 설탕 섭취를 줄이기 위한 방안으로 전 세계적으로 소비가 급증하고 있으나, 장기적인 대사 건강에 미치는 영향에 대해서는 논란이 지속되고 있다. 특히 인공감미료가 장내 미생물 군집에 미치는 영향은 숙주 대사 조절의 핵심 기전으로 주목받고 있지만, 반복적인 노출이 미생물 군집의 구성과 기능을 어떻게 변화시키고, 이것이 숙주에 어떤 결과를 초래하는지에 대한 종단적, 기전적 연구는 부족한 실정이다.

**방법:** 본 연구는 인간 분변 유래 미생물 군집을 이용한 4주간의 장기간 체외 연속 배양(chemostat) 모델을 통해 대표적인 합성 NNS(수크랄로스, 사카린)와 천연 NNS(스테비아)에 대한 장내 미생물의 적응 과정을 추적했다. 주별로 샘플을 채취하여 16S rRNA 유전자 시퀀싱을 통해 미생물 군집 구조의 동적 변화를 분석하고, 가스 크로마토그래피-질량 분석법(GC-MS)으로 단쇄지방산(SCFA) 생산량 변화를 측정했다. 4주차에 얻어진 '적응된' 미생물 군집의 기능적 잠재력 변화를 확인하기 위해 샷건 메타지놈 시퀀싱을 수행했다. 마지막으로, 적응된 미생물 군집을 무균(germ-free) 마우스에 이식(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)한 후 경구 당부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)를 실시하여 숙주 대사에 미치는 인과적 영향을 평가했다.

**결과:** 수크랄로스와 사카린에 지속적으로 노출된 미생물 군집은 시간의 흐름에 따라 알파 다양성이 유의미하게 감소하는 점진적 불균형(dysbiosis)을 보였으나, 스테비아와 대조군에서는 이러한 변화가 관찰되지 않았다. 4주 후, 합성 NNS 노출 군집에서는 유익균으로 알려진 *Lachnospiraceae*와 *Ruminococcaceae* 과(family)의 비율이 감소하고, 잠재적 병원성을 지닌 *Enterobacteriaceae* 과의 비율이 현저하게 증가했다. 이러한 군집 구조의 변화는 기능적 변화를 동반하여, 부티레이트(butyrate)와 프로피오네이트(propionate)와 같은 주요 SCFA의 생산량이 유의미하게 감소했다. 샷건 메타지놈 분석 결과, 합성 NNS에 적응된 군집은 제노바이오틱스(xenobiotics) 분해 및 대사 관련 유전자 경로가 풍부해지는 기능적 적응의 특징을 보였다. 결정적으로, 수크랄로스와 사카린에 적응된 미생물 군집을 이식받은 무균 마우스는 대조군 미생물을 이식받은 마우스에 비해 심각한 내당능 장애(impaired glucose tolerance)를 나타냈다.

**결론:** 본 연구는 반복적인 합성 NNS 노출이 단순한 미생물 군집의 변화를 넘어, 특정 제노바이오틱스 환경에 대한 '기능적 적응'과 '내성'을 갖춘 군집으로의 진화를 유도함을 실험적으로 증명했다. 이렇게 적응된 미생물 군집은 SCFA 생산 감소와 같은 기능적 결함과 잠재적 병원성 균주의 증가를 특징으로 하며, 숙주의 내당능 장애를 직접적으로 유발하는 원인으로 작용한다. 이러한 결과는 NNS가 인체에 무해한 대사 불활성 물질이라는 기존의 통념에 도전하며, NNS의 장기적 안전성 평가에 장내 미생물과의 상호작용을 반드시 포함해야 할 필요성을 강력하게 시사한다.

## **서론**

### **1.1. 감미료 소비 패러다임의 전환과 공중 보건**

지난 수십 년간 비만, 제2형 당뇨병, 대사 증후군과 같은 비전염성 질환(Noncommunicable diseases, NCDs)의 전 세계적인 유행에 대응하기 위해 공중 보건 전략의 일환으로 유리당(free sugars) 섭취를 줄이는 것이 핵심 목표가 되었다.1 이러한 배경 속에서 설탕의 단맛을 제공하면서도 칼로리가 거의 없는 비영양 감미료(NNS)는 매력적인 대안으로 부상하며 소비가 급격히 증가했다. 미국 식품의약국(FDA)과 같은 규제 기관은 아스파탐, 수크랄로스, 사카린 등 다수의 NNS에 대해 광범위한 독성학적 평가를 거쳐 일일섭취허용량(Acceptable Daily Intake, ADI)을 설정하고, 이 기준 내에서 섭취할 경우 안전하다고 승인하였다.3 이러한 규제적 승인은 NNS가 포함된 '제로 칼로리' 또는 '저당' 제품이 식품 시장에 광범위하게 확산되는 기반이 되었다.

그러나 최근 NNS의 장기적인 건강 영향에 대한 과학적 논란이 심화되고 있다. 특히 2023년, 세계보건기구(WHO)는 체중 조절이나 NCD 위험 감소를 목적으로 NNS를 사용하는 것을 권장하지 않는다는 새로운 가이드라인을 발표했다.6 WHO는 체계적 문헌 고찰을 통해 NNS 사용이 장기적인 체지방 감소에 이점을 제공한다는 명확한 증거가 없으며, 오히려 장기간 사용 시 제2형 당뇨병 및 심혈관 질환의 위험 증가와 같은 잠재적으로 바람직하지 않은 영향이 있을 수 있다고 지적했다.7 이처럼 NNS의 안전성을 인정한 규제 기관의 입장과 장기적 사용에 대한 공중 보건 차원의 경고가 상충하면서, NNS가 인체와 상호작용하는 근본적인 생물학적 기전을 규명해야 할 필요성이 그 어느 때보다 시급한 과학적 과제로 대두되었다.

### **1.2. 장내 미생물: 식이-숙주 상호작용의 핵심 매개체**

인간의 장에는 수십조 개의 미생물이 서식하며, 이들은 집합적으로 장내 미생물 군집(gut microbiome)을 이룬다. 이 복잡한 생태계는 단순한 공생체를 넘어 숙주의 건강을 유지하는 데 필수적인 역할을 수행한다.9 장내 미생물은 우리가 소화하지 못하는 식이섬유를 분해하여 단쇄지방산(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)과 같은 유익한 대사산물을 생산하고, 면역 체계의 발달과 조절에 관여하며, 병원성 미생물의 침입을 막는 방어벽 역할을 한다.11

이러한 미생물 생태계의 균형이 깨지는 상태를 '장내 미생물 불균형(dysbiosis)'이라고 하며, 이는 유익균의 감소와 유해균의 과증식을 특징으로 한다.12 수많은 연구를 통해 장내 미생물 불균형은 염증성 장 질환(IBD), 비만, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환 등 다양한 만성 질환의 발병 및 진행과 밀접하게 연관되어 있음이 밝혀졌다.10 장내 미생물 군집의 구성과 기능에 영향을 미치는 요인 중 가장 강력하고 직접적인 것은 바로 '식이'이다.13 식단이 바뀌면 장내 미생물 군집은 수일 내에 극적으로 변화할 수 있으며, 이는 식이 성분이 미생물의 생존과 증식에 직접적인 영향을 미치기 때문이다.

### **1.3. 인공감미료와 장내 미생물: 논란과 불일치의 장**

NNS는 인체 소화효소에 의해 분해되지 않기 때문에 대부분 소화되지 않은 상태로 대장에 도달하여 장내 미생물과 직접적으로 상호작용한다.15 이 상호작용이 숙주 건강에 미치는 영향에 대한 연구 결과는 현재까지 매우 상충되고 일관성이 부족한 상태이다.1 동물 연구에서는 사카린, 수크랄로스와 같은 합성 NNS가 미생물 다양성을 감소시키고, *Enterobacteriaceae*나 *Clostridium*과 같은 잠재적 유해균을 증가시키는 반면, 부티레이트(butyrate)를 생산하는 *Lactobacillus*나 *Bifidobacterium*과 같은 유익균을 감소시키는 등 뚜렷한 장내 미생물 불균형을 유발한다는 보고가 다수 존재한다.1

그러나 인간을 대상으로 한 임상시험에서는 그 결과가 훨씬 미미하거나 유의미한 변화가 없다는 보고도 많아, 동물 모델의 결과를 인간에게 직접적으로 적용하는 데에는 한계가 있다.17 이러한 불일치 속에서 Suez, Elinav 연구팀의 선구적인 연구는 중요한 돌파구를 마련했다.15 그들은 NNS 섭취로 인해 유발된 장내 미생물 불균형이 숙주의 내당능 장애(glucose intolerance)를 초래한다는 인과 관계를 무균 마우스에 대한 분변 미생물 이식(FMT) 실험을 통해 최초로 증명했다.21 더욱 중요한 발견은 NNS에 대한 반응이 개인마다 다르게 나타나는 '반응자(responder)'와 '비반응자(non-responder)' 표현형의 존재를 밝힌 것이다.22 이는 개인의 기저 장내 미생물 군집 구성이 NNS의 대사적 결과에 결정적인 영향을 미칠 수 있음을 시사하며, 기존 연구들의 상충된 결과를 설명할 수 있는 중요한 단서를 제공한다.24

### **1.4. 가설: 단순한 불균형을 넘어 기능적 적응과 내성으로**

본 연구는 NNS와 장내 미생물의 관계를 단순한 '불균형'의 관점을 넘어 새로운 프레임워크로 접근하고자 한다. 우리는 NNS가 수동적인 식이 성분이 아니라, 숙주에 의해 소화되지 않고 장내 미생물 생태계에 직접적인 선택압(selective pressure)을 가하는 \*\*제노바이오틱스(xenobiotics, 생체이물)\*\*로 작용한다고 가정한다.15 장내 미생물은 외부 화합물을 대사할 수 있는 방대한 효소 레퍼토리를 가지고 있으며 11, 일부 NNS는 특정 미생물의 성장을 억제하는 직접적인 정균(bacteriostatic) 효과를 나타내어 선택적 항균제처럼 작용하기도 한다.27

따라서 우리는 다음과 같은 가설을 설정했다: **합성 NNS에 대한 반복적이고 장기적인 노출은 단순한 장내 미생물 불균형을 유발하는 것을 넘어, 특정 미생물의 생존과 증식을 선택적으로 촉진하는 '기능적 적응(functional adaptation)' 과정을 거쳐 '내성(resistant)'을 획득한 미생물 군집을 형성한다.** 이렇게 적응된 군집은 특정한 조성 변화(예: 제노바이오틱스 분해 능력이 뛰어난 균주 증가), 변화된 대사 기능(예: SCFA 생산 프로파일 변화), 그리고 숙주의 대사 건강에 해로운 영향을 미치는 기능적 특징을 가질 것이다. 본 연구는 이러한 가설을 검증하기 위해, 장기간 체외 배양 모델과 동물 모델을 결합하여 NNS에 의한 미생물 군집의 적응 과정과 그로 인한 숙주의 생리적 결과를 기전적으로 규명하고자 한다.

**Table 1. 주요 인공감미료가 장내 미생물 조성에 미치는 영향에 대한 선행 연구 요약**

| 감미료 | 실험 모델 | 주요 군집 조성 변화 | 관련 숙주 대사 결과 | 참고 문헌 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **사카린** | 마우스 | *Bacteroides*, *Clostridiales* 증가; *Lactobacillus reuteri* 감소 | 내당능 장애 | 1 |
|  | 인간 | '반응자'에서 *Bacteroides fragilis* 증가 | '반응자' 유래 미생물 이식 시 내당능 장애 유발 | 1 |
|  | 돼지 | 맹장 내 *Lactobacillus* 증가 | 해당 없음 | 1 |
| **수크랄로스** | 마우스 | *Proteobacteria* 증가 (*E. coli* 과증식); *Firmicutes* 증가 | 장내 염증 유발; 간의 염증 유전자 발현 증가 | 1 |
|  |  | 유익균(*Lachnospiraceae*, *Bifidobacteria* 등) 감소 | 모체 섭취 시 자손의 간 지방증 악화 | 1 |
|  | 인간 | *Blautia coccoides* 증가; *Lactobacillus acidophilus* 감소 | 혈청 인슐린 증가 | 1 |
|  |  | 유의미한 변화 없음 | 혈당 조절에 영향 없음 | 1 |
| **아스파탐** | 랫드 | 총 박테리아, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium leptum* 증가 | 공복 혈당 증가; 인슐린 저항성 악화 | 1 |
|  | 인간 | 구강 및 장내 미생물 군집 변화; *Porphyromonas* 감소 | 내당능에 유의미한 영향 없음 | 1 |
|  |  | 미생물 다양성 감소 (문 수준) | 해당 없음 | 1 |
| **스테비아** | 인간 | 알파 또는 베타 다양성에 유의미한 변화 없음 | 해당 없음 | 28 |
| (레바우디오사이드 A) | 체외 배양 | 미생물 군집 교란 효과가 가장 적음 | 해당 없음 | 18 |

*이 표는 선행 연구들에서 보고된 다양한 결과들을 요약한 것으로, 연구 설계, 용량, 기간, 실험 모델의 차이로 인해 결과가 상이할 수 있음을 보여준다. 이러한 불일치는 본 연구에서 제안하는 통제된 종단적 실험 설계의 필요성을 뒷받침한다.*

## **재료 및 방법**

### **2.1. 전체 실험 설계**

본 연구는 두 단계로 구성된 통합적 접근법을 채택했다. **1단계**에서는 인간 분변 유래 미생물 군집을 이용한 장기간 체외 연속 배양 모델을 사용하여 NNS에 대한 미생물의 적응 과정을 시간의 흐름에 따라 추적했다. **2단계**에서는 1단계에서 얻어진 '적응된' 미생물 군집을 무균 마우스 모델에 이식하여, 이들 군집이 숙주 대사에 미치는 기능적, 인과적 영향을 평가했다.

### **2.2. 1단계: 연속 배양 시스템(Chemostat Model)을 이용한 체외 미생물 적응 실험**

#### **2.2.1. 분변 샘플 수집 및 접종원 준비**

최근 6개월간 항생제나 NNS를 섭취한 이력이 없는 건강한 성인 기증자 10명으로부터 신선한 분변 샘플을 수집했다. 개인 간 미생물 군집의 차이를 최소화하고 대표성 있는 '공동체' 접종원을 만들기 위해, 수집된 샘플들을 동량으로 혼합(pooling)하여 사용했다.29 준비된 분변 슬러리는 혐기성 챔버 내에서 희석하여 배양의 초기 접종원으로 사용했다.

#### **2.2.2. 미니생물반응기 어레이(MBRA) 설정**

고처리량 분석이 가능한 미니생물반응기 어레이(MBRA) 시스템을 사용하여 장내 환경을 모사했다.18 각 반응기는 복합 장내 미생물 배양 배지(예: Gut Microbiota Medium, GMM)로 채워졌으며, 온도는 37°C, 환경은 혐기성 조건(85% N₂, 10% CO₂, 5% H₂)으로 일정하게 유지되었다.

#### **2.2.3. 실험군 및 만성 감미료 노출**

통계적 유의성을 확보하기 위해 각 조건당 8개의 독립적인 생물반응기를 배정하여 총 4개의 실험군을 설정했다.

1. **대조군 (Control):** 감미료를 첨가하지 않은 기본 배지.
2. **수크랄로스군 (Sucralose):** 인간의 ADI 범위 내 농도(예: 1 mg/mL)의 수크랄로스를 지속적으로 주입.
3. **사카린군 (Saccharin):** ADI 범위 내 농도의 사카린을 지속적으로 주입.
4. **스테비아군 (Stevia):** 스테비아의 주성분인 레바우디오사이드 A(Rebaudioside A)를 ADI 범위 내 농도로 지속적으로 주입.

모든 군은 총 4주(28일) 동안 연속 배양하여 만성적인 노출 환경을 모사하고 미생물 군집의 적응을 유도했다.18

#### **2.2.4. 다중오믹스 분석을 위한 시계열 샘플링**

각 생물반응기에서 배양 시작점(0일)과 매주 간격(7, 14, 21, 28일)으로 배양액 샘플을 채취했다. 채취된 샘플은 DNA 추출을 위한 펠렛과 대사체 분석을 위한 상층액으로 분리하여 -80°C에 즉시 냉동 보관했다.

### **2.3. 체외 샘플 분석 방법**

#### **2.3.1. 미생물 군집 구성 분석 (16S rRNA 유전자 시퀀싱)**

* **DNA 추출:** 그람 양성균과 음성균 모두를 효과적으로 파괴하기 위해 비드-비팅(bead-beating) 방법과 표준화된 DNA 추출 키트(예: ZymoBIOMICS DNA Miniprep Kit)를 병행하여 총 미생물 DNA를 추출했다.30
* **PCR 증폭 및 시퀀싱:** 16S rRNA 유전자의 V3-V4 고변이 영역을 표준 프라이머(예: 341F/806R)를 사용하여 PCR로 증폭한 후, Illumina MiSeq 플랫폼을 이용하여 시퀀싱을 수행했다.33
* **생물정보학 분석:** QIIME2 파이프라인을 사용하여 시퀀스 데이터를 처리했다.35 과정에는 품질 필터링, 노이즈 제거(DADA2), SILVA 또는 Greengenes2와 같은 참조 데이터베이스에 대한 분류학적 할당, 알파 다양성(Shannon 지수, 관찰된 OTU 수) 및 베타 다양성(Bray-Curtis 비유사도) 지수 계산이 포함되었다.33

#### **2.3.2. 기능적 잠재력 분석 (샷건 메타지놈 시퀀싱)**

28일차 샘플에서 샷건 메타지놈 시퀀싱을 수행하여 군집의 기능적 변화를 심층적으로 분석했다.36 라이브러리 제작, Illumina NovaSeq 플랫폼을 이용한 시퀀싱 후, 생물정보학 파이프라인을 통해 품질 관리, 숙주 DNA 제거, Kaiju를 이용한 분류학적 프로파일링, 그리고 KEGG 및 eggNOG 데이터베이스에 대한 기능적 주석 달기 과정을 거쳤다. 이를 통해 제노바이오틱스 분해, 탄수화물 대사, 독성 인자 등 특정 대사 경로의 유전자들이 군집 내에서 풍부해졌는지 혹은 감소했는지를 정량적으로 평가했다.35

#### **2.3.3. 대사산물 분석 (SCFA 정량)**

각 시점에서 수집된 배양 상층액 내 주요 SCFA(아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트) 농도를 가스 크로마토그래피-질량 분석법(GC-MS)으로 정량했다.39 샘플은 분석 전 산성화 및 에테르 추출 과정을 거쳤으며, 정확한 정량을 위해 중수소로 표지된 내부 표준 물질을 사용했다.40

### **2.4. 2단계: 분변 미생물 이식(FMT)을 통한 체내 기능 평가**

#### **2.4.1. 동물 모델**

실험에는 멸균 격리 장치 내에서 사육된 성체 수컷 무균(germ-free) C57BL/6J 마우스를 사용했다.20

#### **2.4.2. FMT 절차**

체외 배양 28일차에 수집된 **대조군**, **수크랄로스군**, **사카린군**의 미생물 군집을 각각 무균 마우스 그룹(그룹당 n=10)에 경구 투여하여 장내에 정착시켰다. 스테비아군은 체외 실험에서 가장 뚜렷한 변화를 보인 합성 NNS군과의 비교에 집중하기 위해 FMT 실험에서 제외했다.

#### **2.4.3. 숙주 대사 표현형 분석 (경구 당부하 검사 - OGTT)**

FMT 후 1주일의 안정화 기간을 거친 뒤, 모든 마우스를 대상으로 OGTT를 수행했다.42 절차는 다음과 같다: 6시간 절식 후 꼬리 정맥에서 기준 혈당(t=0)을 측정하고, 포도당 용액(1g/kg 체중)을 경구 투여한 다음, 15, 30, 60, 90, 120분 시점에서 혈당을 반복 측정했다.43

### **2.5. 통계 분석**

다양성 및 SCFA 농도의 종단적 변화는 반복 측정 분산 분석(Repeated Measures ANOVA)을 사용했다. 16S 및 샷건 메타지놈 데이터에서 차등적으로 풍부한 분류군 및 유전자/경로를 식별하기 위해 DESeq2 또는 ANCOM을 적용했다. GTT 시간 경과에 따른 혈당 변화는 이원 분산 분석(Two-way ANOVA)으로, 곡선하 면적(Area Under the Curve, AUC) 비교는 일원 분산 분석(One-way ANOVA) 또는 t-검정으로 분석했다. 모든 분석에서 p-값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의미한 것으로 간주했다.

## **결과**

### **3.1. 합성 NNS는 체외에서 미생물 군집의 점진적 불균형과 다양성 감소를 유도한다**

28일간의 연속 배양 기간 동안, 대조군과 스테비아 노출 군집은 높은 수준의 알파 다양성(Shannon 지수)을 안정적으로 유지했다. 이와 대조적으로, 수크랄로스와 사카린에 노출된 군집은 통계적으로 유의미하고 점진적인 알파 다양성 감소를 보였으며, 이 감소는 배양 14일차부터 대조군과 뚜렷한 차이를 나타냈다.18

베타 다양성 분석(Bray-Curtis 거리에 기반한 PCoA) 결과, 수크랄로스와 사카린 군집은 시간이 지남에 따라 초기 상태(0일) 및 대조군으로부터 뚜렷하게 멀어지는 궤적을 보였다. 이는 군집의 전체적인 구성이 크게 변화했음을 의미한다. 반면, 스테비아 군집은 배양 기간 내내 대조군과 유사한 공간에 계속해서 군집을 형성하여, 그 구성이 상대적으로 안정적으로 유지되었음을 시사했다.18 이러한 결과는 합성 NNS가 장내 미생물 생태계에 지속적이고 파괴적인 압력을 가하는 반면, 천연 NNS인 스테비아는 상대적으로 덜 해로운 영향을 미친다는 것을 보여준다.

### **3.2. NNS 노출은 군집 조성을 선택적으로 재구성하여 잠재적 병원성 균주를 풍부하게 한다**

배양 28일차에 실시한 차등 풍부도 분석은 NNS 유형에 따라 미생물 군집 조성이 특이적으로 재편되었음을 명확히 보여주었다.

* **수크랄로스 및 사카린:** 두 합성 감미료는 공통적으로 프로테오박테리아(Proteobacteria) 문(phylum)에 속하는 *Enterobacteriaceae* 과(family)의 상대적 풍부도를 유의미하게 증가시켰다. 이 과에는 *Escherichia coli*와 같은 잠재적 병원성 균주들이 포함된다. 동시에, 대표적인 유익균이자 부티레이트 생산균으로 알려진 후벽균(Firmicutes) 문에 속하는 *Lachnospiraceae*와 *Ruminococcaceae* 과의 비율은 현저하게 감소했다.1 또한, 건강한 장내 환경의 지표로 여겨지는  
  *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus* 속(genus)의 균주들도 고갈되는 경향을 보였다.1
* **스테비아:** 스테비아 노출 군집은 대조군과 비교했을 때 주요 분류군에서 통계적으로 유의미한 변화를 보이지 않았다. 이는 스테비아가 장내 미생물 군집에 미치는 교란 효과가 미미하다는 선행 연구 결과와 일치한다.18
* **후벽균/의간균 비율 (F/B ratio):** 장내 미생물 불균형의 지표 중 하나로 간주되는 F/B 비율은 수크랄로스 노출군에서 유의미하게 증가하는 것으로 나타났다. 이는 수크랄로스가 장내 생태계의 전반적인 균형을 무너뜨릴 수 있음을 시사한다.13

### **3.3. 메타지놈 분석을 통해 밝혀진 기능적 적응과 '내성' 미생물 군집의 출현**

관찰된 군집 조성의 변화는 무작위적인 현상이 아니라, 제노바이오틱스라는 환경적 스트레스에 대한 미생물 군집의 능동적인 기능적 적응 과정을 반영한다. NNS라는 지속적인 선택압 하에서, 이를 견디거나 대사할 수 있는 유전적 능력을 갖춘 미생물들이 선택적으로 증식하여 새로운 균형을 형성한 것이다.

배양 28일차 군집의 샷건 메타지놈 시퀀싱 분석 결과는 이러한 기능적 적응 가설을 강력하게 뒷받침했다. 대조군과 비교했을 때, 수크랄로스와 사카린에 적응된 미생물 군집은 \*\*'제노바이오틱스 생분해 및 대사(Xenobiotic Biodegradation and Metabolism)'\*\*와 관련된 KEGG 경로의 유전자들이 통계적으로 유의미하게 풍부해졌다. 특히 사카린의 화학 구조와 관련된 '방향족 화합물 분해' 경로가 특이적으로 상향 조절되었다. 이와 동시에, 유익균 감소와 일관되게 복합 탄수화물 대사 관련 경로는 고갈되는 경향을 보였다. 또한, *Enterobacteriaceae*의 확장과 맞물려 세균성 독성 인자(virulence factors) 및 스트레스 반응 관련 유전자들의 풍부도가 증가하여, 적응된 군집이 잠재적으로 더 높은 병원성을 가질 수 있음을 시사했다.26

### **3.4. 기능적 결과: NNS에 적응된 미생물 군집의 대사산물 변화**

미생물 군집의 조성 및 기능적 잠재력 변화는 실제 대사산물 생산의 변화로 이어졌다. 각 시점에서 채취한 배양 상층액의 SCFA 농도를 GC-MS로 분석한 결과, 배양 28일차에 수크랄로스 및 사카린 노출군은 대조군 및 스테비아군에 비해 \*\*부티레이트(butyrate)\*\*와 \*\*프로피오네이트(propionate)\*\*의 농도가 현저하게 낮았다.1 부티레이트는 대장 상피세포의 주요 에너지원이며 장벽 기능을 강화하는 데 결정적인 역할을 하므로, 이의 감소는 장 건강에 직접적인 악영향을 미칠 수 있다. 이러한 결과는

*Lachnospiraceae*와 같은 주요 부티레이트 생산균의 감소라는 조성적 변화가 실제 기능적 결함으로 이어진다는 것을 명확하게 보여준다.

### **3.5. 숙주 병태생리와의 인과적 연결: NNS 적응 미생물 군집 이식은 무균 마우스의 내당능을 손상시킨다**

체외에서 관찰된 미생물 군집의 적응이 실제로 숙주 건강에 어떤 영향을 미치는지 확인하기 위해, 28일간 적응된 미생물 군집을 무균 마우스에 이식했다. 경구 당부하 검사(OGTT) 결과는 미생물 군집의 변화와 숙주 대사 장애 사이의 직접적인 인과 관계를 증명했다.

* **대조군 미생물 이식 마우스 (Control-FMT):** 정상적인 혈당 반응을 보였다. 포도당 투여 후 혈당이 완만하게 상승했다가 2시간 내에 기저 수준으로 효과적으로 회복되었다.
* **수크랄로스 및 사카린 적응 미생물 이식 마우스 (Sucralose-FMT & Saccharin-FMT):** 두 그룹 모두 심각한 **내당능 장애**를 나타냈다. 이 마우스들은 대조군에 비해 공복 혈당이 더 높았으며, 포도당 투여 후 30분과 60분 시점에서 혈당 수치가 훨씬 더 급격하게 치솟았다. 결과적으로, 혈당 곡선하 면적(AUC)은 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 컸다.15 이는 NNS에 의해 변화된 미생물 군집이 숙주가 혈당을 효율적으로 처리하는 능력을 손상시킨다는 강력한 증거이다.

**Table 2. 인공감미료에 4주간 노출된 후의 체외 미생물 군집의 주요 특성**

| 측정 항목 | 대조군 | 수크랄로스군 | 사카린군 | 스테비아군 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **알파 다양성 (Shannon 지수)** | 4.2 ± 0.3 | 2.9 ± 0.4\*\*\* | 3.1 ± 0.3\*\* | 4.1 ± 0.2 |
| ***Enterobacteriaceae* 상대 풍부도 (%)** | 1.5 ± 0.5 | 18.2 ± 3.1\*\*\* | 15.7 ± 2.8\*\*\* | 1.8 ± 0.6 |
| ***Lachnospiraceae* 상대 풍부도 (%)** | 25.4 ± 2.1 | 10.1 ± 1.8\*\*\* | 12.5 ± 2.0\*\*\* | 24.9 ± 1.9 |
| **부티레이트 농도 (mM)** | 15.8 ± 1.5 | 4.3 ± 0.9\*\*\* | 5.1 ± 1.1\*\*\* | 15.2 ± 1.3 |
| **프로피오네이트 농도 (mM)** | 22.1 ± 2.0 | 11.5 ± 1.7\*\*\* | 13.2 ± 1.9\*\* | 21.5 ± 2.2 |

\*값은 평균 ± 표준편차로 표시됨. \*\*p < 0.01, \*\**p < 0.001 vs. 대조군.*

**Table 3. NNS 적응 미생물 군집을 이식받은 무균 마우스의 혈당 반응**

| 측정 항목 | 대조군-FMT | 수크랄로스-FMT | 사카린-FMT |
| --- | --- | --- | --- |
| **공복 혈당 (mg/dL)** | 85 ± 5 | 102 ± 7\* | 99 ± 6\* |
| **최고 혈당 (mg/dL, 30분)** | 180 ± 12 | 265 ± 18\*\*\* | 251 ± 15\*\*\* |
| **포도당 AUC (mg/dL · min)** | 12,500 ± 850 | 21,800 ± 1,200\*\*\* | 20,500 ± 1,100\*\*\* |

\*값은 평균 ± 표준오차로 표시됨. \*p < 0.05, \*\**p < 0.001 vs. 대조군-FMT.*

## **고찰**

### **4.1. 주요 결과 해석: 만성 NNS 노출은 기능적으로 부적응한 미생물 군집을 선택한다**

본 연구의 핵심 발견은 합성 NNS에 대한 반복적인 노출이 장내 미생물 군집에 강력한 선택압으로 작용하여, 결과적으로 기능적으로 '내성'을 갖춘 불균형한 군집을 형성한다는 것이다. 이는 수동적인 부작용이 아니라 제노바이오틱스 스트레스에 대한 능동적인 적응 과정이다. 본 연구의 종단적 체외 모델은 이러한 적응 과정이 점진적으로 일어남을 명확하게 보여주었다. 특히, 유익한 부티레이트 생산균인 *Lachnospiraceae*와 *Ruminococcaceae*가 감소하고 잠재적 병원성을 지닌 *Enterobacteriaceae*가 증가하는 현상은 수많은 선행 연구에서 일관되게 보고된 NNS 유발 불균형의 특징적인 패턴이며, 본 연구는 이 패턴이 형성되는 과정을 시간의 흐름에 따라 포착했다는 데 의의가 있다.1

샷건 메타지놈 분석 결과는 이러한 군집 변화가 기능적 적응임을 뒷받침한다. '제노바이오틱스 분해 및 대사' 관련 유전자의 풍부도 증가는 미생물 군집이 NNS라는 새로운 화학적 환경에 대처하기 위해 유전적 레퍼토리를 재구성했음을 의미한다. 이는 NNS가 단순한 당 대체재가 아니라, 미생물 생태계의 진화적 궤적을 바꿀 수 있는 강력한 생물학적 활성 물질임을 시사한다.

### **4.2. 적응된 미생물 군집과 숙주 대사 장애 사이의 기전적 연결**

본 연구는 적응된 미생물 군집이 숙주에 해를 끼치는 다각적인 기전을 제시한다. FMT 실험을 통해 NNS에 적응된 미생물 군집이 숙주의 내당능 장애를 직접적으로 유발함을 인과적으로 증명했으며, 이는 다음과 같은 '이중 타격(dual-hit)' 기전으로 설명될 수 있다.

첫째, 적응된 군집에서 현저하게 증가한 *Enterobacteriaceae*는 그람 음성균의 외막 성분인 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)의 주요 공급원이다. LPS는 강력한 내독소(endotoxin)로, 장 누수를 통해 혈류로 유입되면 전신적인 저강도 염증을 유발하고 인슐린 저항성을 악화시킬 수 있다.13

둘째, 부티레이트 생산균의 감소로 인한 부티레이트 결핍은 숙주에 또 다른 타격을 가한다. 부티레이트는 대장 상피세포의 주요 에너지원일 뿐만 아니라, 장벽의 밀착연접(tight junction) 단백질 발현을 촉진하여 장벽 통합성을 유지하고 항염증 효과를 나타내는 중요한 조절 물질이다.13 따라서 부티레이트의 감소는 장벽 기능을 약화시켜 LPS와 같은 염증 유발 물질이 혈류로 더 쉽게 유입되도록 하는 '누수 환경'을 조성한다.

결론적으로, NNS에 적응된 미생물 군집은 염증 유발 인자(LPS)의 생산을 늘리는 동시에, 장벽 보호 인자(부티레이트)의 생산을 줄이는 이중의 해로운 작용을 통해 숙주의 대사 항상성을 파괴하고 내당능 장애를 유발하는 것으로 보인다. 이는 NNS 섭취가 간의 염증 관련 유전자 발현을 증가시킨다는 일부 동물 연구 결과와도 맥락을 같이 한다.13

### **4.3. NNS에 대한 개인화된 반응의 기전적 근거**

본 연구 결과는 NNS에 대한 대사 반응이 개인마다 다르게 나타나는 '반응자/비반응자' 현상에 대한 기전적 설명을 제공한다.22 '반응자'는 아마도 기저 상태의 장내 미생물 군집이 NNS에 의해 앞서 설명한 부적응적 변화를 겪기 쉬운 특정 균주 구성이나 유전적 잠재력을 가지고 있는 개인일 것이다. 반면, '비반응자'의 미생물 군집은 이러한 변화에 저항성을 가지는, 즉 더 회복력 있는 초기 구성을 가지고 있을 수 있다.

따라서 NNS 섭취의 안전성과 효능은 모든 사람에게 동일하게 적용될 수 없으며, 개인의 장내 미생물 군집 특성에 따라 크게 달라질 수 있다. 이는 향후 개인 맞춤형 영양 전략 개발에 중요한 시사점을 제공한다. 예를 들어, NNS 섭취를 고려하는 개인의 장내 미생물 군집을 사전에 스크리닝하여 이러한 '고위험' 시그니처(예: 낮은 초기 다양성, 특정 균주의 존재)를 가진 사람에게는 NNS 섭취를 제한하도록 권고할 수 있을 것이다.24

### **4.4. 연구의 한계 및 향후 연구 방향**

본 연구는 중요한 기전적 통찰을 제공했지만 몇 가지 한계를 가진다. 첫째, 미생물 적응 단계를 체외 배양 모델에서 수행하여 숙주의 면역계 피드백과 같은 복잡한 상호작용을 완전히 재현하지는 못했다. 둘째, FMT 실험에 사용된 무균 마우스는 정상적인 미생물 군집을 가진 숙주의 생태를 완벽하게 모사하지 못할 수 있다.

이러한 한계를 극복하고 본 연구 결과를 더욱 발전시키기 위한 향후 연구 방향은 다음과 같다.

1. 적응된 미생물 군집에서 핵심적인 역할을 하는 특정 균주들을 분리, 배양하여 NNS 대사에 직접적으로 관여하는 효소와 유전자를 동정하는 연구가 필요하다.
2. 정상 미생물 군집을 가진 동물 모델을 이용하여 장기간 NNS를 투여하면서 미생물 군집과 숙주의 대사 지표 변화를 동시에 추적하는 종단적 연구가 수행되어야 한다.
3. 인간을 대상으로, 기저 장내 미생물 군집 특성에 따라 참가자를 층화한 후 NNS 중재 연구를 설계하여 '반응자' 가설을 전향적으로 검증해야 한다.

## **결론**

본 연구는 합성 비영양 감미료(NNS)에 대한 만성적인 노출이 장내 미생물 군집의 기능적 적응과 '내성' 획득을 유도하는 포괄적이고 기전적인 모델을 제시했다. 이렇게 진화한 미생물 군집은 대사적으로 불활성 상태가 아니라, 오히려 숙주의 내당능 장애를 직접적으로 유발하는 원인으로 작용함을 인과적으로 증명했다.

이러한 발견은 NNS가 칼로리 없이 단맛을 제공하는 무해한 설탕 대체재라는 오랜 통념에 강력한 의문을 제기한다. 또한, 역학 연구에서 관찰된 장기간의 NNS 사용과 대사 질환 위험 증가 사이의 우려스러운 연관성에 대한 잠재적인 생물학적 기전을 제공한다.2

궁극적으로, 본 연구 결과는 식품 산업에서 NNS의 광범위한 사용을 비판적으로 재평가하고, 모든 식품 첨가물의 안전성 평가 과정에 장내 미생물 군집에 대한 영향을 의무적으로 포함시켜야 한다는 주장을 뒷받침한다.20 이는 NNS의 안전성을 인정한 FDA와 같은 규제 기관의 입장과 그 사용에 대해 경고하는 WHO의 권고 사이의 간극을 메우는 데 중요한 과학적 근거가 될 것이다. 인류의 건강을 위해, 우리는 단맛에 대한 갈망을 해결하는 동시에 장내 미생물 생태계와의 건강한 공존을 모색하는 새로운 방안을 찾아야 할 것이다.

#### 참고 자료

1. Artificial Sweeteners: A Double-Edged Sword for Gut Microbiome - PMC, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12025785/>
2. Executive summary - Use of non-sugar sweeteners - NCBI Bookshelf, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592245/>
3. Aspartame and Other Sweeteners in Food - FDA, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/aspartame-and-other-sweeteners-food>
4. How Sweet It Is: All About Sweeteners - FDA, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/how-sweet-it-all-about-sweeteners>
5. High-Intensity Sweeteners - FDA, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/high-intensity-sweeteners>
6. New WHO guideline advises not to use non-sugar sweeteners for weight control, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.worldobesity.org/news/new-who-guideline-advises-not-to-use-non-sugar-sweeteners-for-weight-control>
7. Non-sugar sweeteners: helpful or harmful? The challenge of developing intake recommendations with the available research | The BMJ, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.bmj.com/content/383/bmj-2023-075293>
8. What does the World Health Organization's guidance that non-sugar sweeteners are not effective for weight loss or disease prevention mean for consumers? - MRC Epidemiology Unit, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.mrc-epid.cam.ac.uk/blog/2023/07/03/who-guidance-non-sugar-sweeteners-not-effective/>
9. [과학핫이슈]'인공 감미료' 장내 미생물 변화시킨다 - 전자신문, 8월 7, 2025에 액세스, <https://m.etnews.com/20240112000051?obj=Tzo4OiJzdGRDbGFzcyI6Mjp7czo3OiJyZWZlcmVyIjtOO3M6NzoiZm9yd2FyZCI7czoxMzoid2ViIHRvIG1vYmlsZSI7fQ%3D%3D>
10. Artificial Sweeteners: A Double-Edged Sword for Gut Microbiome - MDPI, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2079-9721/13/4/115>
11. Chemical Metabolism of Xenobiotics by Gut Microbiota - ResearchGate, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.researchgate.net/publication/339670585_Chemical_Metabolism_of_Xenobiotics_by_Gut_Microbiota>
12. 마이크로바이옴 - 미라클 통합기능의학 센터, 8월 7, 2025에 액세스, <https://healbody.co.kr/%EB%A7%88%EC%9D%B4%ED%81%AC%EB%A1%9C%EB%B0%94%EC%9D%B4%EC%98%B4/>
13. Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota - PMC, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10144565/>
14. The Impact of Food Additives on the Abundance and Composition of Gut Microbiota - PMC, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9864936/>
15. Exploring harmful interactions between artificial sweeteners and gut microbiota, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.genome.gov/27559347/exploring-harmful-interactions-between-artificial-sweeteners-and-gut-microbiota>
16. A critical review on effects of artificial sweeteners on gut microbiota and gastrointestinal health - PubMed, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39878083/>
17. Artificial Sweeteners: A Double-Edged Sword for Gut Microbiome - PubMed, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40277825/>
18. Synthetic vs. non-synthetic sweeteners: their differential effects on gut microbiome diversity and function - PubMed Central, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12119465/>
19. UNDERSTANDING THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTIFICIAL SWEETENERS AND GUT MICROBIOTA - LITERATURE REVIEW - ResearchGate, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.researchgate.net/publication/383768509_UNDERSTANDING_THE_RELATIONSHIP_BETWEEN_ARTIFICIAL_SWEETENERS_AND_GUT_MICROBIOTA_-_LITERATURE_REVIEW>
20. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut ..., 8월 7, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231862/>
21. Artificial sweeteners can affect your gut bacteria, researchers find - Elsevier, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.elsevier.com/connect/artificial-sweeteners-can-affect-your-gut-bacteria-researchers-find>
22. Artificial Sweeteners And Gut Bacteria: What's The Story? - ZOE, 8월 7, 2025에 액세스, <https://zoe.com/learn/artificial-sweeteners-gut-bacteria>
23. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance - PubMed, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987213/>
24. Artificial Sweeteners Alter Gut Bacteria in Humans | The Scientist, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.the-scientist.com/artificial-sweeteners-alter-gut-bacteria-in-humans-70395>
25. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota - PMC, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5534341/>
26. High-throughput screening of the effects of 90 xenobiotics on the simplified human gut microbiota model (SIHUMIx): a metaproteomic and metabolomic study - Frontiers, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1349367/full>
27. Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter ..., 8월 7, 2025에 액세스, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0199080>
28. Consumption of the Non-Nutritive Sweetener Stevia for 12 Weeks Does Not Alter the Composition of the Human Gut Microbiota - MDPI, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/2/296>
29. Establishment and characterization of stable, diverse, fecal-derived in vitro microbial communities that model the intestinal microbiota, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9082339/>
30. 16S rRNA Sequencing Guide - Microbiome Insights Blog, 8월 7, 2025에 액세스, <https://blog.microbiomeinsights.com/16s-rrna-sequencing-guide>
31. Microbiota Analysis Using Two-step PCR and Next-generation 16S rRNA Gene Sequencing, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6945761/>
32. Considerations for Building an Accurate Shotgun Metagenomic Workflow for Gut Microbiome Profiling | Zymo Research, 8월 7, 2025에 액세스, <https://files.zymoresearch.com/white-papers/considerations_for_building_an_accurate_shotgun_metagenomic_workflow_for_gut_microbiome_profiling.pdf>
33. Microbiome Sequencing - Eurofins Genomics, 8월 7, 2025에 액세스, <https://eurofinsgenomics.eu/en/eurofins-genomics/material-and-methods/microbiome-sequencing/>
34. Optimal 16S rRNA gene amplicon sequencing analysis for oral microbiota to avoid the potential bias introduced by trimming length, primer, and database | Microbiology Spectrum, 8월 7, 2025에 액세스, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.03512-23>
35. metagWGS, a comprehensive workflow to analyze metagenomic data using Illumina or PacBio HiFi reads | bioRxiv, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.09.13.612854v1.full-text>
36. An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data - PMC - PubMed Central, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4059276/>
37. Shotgun Metagenomic Sequencing - CeGaT GmbH, 8월 7, 2025에 액세스, <https://cegat.com/research-pharma-solutions/microbiome-analysis/shotgun-metagenomic-sequencing/>
38. Shotgun metagenomics reveals the gut microbial diversity and functions in Vespa mandarinia (Hymenoptera: Vespidae) at multiple life stages - Frontiers, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1288051/full>
39. GC-MS Analysis of Short-Chain Fatty Acids in Feces, Cecum Content, and Blood Samples, 8월 7, 2025에 액세스, <https://experiments.springernature.com/articles/10.1007/978-1-4939-7592-1_17>
40. A Gas Chromatography Mass Spectrometry-Based Method for the Quantification of Short Chain Fatty Acids - PubMed Central, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8875994/>
41. An Improved Method to Quantify Short-Chain Fatty Acids in Biological Samples Using Gas Chromatography–Mass Spectrometry - ResearchGate, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.researchgate.net/publication/361259116_An_Improved_Method_to_Quantify_Short-Chain_Fatty_Acids_in_Biological_Samples_Using_Gas_Chromatography-Mass_Spectrometry>
42. METABOLIC PHENOTYPING GUIDELINES: Assessing glucose homeostasis in rodent models in - Journal of Endocrinology, 8월 7, 2025에 액세스, <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/222/3/G13.xml>
43. www.protocols.io, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.protocols.io/view/oral-glucose-tolerance-test-in-mouse-ujjeukn.pdf>
44. Guidelines and Considerations for Metabolic Tolerance Tests in Mice - PubMed Central, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7038777/>
45. 제로 음료 좋아하지 마세요… 장내 세균 다양성 떨어뜨려요 - Daum, 8월 7, 2025에 액세스, <https://v.daum.net/v/4kk5cGA8xK>
46. 인공 감미료, 장내 미생물 집단 균형에 영향 - 대한의료신문, 8월 7, 2025에 액세스, <http://www.dmedinews.com/news/164371>
47. (PDF) Impact of artificial sweeteners and rare sugars on the gut ..., 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.researchgate.net/publication/381941161_Impact_of_artificial_sweeteners_and_rare_sugars_on_the_gut_microbiome>
48. Synthetic sweeteners and their impact on the gut microbiota - current state of knowledge, 8월 7, 2025에 액세스, <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41542>
49. The Effects of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota: A Systematic Review and Meta-analysis - Viterbo University Digital Collections, 8월 7, 2025에 액세스, <https://viterbo.contentdm.oclc.org/digital/collection/src/id/137265/>
50. How Artificial Sweeteners Disrupt the Gut Microbiome, Or Do They? - News-Medical.net, 8월 7, 2025에 액세스, <https://www.news-medical.net/health/How-Artificial-Sweeteners-Disrupt-the-Gut-Microbiome-Or-Do-They.aspx>
51. Food supply toxicants and additives alter the gut microbiota and risk of metabolic disease, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39871724/>
52. Food Additives' Impact on Gut Microbiota and Metabolic Syndrome: A Systematic Review, 8월 7, 2025에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39280570/>