

증례

비만 환자에서 리라글루티드 증량 과정에서 발생한 급성 신손상

이희진, 박혜순

울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학과

Acute Kidney Injury after Dose-Titration of Liraglutide in an Obese Patient

Hee Jin Lee, Hye Soon Park

Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Liraglutide (Saxenda[®]) is prescribed to induce and sustain weight loss in obese patients. The starting dose of liraglutide is 0.6 mg/day for 1 week, which is increased by 0.6 mg/day every week until the full maintenance dose of 3 mg/day is achieved. Such dose titration is needed to prevent side effects, which primarily include gastrointestinal problems such as nausea, diarrhea, constipation, vomiting, dyspepsia, and abdominal pain. A 35-year-old, reportedly healthy obese man receiving liraglutide treatment for obesity visited the emergency room complaining of generalized weakness and dizziness accompanied by repeated diarrhea and vomiting. He reported over 20 episodes of diarrhea starting the day after liraglutide dose escalation from 1.2 mg/day to 1.8 mg/day. Laboratory findings suggested pre-renal acute kidney injury, including serum creatinine 4.77 mg/dl, blood urea nitrogen (BUN) 37 mg/dl, estimated glomerular filtration rate (eGFR) 15 ml/min/1.73 m², and Fractional excretion of sodium 0.08. After volume repletion therapy, his renal function recovered to a normal range with laboratory values of creatinine 1.08 mg/dl, BUN 14 mg/dl, and eGFR 88 ml/min/1.73 m². This case emphasizes the need for caution when prescribing glucagon-like peptide-1 receptor agonists, including liraglutide, given the risk of serious renal impairments induced by volume depletion and dehydration through severe-grade diarrhea and vomiting.

Keywords: Obesity, Liraglutide, Side effects, Acute kidney injury

Received November 28, 2022
Revised December 2, 2022
Accepted December 5, 2022

Corresponding author
Hye Soon Park

Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3813
E-mail: hyesoon@amc.seoul.kr

서론

글루카곤양 펩티드-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 수용체 효현제는 당뇨병 치료제 및 비만치료제로 개발되고 있으며 그 중 리라글루티드(liraglutide, Saxenda[®])는 비만 환자에서 교감신경작용(symptomathomimetic) 식욕억제제를 사용하기 어려운 경우에 처방되고 있다.

시상하부에 작용하여 식욕을 감소시키고 위에서 음식물의 배출을 지연 시킴으로써 포만감을 향진시키는 작용을 통해 체중 감소를 유발한다. 1 일 1회 피하주사로 투입하며 0.6 mg으로 시작하여 1주 간격으로 증량 하여 3.0 mg으로 유지하게 된다. 부작용으로는 소화기계 부작용이 많이 나타나며 오심, 설사, 변비, 구토, 소화장애, 복통 등이 있다. 본 증례는 고혈압이 있는 비만 환자에서 리라글루티드 투여 후 1.8 mg 증량시

심한 설사 및 구토로 인하여 탈수 및 체액 결핍이 생기면서 급성 신손상 (acute kidney injury)이 나타나 수액 요법 후 호전된 사례를 논하고자 한다.

증 례

1. 2022년 10월 20일 비만클리닉 초진

35세 남성이 고혈압과 비만 치료를 위해 내원하였다. 내원 당시 키 179.7 cm, 체중 104.5 kg로 체질량지수(body Mass Index, BMI) 32.36 kg/m² 로 2단계 비만에 해당되었고, 허리둘레 102 cm, 엉덩이둘레 110 cm로 측정되었다. 체지방률은 30.1%로 잉여 체지방이 18.6 kg에 해당되었다. 7년 전 금연 후 10 kg가 늘었으며, 4-5년 전 총수절제술, 담낭절제술 받을 때 혈압이 높다고 들었으나 항고혈압제는 복용하지 않고 지냈다. 체중 감량으로 혈압을 조절하고자 매년 운동으로 2개월 간 10-15 kg 정도 감량했다가 체중이 다시 증가하는 요요 현상이 반복되었다. 내원 당시 2회 측정된 혈압은 198/104 mmHg, 180/102 mmHg, 맥박 72회/분으로 나타났다. 아침은 거르고 점심은 외식, 저녁은 배달 음식으로 섭취하고 있었으며 식욕 조절이 잘 안 된다고 하였다. 특히 술 마실 때 기름진 안주를 많이 먹는 경향이 있고, 음주는 소주 혹은 맥주 1.5-2병을 주 5일 정도 하였으며, 유산소 운동을 주 1회 하고 있었다. 체중 및 혈압 조절을 위해 생활습관 개선으로 금주를 철저히 할 것과 저열량 식사, 저염식, 유산소 운동에 대해 교육하였다. 고혈압 및 비만과 관련된 검사를 시행하고, 2기 고혈압에 해당되었으므로 혈압 조절을 위해 복합제인 amlodipine 5 mg/olmesartan medoxomil 40 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg (Sevikar HCT[®])를 1일 1회로 처방하였다. 높은 혈압 수치를 고려하여 비만치료제로는 liraglutide (Saxenda[®])를 0.6 mg으로 시작하여 1-2주 간격으로 0.6 mg씩 증량하기로 하고 기름진 음식 섭취가 많아 orlistat 120 mg (Oliet[®])를 1일 3회로 처방하였다.

2. 2022년 11월 10일 외래 내원

3주 후 내원했을 때 체중은 104.5 kg에서 101.3 kg으로 3.2 kg 감량되었고 혈압은 141/75 mmHg, 맥박 79 회/분으로 측정되었다. Saxenda[®]를 1.2 mg으로 맞으면서 특별한 부작용 없이 식욕 조절된다고 하였으며 금주를 하고 있고 운동 주 3-4회 1시간씩 걷는다고 하였다. 검사 결과는 공복혈당 99 mg/dl, 당화혈색소 5.1%, 요산 7.1 mg/dl, 총콜레스테롤 203 mg/dl, 중성지방 109 mg/dl, HDL-콜레스테롤 38 mg/dl, LDL-콜레스테롤 150 mg/dl, aspartate ami-

notransferase (AST) 41 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 105 IU/L, γ -glutamyl transferase (γ -GT) 56 IU/L, creatinine 0.94 mg/dl, blood urea nitrogen (BUN) 17 mg/dl, estimated glomerular filtration rate (eGFR) 105 ml/min/1.73 m²를 나타내었다. 갑상선호르몬 검사 및 2차성 고혈압에 관한 검사들은 정상 범위를 나타내었다. Saxenda[®]를 투여하면서 큰 부작용이 없었으므로 1.8 mg으로 증량을 시도해 보고 고혈압은 Sevikar HCT[®] 복용을 지속하면서, 이상지질혈증에 대해서는 간기능 수치의 상승이 있었으므로 statin 약물 치료를 하기보다 체중 감량을 통해 조절해 보기로 하고 간기능 개선을 위해 Godex[®] 2C 1일 1회로 처방하였다.

3. 2022년 11월 13일 응급실 내원

환자는 Saxenda[®]를 1.8 mg으로 증량한 2일 뒤 응급실로 내원하였다. 증량 다음 날부터 하루 20회 정도의 설사 및 구토가 시작되며 2일 동안 약 5 kg의 체중 감소가 나타나고 어지러움증 및 전신 쇠약감이 심하여 내원하였다. 주로 물설사를 하였고 혈변, 발열, 복통은 없었으며 내원 당시 혈압은 113/74 mmHg, 맥박 91 회/분으로 측정되었다. 신체검사상 특이 소견은 없었으며 응급실에서 시행한 검사 소견은 Table 1과 같았고 복부 및 골반 전산화 단층 소견은 지방간 및 우측 신장의 작은 크기 낭종 이외 특이 소견은 없었다. 발열이나 혈변이 동반되지 않았던 점, C-반응 단백(C-reactive protein, CRP) 수치 정상, 복부 골반 전산화 단층 촬영상 특이 소견 없는 점 등으로 미루어 감염성 장염을 배제하였다. 혈액 검사상 creatinine 4.77 mg/dl, BUN 37 mg/dl, eGFR 15 ml/min/1.73 m²으로 급성 신손상 소견을 보였으며 나트륨 분획 배설률(Fractional excretion of sodium, FeNa)을 검사한 결과 0.08로 신전성 급성 신손상(pre-renal acute kidney injury)에 해당되었다. 신전성 급성 신손상이 과도한 설사와 구토로 인해 탈수와 체액 결핍으로 나타난 것으로 평가하여 경정맥 수액 공급을 시행하였다. 5시간 후 creatinine 3.64 mg/dl, BUN 41 mg/dl, eGFR 20 ml/min/1.73 m², 12시간 후 creatinine 2.3 mg/dl, BUN 36 mg/dl, eGFR 35 ml/min/1.73 m²로 회복되는 양상을 보였다. 급성 신손상을 초래한 체액 결핍이 수 차례의 설사와 구토로 인해 생겼으며 이러한 증상은 Saxenda[®]를 증량한 다음 날부터 발생했다는 점을 들어 설사의 원인을 Saxenda[®]에 의한 부작용으로 평가하고 중단하였으며 인근 의원에서 수액 치료 유지하고 외래로 추적 진료하기로 하였다.

4. 2022년 11월 17일 외래 내원

응급실 내원 후부터 Saxenda[®] 투여 중단한 이후 설사 및 구토 증상은 호전되었으며 수액 치료 후 어지러움증 및 전신쇠약감도 좋아졌으며

Table 1. Laboratory findings on ER visit after dose escalation of liraglutide from 1.2 mg to 1.8 mg

Laboratory findings on ER visit	Results	Reference (unit)
CBC		
WBC	13.2	4–10 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
Hemoglobin	16.1	13–17 (g/dl)
Platelet	366	150–350 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
Chemical battery		
Total calcium	9.5	8.6–10.2 (mg/dl)
Phosphorus	4.6	2.5–4.5 (mg/dl)
Glucose	99	70–99 (mg/dl)
Creatinine	4.77	0.7–1.40 (mg/dl)
BUN	37	10–26 (mg/dl)
Uric acid	11.9	3–7 (mg/dl)
Total protein	8.5	6–8 (g/dl)
Albumin	4.9	3.5–5.2 (g/dl)
AST	21	40 (IU/L)
ALT	53	40 (IU/L)
Alkaline phosphatase	91	40–120 (IU/L)
γ -GT	64	8–61 (IU/L)
Total bilirubin	2.0	0.2–1.2 (mg/dl)
Direct bilirubin	0.6	0.5 (mg/dl)
Sodium	132	135–145 (mmol/L)
Potassium	4.4	3.5–5.1 (mmol/L)
Chloride	94	98–110 (mmol/L)
Amylase	80	30–110 (U/L)
Lipase	34	13–60 (U/L)
LD	137	120–250 (IU/L)
CRP	0.40	0–0.6 (mg/dl)
eGFR	15	60 (ml/min/1.73m ²)
Total CO ₂	21.0	24–31 (mmol/L)
Lactic acid	1.2	0.36–0.75 (mmol/L)
Urinalysis		
Specific gravity	1.030	1.005–1.03
pH	5.0	4.5–8
Albumin	++	Trace
Glucose	-	-
Ketone	Trace	-
Bilirubin	++	-
Occult blood	Trace	-
Urobilinogen	Trace	Trace
Nitrite	-	-
WBC	-	-

CBC, complete blood cell count; WBC, white blood cell; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ -GT, gamma glutamyl transferase; LD, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

응급실 내원 2일 후부터 정상 식사 및 생활을 한다고 하였다. 수액 요법 후 creatinine 1.08 mg/dl, BUN 14 mg/dl, eGFR 88 ml/min/1.73 m²로 신장 기능은 정상화되었다. 체중은 설사 후 5 kg 감소되었던 부분이 다시 회복되어 101.7 kg이었고 혈압은 154/90 mmHg 이었다. 혈압 조절을 위해 Sevikar HCT[®] 5/40/12.5 mg 복용을 지속하도록 하고 Saxenda[®] 증량 전에는 설사가 없었던 점을 고려하여 비만치료제로는 Oliet[®]를 유지하기로 하였다. 진료기간 동안의 혈액검사 등의 변화에 대해 Table 2에 제시하였다.

고찰

본 증례는 기저력이 없는 성인 남성에서 비만 치료로 liraglutide를 사용한 환자에서 급성 신손상이 발생한 경우이다. Liraglutide 3상 연구의 결과를 보면 투여군에서 5% 이상 부작용을 나타낸 경우를 이상 반응(adverse events)이라고 했을 때 이상 반응을 나타낸 빈도는 전체 대상군의 80.3%에서 나타났고 대상군의 40.2%에서 오심, 20.9%에서 설사, 16.3%에서 구토가 나타났는데 event rate per 100 exposure-years는 오심, 설사, 구토가 각각 63.9%, 33.7%, 26.7%로 나타나 흔하게 마주치게 되는 부작용이다.¹ 본 사례는 liraglutide 1.2 mg까지는 큰 부작용 없이 포만감이 생기면서 식사량 조절과 함께 체중이 감량되었는데 1.8 mg 증량시 갑작스럽게 1일 20회 가량의 설사와 구토가 나타나 소화기계 부작용에 국한되지 않고 체액 용적 결핍을 유발하여 신전성 급성 신손상을 일으키게 된 경우이다.

급성 신손상에 대한 이상 반응은 liraglutide 3상 연구에서는 특별히 보고된 바 없어 정확한 빈도를 파악하기는 어려우나, 시판 후 liraglutide로 유발된 급성 신손상 사례들이 보고되었다. 미국에서 발표된 자료에 의하면, 2형 당뇨병을 동반한 53세 백인 여성으로 혈당이 조절되고 있지 않아 liraglutide를 1개월 시도하였는데 1.8 mg 용량에서 설사 및 구토 등으로 8.9 kg의 체중 감소가 나타났고 creatinine 22.8 mg/dl, BUN 150 mg/dl 나와 입원하였다. 신장 생검을 한 결과 급성 신세뇨관 괴사(acute tubular necrosis)로 나와 혈액투석을 한 경우가 있다.² 다른 사례는 영국에서 발표되었는데, 2형 당뇨병이 22년된 56세 남자와 10년된 65세 남자 환자로 liraglutide를 사용하고 있던 중 혈당 상승이 심해지면서 나타난 다뇨(polyuria)가 지속되어 이로 인한 체액 손실로 신장 기능이 악화된 사례들이 있다.³ 이러한 사례를 통하여 2018년 미국 FDA가 제시한 바에 의하면 liraglutide 사용 후 혈중 creatinine 농도 상승, 급성 신부전 및 만성 신부전의 악화로 혈액투석이 필요한 경우도 있어 주의를 요한다고 보고하였다.⁴ 본 증례가 외국의 사례와 다른 점은 2형 당뇨병의 병력이 없으며 다뇨, 다갈 등의 체액 손실에 취약하지 않은 비교적 건강한 젊은 성인 남성에서 비만치료를 위해 liraglutide 사용 후 1.8 mg로 증량하는 가운데 급성 신손상이 발생

Table 2. Change of body weight, vital signs, and blood laboratory findings at each visit

Variables	Date					
	10/20	11/10	11/13 ER (1)	11/13 ER (2)	11/13 ER (3)	11/17
Weight (kg)	104.5	101.3				101.7
BMI (kg/m ²)	32.36	31.37				31.49
Blood pressure (mmHg)	180/102	141/75	113/74	144/82	105/65	154/90
Pulse (/min)	72	79	91	81	73	
Creatinine (mg/dl)	0.94		4.77	3.64	2.30	1.08
BUN (mg/dl)	17		37	41	36	14
eGFR (ml/min/1.73m ²)	105		15	20	35	88
Sodium (mmol/L)	135		132	136	134	140
Potassium (mmol/L)	4.8		4.4	4.0	4.2	3.9
Chloride (mmol/L)	102		94	98	97	101
Uric acid (mg/dl)	7.1		11.9		11.1	5.6
AST (IU/L)	41		21		25	32
ALT (IU/L)	105		53		41	39
Total cholesterol (mg/dl)	203		224		195	185
LDL-cholesterol (mg/dl)	150					119
Glucose (mg/dl)	99		99		89	91

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDL, low-density lipoprotein.

했다는 점이다.

주목할 점은 liraglutide 뿐만 아니라 다른 GLP-1 수용체 효현제들도 동일한 작용 기전을 갖고 있기 때문에 소화기계 부작용을 동반하는 경우가 많으며 최근 급성 신손상 사례들이 보고된다는 점이다.⁵ 1주 1회 투여로 개발된 비만치료제인 세마글루티드(semaglutide)의 경우 2017년 FDA 승인 후 미국에서 처방되고 있으며 우리나라에서도 가까운 미래에 처방될 것으로 보인다. 현재 semaglutide로 유발된 급성 신손상은 2 사례가 보고된 바 있는데⁶ liraglutide의 사례와 다른 점은 약물 중단 후에도 신장 기능이 회복되지 못하고 생검상 diffuse and nodular glomerulosclerosis를 보였다는 점, 그리고 다른 증례에서는 오심 및 구토 등의 소화기계 부작용 없이 급성 신손상이 발생하였으므로, 이와 같은 중증 부작용에 대해 염두해 둘 필요가 있겠다.

비만 환자가 liraglutide를 사용할 때 중증의 부작용 발생을 예측할 수 있는 방법은 거의 없는데 증례를 통해 도출할 수 있는 점은 liraglutide 투약 시작 시 환자에게 설사나 구토 등이 점점 진행될 경우 투여를 중단하고 수분을 보충하도록 하며, 전문가에게 문의하거나 내원하도록 교육하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 또한 설사와 구토로 인한 증상이 소화기 부작용에 국한되지 않고 체액 손실 및 탈수에 의해 신장 기능 저하로 이어질 수 있어 비만 환자가 아닌 비적응증에는 남용하지 않는 것이 필요하다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

ORCID

Hee Jin Lee <https://orcid.org/0000-0002-5088-8672>

Hye Soon Park <https://orcid.org/0000-0002-9514-2401>

참고문헌

- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
- Kaakeh Y, Kanjee S, Boone K, Sutton J. Liraglutide-induced acute kidney injury. *Pharmacotherapy* 2012;32:e7-11.
- Narayana SK, Talab SK, Elrishi MA. Liraglutide-induced acute

- kidney injury. *Pract Diabetes* 2012;29:380–2.
4. Food and Drug Administration. Prescribing information for Saxenda, 2018 [Internet]. Food and Drug Administration. 2018 [cited 2022 November 20]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206321s007lbl.pdf
 5. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes* 2013;4:190–201.
 6. Leehey DJ, Rahman MA, Borys E, Picken MM, Clise CE. Acute kidney injury associated with semaglutide. *Kidney Med* 2021;3:282–5.