

증례

비알코올지방간질환을 동반한 비만 환자에서 Glucagon-Like Peptide-1 수용체작용제를 이용한 효과적인 치료 증례

이태식

연세대학교 원주외과대학 원주세브란스기독병원 가정의학과

Case of Effective Treatment using Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in Patient with Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Tae Sic Lee

Department of Family Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Obesity is closely related to chronic diseases and cancer. The present case report aims to discuss the anti-obesity treatment strategy and the evaluation of the clinical progress in a patient with obesity and concurrent fatty liver disease. Following five months of treatment with liraglutide and rosuvastatin, the patient had a weight reduction of 3 kg (4.7%), a decrease in fasting blood sugar by 42 mg/dl (26.6%), a decrease in low-density lipoprotein cholesterol by 82 mg/dl (60.2%), and decrease in alanine transaminase. This case report documented the treatment of a patient with common chronic diseases encountered in the outpatient setting. Based on the therapeutic effects documented in clinical and laboratory indices, the anti-obesity treatment plan significantly aided in managing chronic diseases.

Keywords: Liraglutide, Statin, Non-alcoholic fatty liver disease, Dyslipidemia

Received September 29, 2023

Revised December 3, 2023

Accepted December 6, 2023

Corresponding author

Tae Sic Lee

Department of Family Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea

Tel: +82-33-741-1417

E-mail: ddasic123@yonsei.ac.kr

서론

비만은 전 세계적인 건강 문제로 대략 15억 명의 성인들이 과체중으로 추정되며, 그중 약 2억 명의 남성과 3억 명의 여성이 비만 상태로 추정되고 있다.¹ 비만은 대사증후군(metabolic syndrome)과 다양한 만성질환과 밀접하게 관련되어 있으며, 구체적으로는 2형당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 만성신질환, 심혈관 질환, 폐쇄수면무호흡, 골관절염 및 악성 종양(예: 유방, 대장 및 전립선)과 연관되어 있고, 이러한 요소들은 비만인 개인에서 관찰되는 사망률 증가로 이어진다.² 특히, 비만의 증가 추세는 비알코올지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)의 발병률과 심각도 증가와 밀접하게 연관되어 있다.³ NAFLD는 단순 지방

증과 비알코올지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)을 포함하며, 이들은 후에 간경화 및 간세포암으로 진행될 수 있다.

비만의 기본적인 치료 방법은 식사치료, 운동치료, 행동치료, 약물치료, 수술치료 등으로 다양하다. 비만 약물 중, 리라글루티드(liraglutide)는 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 효현제로, 국내에서 비만 치료제로 승인된 약물이다. 본 증례는 NAFLD를 포함한 여러 만성 질환을 동반한 비만환자에게 생활습관교정 및 liraglutide를 포함한 약물치료를 시행하고, 다양한 검사실적 지표를 통해 치료 효과를 평가한 결과를 보고하고자 한다.

증례

본 증례의 대상자는 53세 여자 환자로 비만 치료를 위해 가정의학과 외래에 내원하였다. 내원 당시 환자의 키, 체중, 체질량지수는 153 cm, 64 kg, 27.3 kg/m²이었고, 수축기, 이완기 혈압은 122/52 mmHg였다. 이 환자는 고혈압, 당뇨병, 관상동맥질환을 진단받고 1차 의원에서 약물 치료를 받고 있었다. 일주일에 평균 2번의 중강도 이상의 운동을 하였으며, 보통 오후 7시에 저녁식사를 하였다. 환자는 내원 당시 시행한 전혈구검사서 백혈구 6.25 E9/L, 혈색소 14.8 g/dl 관찰되었고, 임상화학검사서 Total cholesterol 234 mg/dl, Triglyceride 214 mg/dl, High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 61 mg/dl, Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 136 mg/dl, Fasting serum glucose 158 mg/dl, serum alanine transaminase (ALT) 49 IU/L, aspartate aminotransferase (AST) 36 IU/L 소견을 보였다. 외래에서 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 비장비대를 동반하지 않은 지방간 소견 (A) 및 복부 대동맥에 동맥경화 소견 (B) 관찰되었다(Figure 1). 최근 서울대 연구팀은 신체 계측 지표, 혈액검사, 질병력을 통해 비알코올 지방간 지표(hepatic steatosis index, HSI)를 개발하였고,⁴ 다음과 같은 방법으로 계산을 한다:

$$\text{HSI} = \text{ALT}/\text{AST} \times 8 + \text{BMI} + \text{sex (men: 0, women: 2)} + \text{diabetes (no: 0, yes: 2)}$$

본 환자의 처음 외래 진료 당시의 임상정보를 바탕으로 계산한 HSI의 점수는 42.22였다.

이 환자에게는 이전의 심혈관 질환 과거력과 높은 LDL-C 수치를 근거로 rosuvastatin 10 mg quaque die (QD) 투여하였다. 비만치료를 위해 liraglutide 0.6 mg QD 투여하였다. 저녁은 가능한 채식 위주의 식단으로 섭취하고, 간식을 가능한 피하도록 식사 교육을 하였다.

한달 뒤, 내원 시 체중은 61 kg, 체질량지수는 26.1 kg/m²이었고, 수축기 혈압 111 mmHg, 이완기 혈압 62 mmHg로 수축기 혈압이 감소하였다. 한달 동안, 흉통, 복통 등의 특이 증상은 보이지 않았고, 혈색소는 14.4 g/dl로 크게 변화가 없었으며, 공복 혈당은 125 mg/dl로 감소

한 소견이 관찰되었다. LDL-C는 83 mg/dl로 감소되었고, ALT 23 IU/L, AST 23 IU/L로 감소되었다. 이에 환자에게 rosuvastatin 10 mg, liraglutide 0.6 mg QD 투여를 유지하였다. 두 번째 방문 시의 HSI 점수는 38.05로 처음 방문 때 보다, 약 4.17의 HSI 감소 소견을 보였다.

환자는 2개월 후, 외래에 내원하였고, 시행한 문진에서 운동 패턴은 이전과 비슷하였고, 식사 패턴은 저녁 식사 시간이 7시에서 5시로 변화하였다. 당시 체중은 61 kg으로 유지되었고, 수축기 혈압은 101 mmHg로 감소되었으며, 공복혈당은 139 mg/dl였다. Serum ALT 19 IU/L, AST 18 IU/L로 감소되었고, LDL-C는 58 mg/dl로 감소되었다. 체중 변화는 없었으나, 전체적인 대사 지표에서 긍정적인 방향으로 변화되고 있어서, rosuvastatin 10 mg, liraglutide 0.6 mg을 유지하였다. 4개월 뒤, 외래 내원 당시 체중은 61 kg으로 유지되고, 수축기 혈압은 98 mmHg로 감소하였다. 공복혈당은 116 mg/dl로 감소되었으며, ALT는 24 IU/L, AST는 26 IU/L로 약간 증가하였고, HSI는 37.44로, 초진 때의 HSI 값과 비교해 보았을 때, 4.79의 HSI 감소 소견을 보였다. 마지막으로, LDL-C는 54 mg/dl로 유지되고 있었다.

고찰

본 증례는 비만치료의 항비만효과 뿐 아니라, 이상지질혈증, 지방간, 당뇨병과 같은 만성 질환 조절효과를 보고하였다. 상기 환자는 복부CT 상에서 간의 Hounsfield unit 감소, serum ALT가 mild하게 증가되어 있는 전형적인 지방간 환자였다. AST, ALT는 각각 Glutamic-Oxaloacetic Transaminase 1 (GOT1), Glutamic--Pyruvic Transaminase (GPT) 유전자에 의해서 생성된다. GOT1유전자는 심장, 뇌, 근육, 간에서 발현이 되고, GPT는 간, 대장에서 발현된다. 최근 지방간 예측모델을 고찰한 연구에서는 한국에서 개발된 hepatic steatosis index와 미국에서 개발된 Framingham steatosis index가 지방간 예측에 있어서 serum ALT에 가중치를 두었음을 보고하였다.⁵ 본 증례에서는 비만치료를 통해 간기능 개선을 위한 추가적인 약물 처방없이, 환자의 간수치 감소가 관찰되었고, 이는 간 특이적인 GPT 유전자에 의해 만들어진 ALT에서 더 뚜렷하였다. 이는 GLP1 수용체 효현제가 지방간의 진행을 억제하는데 효과가 있음을 간 특이적인 GPT 유전자의 발현

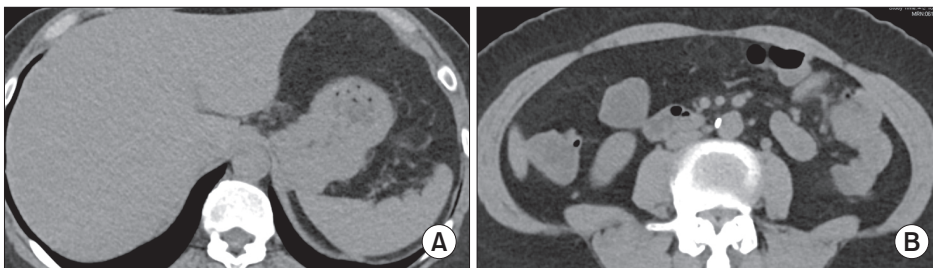


Fig. 1. Abdominal computed tomography scan findings of the current case patient. (A) Fatty liver without splenomegaly, (B) atherosclerosis in abdominal aorta.

에 의해 생성되는 ALT의 감소를 통해서 확인할 수 있었다(Figure 2⁶).

본 증례는 비만 치료를 통해 비알코올 지방간 지표의 감소 효과를 보고하였다. 이는 체중 감량으로 인한 지방간의 호전으로 해석할 수도 있고, GLP-1 효현제의 약리학적 효과로 인한 간수치의 감소로 판단할 수도 있다. 최근 연구에서 체중 감소가 지방간 완화에 분명한 효과가 있음을 보고하였다.⁷ 구체적으로는, 체중이 10% 이상 감소한 모든 피험자에서 NAFLD에 대한 객관적 평가지표인 NAFLD activity score (NAS)가 감소했으며, 90%는 NASH가 해결되었고 45%는 섬유화가 역행하였다.⁷ 체중 감량은 장내 미생물 불균형의 완화, PPAR α / δ / γ 의 조절, 간성상세포의 억제 등을 통해 간내 염증을 감소시키고 재생을 촉진한다고 여러 연구들이 공통적으로 보고하고 있다.^{8,9}

Lira-NAFLD 연구는 6개월간 liraglutide 1.2 mg/day를 중재를 통해 간지방량이 감소되었음을 성공적으로 증명하였다.¹⁰ 쥐모델에서 liraglutide의 치료는 간 섬유화는 감소시키지 못하였지만, 간의 중성지방량을 감소시키고, NAFLD activity score 지표 중에 지방량과 염증을 감소시켰다.¹¹ 그 밖에 GLP-1 효현제는 산화스트레스의 감소 및 염증과 관련된 IL-1 β 유전자의 발현량을 억제하는 결과를 보였다.¹¹ 이밖에도 GLP-1 효현제의 항염증, 항노화 효과는 뇌, 심장 등 활발히 연구되고 있지만, 다소 일치되지 않는 결과들이 보고되고 있어서¹²⁻¹⁴ 향후 더 많은 연구들이 진행될 것으로 기대된다. 최근 장기 지속형 GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA)인 semaglutide가 주 1회 주사제로 개발되었다. 2상 임상시험에서 320명의 NASH 환자를 대상으로 1일 1회 피하 semaglutide (0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg)와 위약의 효과를 비교 평가하였는데, semaglutide 0.4 mg으로 치료한 결과, 72주 후 위약보

다 NASH가 해결되고 섬유화의 진행을 억제하는 결과를 보여주었다.¹⁵ 또 다른 이중맹검, 위약 대조 2상 임상시험은 38개 센터에서 생검으로 확인된 NASH 및 NASH 관련 보상성 간경변증을 가진 성인을 대상으로 semaglutide 중재를 시행하였고, 주 1회 2.4 mg semaglutide의 48주 치료는 위약 대비 간섬유화를 유의하게 개선하지는 못했으며, NASH를 호전시키지 못했다.¹⁶ 그러나 semaglutide의 이미 알려진 부작용(메스꺼움, 구토, 설사) 이외의 새로운 안전성 문제없이 간효소, 간 지방증, 심대사 위험인자(2형당뇨병 환자의 체중 감소, serum triglyceride 감소, VLDL-C 감소, HbA1c 감소)들이 개선되었다.¹⁶

이상지질혈증 환자에게 rosuvastatin 10 mg을 투여하였을 때, 약 45%의 LDL-C 감소를 보인다고 알려져 있다.¹⁷ 본 증례의 환자에서는 rosuvastatin 10 mg을 투여하였을 때, 약 60.2% (136 mg/dl to 54 mg/dl)의 LDL-C의 감소효과를 보였고, 이는 비만 치료가 만성질환 치료에 추가적인 강화효과가 있었다고 고려할 수 있다. LDL-C를 더 많이 감소시키기 위해 약물 용량을 증가시키거나 다른 기전의 약물을 복합적으로 사용하는 등의 전세계적으로 많은 시도를 해왔다. 본 증례는 비만치료가 이상지질혈증 조절에도 보조적으로 추가 도움을 줄 수 있음을 보여주었다고 할 수 있겠다.¹⁸

GLP-1 효현제는 비만 및 당뇨병 치료에서 가장 많이 사용되는 펩타이드 제제이다.¹⁹ GLP-1은 인크레틴 호르몬으로 음식 섭취에 반응하여 소장의 L세포에서 분비가 된다. GLP-1은 혈액의 혈당 농도에 따라 췌장의 랑게르한스 islet에서 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 방출을 감소시키는 쪽으로 작용한다. 일부 연구에서는 GLP-1 효현제가 연령과 관련된 내당능(혹은 당내성) 감소에 역행하는 효과를 보임

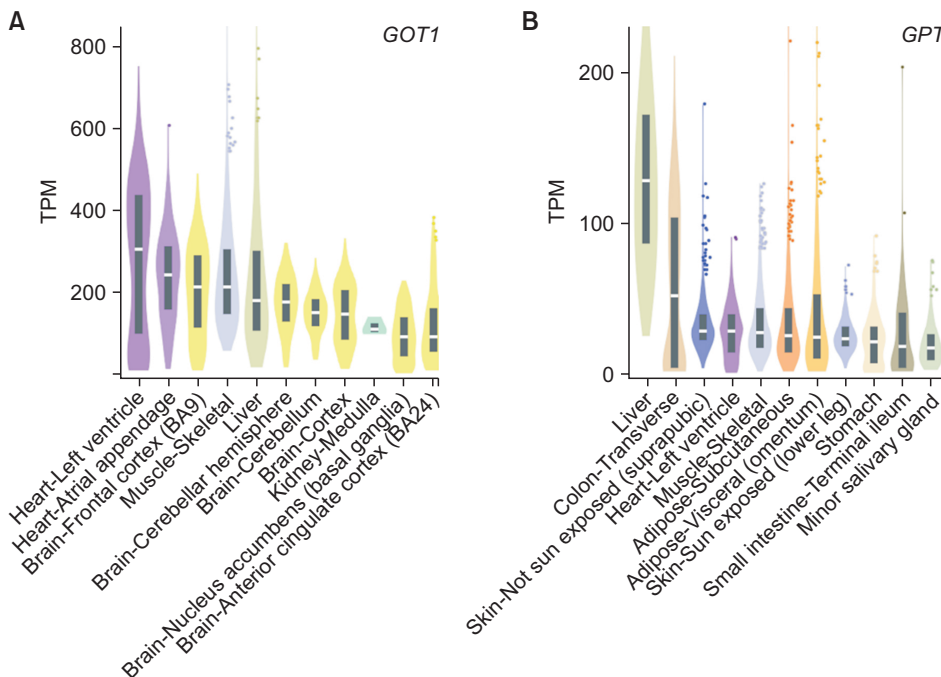


Fig. 2. Tissue-specific gene expression patterns of GOT1 and GPT.⁶ The violin plots and boxplots on the left are distributions of tissue-specific expression of GOT1 gene encoding AST. The distributions on the right show tissue-specific transcription patterns for GPT gene that produce ALT. All figures were obtained from the GTEx portal (<https://gtexportal.org/home/>, accession date: 08/16/2023⁶). GOT, Glutamic-Oxaloacetic Transaminase; GPT, Glutamic--Pyruvic Transaminase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; GTEx, Genotype-Tissue Expression Project.

을 증거하였고,²⁰ 췌장의 세포 사멸을 억제하는 쪽으로 작용함을 보고하고 있다.²¹ GLP-1 receptor (GLP-1R)는 간, 췌장, 시상하부, 신경하수체, 지방세포, 위, 혈관 내피 등 여러 조직에서 확인되었다.²¹⁻²³ 췌장의 랑게르한스섬 베타 세포에서 발견되는 G 단백질 결합 수용체 (GPCR)인 GLP-1R은 인슐린 분비를 촉진하여 혈당 수치를 조절하는 데 관여한다고 알려져 있으나, 각 조직에서의 GLP-1R 관련 생물학적 기능에 대해서는 아직 완전히 알려져 있지 않다.²¹⁻²³ 본 증례는 GLP-1 효현제 기반의 비만 치료가 당뇨병 치료에 도움을 주는 결과를 보였고, 이는 앞서 말한 여러 과학적 근거들로 뒷받침될 수 있을 것으로 사료된다.¹⁹⁻²¹

많은 연구에서 liraglutide 1.2 mg부터 3.0 mg 용량의 효과를 보고하고 있다. 본 증례는 50세 이상의 폐경기 여성을 대상으로 liraglutide 0.6 mg의 비만치료를 시행하였다. 단기간의 급격한 체중 감량은 종종 뼈 밀도 감소와 연관되지만, 장기간의 완만한 체중 감량은 뼈 밀도에 크게 영향을 주지 않는 것으로 보고되고 있다.²⁴ 본 증례의 환자에서도 이와 같은 징후는 관찰되지 않았으면서도 1달에 3 kg의 체중감량을 보였다. 본 증례는 외래에서 쉽게 접할 수 있는 만성질환을 동반한 비만환자를 치료하고, 임상적·검사실적 지표를 통해 치료효과를 평가하고, 문헌 고찰하는 전반적인 과정을 지방간 위주의 관점에서 소개하였다. 그래서 보다 효율적이고, 전문적인 비만치료 및 비만치료성공률 향상에 이바지하기를 희망한다.

본 증례의 한계점으로 식사, 운동, 정신과적 문제들에 대해 폭넓고, 깊이 있게 다루지 않았다는 점을 들 수 있다. 비만의 진단 및 치료에 있어서, 다학제적 접근이 필요하다는 것은 이미 많은 연구에서 의학적으로 증명되었다.²⁵ 하지만, 아직은 비만 치료에 있어서 가정의학과, 내과, 외과, 정신건강의학과, 성형외과 등의 의료진과 운동치료사, 영양사와의 다학제적 접근이 보편화되지 않고 있다. 본 환자에서도 이런 다학제적 접근이 이루어지지 못하였던 점이 치료에 있어 제한점이라 할 수 있으며, 향후 다양한 기관에서도 주치의의 집중관리 및 치료 뿐 아니라, 다학제적인 진단 및 치료 플랫폼이 구축된다면 더욱더 만성 질환을 동반한 비만 환자를 포괄적으로 진료할 수 있을 것으로 사료된다.²⁶

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

감사의 글

The Figure (Figure 2 in manuscript) used for the current case described in this manuscript were obtained from: the GTEx Portal on 08/16/2023.

ORCID

Tae Sic Lee <https://orcid.org/0000-0002-0706-167X>

참고문헌

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557-67.
2. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776-86.
3. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016;17:510-9.
4. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42:503-8.
5. Lee T, Chung TH. Comparative analysis of the relationship between four hepatic steatosis indices and muscle mass. *Sci Rep* 2023;13:1645.
6. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet* 2013;45:580-5.
7. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-5.
8. Koutoukidis DA, Jebb SA, Zimmerman M, et al. The association of weight loss with changes in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2022;14:2020068.
9. Wang M, Li L, Xu Y, Du J, Ling C. Roles of hepatic stellate cells in NAFLD: From the perspective of inflammation and fibrosis. *Front Pharmacol* 2022;13:958428.
10. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide ther-

- apy on liver fat content in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:407–15.
11. Duparc T, Briand F, Trenteseaux C, et al. Liraglutide improves hepatic steatosis and metabolic dysfunctions in a 3-week dietary mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019;317:G508–17.
 12. Zhu H, Zhang Y, Shi Z, et al. The neuroprotection of liraglutide against ischaemia-induced apoptosis through the activation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Sci Rep* 2016;6:26859.
 13. Ripa RS, Zobel EH, von Scholten BJ, et al. Effect of liraglutide on arterial inflammation assessed as [¹⁸F]FDG uptake in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e012174.
 14. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016;59:2588–93.
 15. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113–24.
 16. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:511–22.
 17. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol* 2012;6:17–33.
 18. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013;5:1218–40.
 19. Kim KK. Peptides in obesity treatment. *Arch Obes Metab* 2022;1:4–13.
 20. Wang Y, Perfetti R, Greig NH, et al. Glucagon-like peptide-1 can reverse the age-related decline in glucose tolerance in rats. *J Clin Invest* 1997;99:2883–9.
 21. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;144:5149–58.
 22. Romani-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Gil-Lozano M, González-Matías LC, Mallo F, Vigo E. Pulmonary GLP-1 receptor increases at birth and exogenous GLP-1 receptor agonists augmented surfactant-protein levels in litters from normal and nitrofen-treated pregnant rats. *Endocrinology* 2013;154:1144–55.
 23. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest* 2014;124:4223–6.
 24. Hunter GR, Plaisance EP, Fisher G. Weight loss and bone mineral density. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:358–62.
 25. Said MA, Abdelmoneem M, Almaqhawi A, Hamid Kotob AA, Alibrahim MC, Bougmiza I. Multidisciplinary approach to obesity: aerobic or resistance physical exercise? *J Exerc Sci Fit* 2018;16:118–23.
 26. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr* 2017;36:917–38.