

Topic Review

Tirzepatide รักษาโรคอ้วนและลดน้ำหนักได้จริงหรือ ?

วิรัตน์ นาคทอง , ธีรภัทร จินตนาธรรม , ธนาวิทย์ ตั้งตรงไพโรจน์ , สาวิกา จำปาเตี้ย ,
วรวิทย์ พลอยสระน้อย , ธีระ ฤทธิรอด
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ: ธีระ ฤทธิรอด
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

โรคอ้วน หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีการสะสมไขมันที่ผิดปกติหรือมากเกินไป ซึ่งก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อสุขภาพ¹ พบว่ามีผู้เสียชีวิตมากกว่า 4 ล้านคนอันเป็นผลมาจากการมีน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน สถิติตั้งแต่ปีพ.ศ. 2518 ถึง 2559 พบว่าจำนวนของเด็กและวัยรุ่นที่มีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วนมีมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยช่วงอายุระหว่าง 5-19 ปี นั้นมีภาวะโรคอ้วนเพิ่มขึ้นมากกว่า 4 เท่าจาก ร้อยละ 4 เป็น ร้อยละ 18 ทั่วโลก² ขณะที่ในประเทศไทย โรคอ้วนมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทั้งในเด็กและผู้ใหญ่เช่นกัน ทั้งนี้ผลการสำรวจสถานการณ์เด็กและสตรี (MICS) ในปีพ.ศ.2562 โดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ (สสช.) และองค์การยูนิเซฟ (UNICEF) ประเทศไทย พบว่าเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี มีภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.8 ในปีพ.ศ.2561 เพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 9.2 ในปีพ.ศ.2562 ส่วนเด็กอายุ 6-14 ปี พบเด็กมีภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 11.7 ในปีพ.ศ.2561 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 12.4 ในปีพ.ศ.2564 ส่วนวัยรุ่นอายุ 19 ปีขึ้นไปมีแนวโน้มอ้วนมากขึ้น จากคลังข้อมูลสุขภาพของกระทรวงสาธารณสุข (HDC) พบว่าเป็นโรคอ้วน(ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กิโลกรัม/เมตร²) มากถึง ร้อยละ 45.6 ในปีพ.ศ.2563 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 46.2 ในปีพ.ศ.2564 และร้อยละ 46.6 ในปีพ.ศ.2565³

วิธีที่ตรวจสอบได้ง่ายที่สุด คือ การวัดรอบเอว โดยรอบเอวผู้หญิงไม่ควรเกิน 32 นิ้ว (ประมาณ 80 ซม.) ส่วนผู้ชายไม่ควรเกิน 36 นิ้ว (ประมาณ 90 ซม.) หรือจะใช้การคำนวณค่าดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) มาเป็นตัวชี้วัดก็ได้เช่นกัน โดยคำนวณได้จากการนำน้ำหนัก

(กิโลกรัม) หารด้วยส่วนสูง (เมตร) ยกกำลังสอง ซึ่งถ้าค่า BMI ที่ได้มีค่าอยู่ในเกณฑ์ดังรูปที่ 1 หมายความว่า⁴



รูปที่ 1 ช่วงค่า BMI ในแต่ละช่วงสัมพันธ์กับขนาดและรูปร่างของร่างกาย

แหล่งที่มา : <https://chulalongkornhospital.go.th/kcmh/line>

ถ้าค่า BMI 30.0 ขึ้นไป = โรคอ้วนระดับ 2 ค่อนข้างอันตราย เสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรังแรงที่แฝงมากับความอ้วน หากค่า BMI อยู่ในระดับนี้ จะต้องปรับพฤติกรรมกรรมการทานอาหาร และควรเริ่มออกกำลังกาย และ ควรไปตรวจสุขภาพ และปรึกษาแพทย์

ถ้าค่า BMI 25.0 - 29.9 = โรคอ้วนระดับ 1 จุดเริ่มต้นของภาวะโรคอ้วน ถึงแม้จะไม่ถึงเกณฑ์ที่ถือว่าอ้วนมาก ๆ แต่ก็ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่มากับความอ้วนได้เช่นกัน ทั้งโรคเบาหวาน และความดันโลหิตสูง ควรปรับพฤติกรรมมารับประทานอาหาร ออกกำลังกาย และตรวจสุขภาพ

ถ้าค่า BMI 23.0 - 24.9 = ภาวะน้ำหนักเกิน เป็นภาวะที่มีการสะสมไขมันมากผิดปกติในร่างกาย ซึ่งจะทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพในด้านต่างๆ ทั้งสุขภาพกายและสุขภาพใจ ถ้าไม่มีการควบคุมน้ำหนักและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในชีวิตประจำวัน ก็อาจนำไปสู่ภาวะโรคอ้วนได้

ถ้าค่า BMI 18.5 - 22.9 = น้ำหนักปกติเหมาะสม น้ำหนักที่เหมาะสมสำหรับคนไทยคือ ค่า BMI ระหว่าง 18.5-22.9 จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ห่างไกลโรคที่เกิดจากความอ้วน และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่างๆ น้อยที่สุด ควรพยายามรักษาระดับค่า BMI ให้อยู่ในระดับนี้ให้นานที่สุด และควรตรวจสุขภาพทุกปี

ถ้าค่า BMI น้อยกว่า 18.5 = ผอมเกินไป น้ำหนักน้อยกว่าปกติก็ไม่ค่อยดี หากคุณสูงมาก แต่น้ำหนักน้อยเกินไป อาจเสี่ยงต่อการได้รับสารอาหารไม่เพียงพอหรือได้รับพลังงานไม่เพียงพอ ส่งผลให้ร่างกายอ่อนเพลียง่าย การรับประทานอาหารให้เพียงพอและการออกกำลังกายเพื่อเสริมสร้างกล้ามเนื้อสามารถช่วยเพิ่มค่า BMI ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้

ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของโรคเรื้อรังต่างๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ทั่วโลก การมีน้ำหนักเกินยังอาจนำไปสู่โรคเบาหวานและสภาวะที่เกี่ยวข้อง เช่น ตาบอด การตัดแขนขา และความจำเป็นในการฟอกไต อัตราการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นสี่เท่าทั่วโลกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2523 การมีน้ำหนักเกินสามารถนำไปสู่ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก รวมถึงโรคข้อเข่าเสื่อม การศึกษาพบว่า หากไม่มีการจัดการป้องกันเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคอ้วน อาจจะมีแนวโน้มที่เด็กเหล่านั้นจะเติบโตเป็นผู้ใหญ่ที่เป็นโรคอ้วนได้⁵



รูปที่ 2 แสดงโรคต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน

แหล่งที่มา : <https://www.sikarin.com/health>

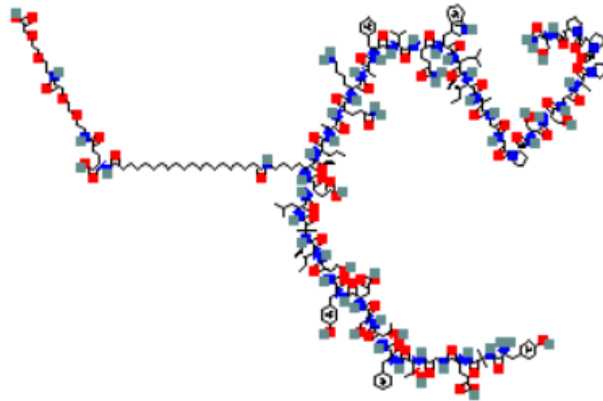
โดยทั่วไป โรคอ้วนสามารถรักษาได้ 3 วิธี⁶ ได้แก่

1. Lifestyle modification เป็นการรักษาในระดับเบื้องต้นที่สำคัญที่สุด ซึ่งก็คือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตของตนเองในเรื่องการกินอยู่ ไม่ว่าจะเป็นการออกกำลังกาย เลือกกินอาหารที่ดีต่อสุขภาพในปริมาณที่เหมาะสม เลิกบุหรี่ยาสูบและสุรา ซึ่งเป็นสิ่งที่ทำได้ด้วยตัวเอง
2. Medication เป็นการรักษาโดยการให้ยา ซึ่งต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์เท่านั้น ยาที่นำมาใช้ในการลดน้ำหนัก ปัจจุบันมีอยู่หลายประเภท ทั้งรูปแบบยากินและยาฉีด การเลือกให้ยาลดน้ำหนักอย่างเหมาะสมควรพิจารณาเป็นรายบุคคล ทั้งจากประวัติการรักษา ค่า BMI และโรคประจำตัว
3. Surgery เป็นการรักษาโดยการผ่าตัด จะพิจารณาทำในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า BMI สูงๆ และหรือมีโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วนที่รุนแรง หรือล้มเหลวในการรักษามาแล้วทุกวิธีข้างต้น การรักษาโรคอ้วนด้วยการผ่าตัดในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ เช่น sleeve gastrectomy, Roux-En-Y gastric bypass โดยศัลยแพทย์เฉพาะทางจะประเมินวิธีการรักษาเป็นรายบุคคล

บทความนี้กล่าวถึงยา tirzepatide ในด้านคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพและผลข้างเคียง

ยา Tirzepatide เป็นยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์เป็น dual GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) receptor และ GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonist โดยยา มีผลต่อการลดระดับน้ำตาลและลดน้ำหนัก จากการออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนซึ่งช่วยลดความอยากอาหาร โครงสร้างของยา ประกอบด้วย กรดอะมิโน 39 ตัวที่มีการดัดแปลงโดยเชื่อมกับ C₂₀ fatty diacid (eicosanedioic acid) ทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น มีฤทธิ์เพิ่มการหลั่งอินซูลินทั้งใน first-phase และ second-phase และลดการหลั่งกลูคากอน ช่วยลดการบริโภคอาหารและลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยใช้ร่วมกับการออกกำลังกายและการควบคุมอาหาร⁷

โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 3 โครงสร้างของ tirzepatide

สูตรโมเลกุล คือ $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ และมีน้ำหนักโมเลกุล เท่ากับ 4813.45

แหล่งที่มา : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156588324>

เภสัชจลนศาสตร์⁸

การดูดซึม : Tirzepatide มีการค่าการดูดซึมประมาณ 80% เวลาที่ใช้ในการที่ยาจะถึงระดับซีรัมสูงสุดอาจอยู่ในช่วงตั้งแต่ 8 ถึง 72 ชั่วโมง

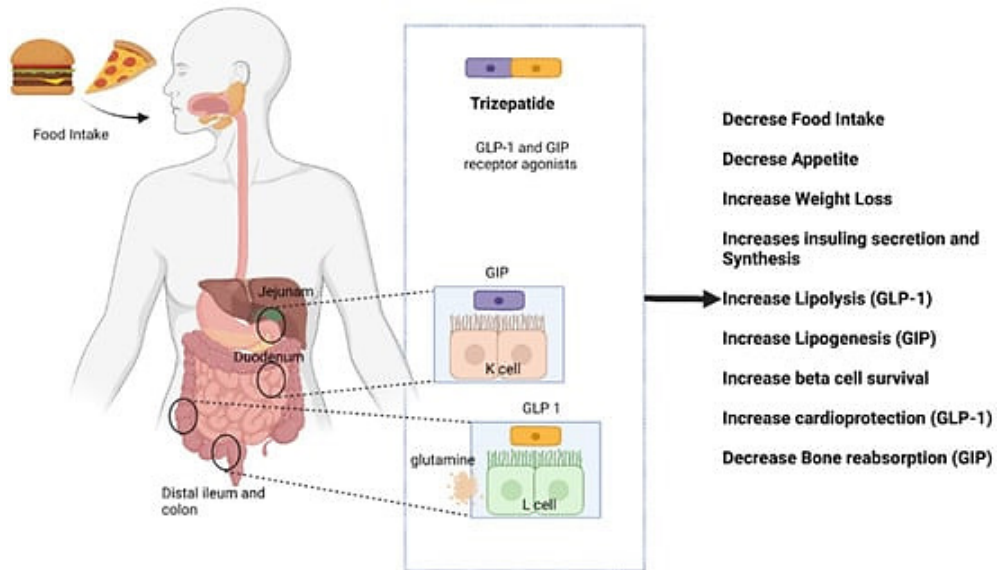
การกระจายตัวของยา : ปริมาตรการกระจาย (Vd) ของ Tirzepatide ในสถานะคงตัวจะมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 10.3 ลิตร และยา Tirzepatide มีพันธะที่มีความสามารถในการจับกับพลาสมาอัลบูมินได้ดี (99%)

เมแทบอลิซึม : เมื่อฉีดเข้าไปแล้ว โครงสร้างเปปไทด์จะผ่านการย่อยสลายของเอนไซม์โปรตีน นอกจากนี้ องค์ประกอบของไดแอซิดของไขมัน C20 ยังผ่านกระบวนการ beta-oxidation และ amide hydrolysis

การขับถ่ายยาออกจากร่างกาย : Tirzepatide มีค่าครึ่งชีวิต 5 วัน โดยให้ยาสัปดาห์ละครั้ง และขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระในรูปของสารเมแทบอลิต์

ผลการทดลองทางคลินิกของยา Tirzepatide ในด้านการลดน้ำหนัก^{9,10} โครงการศึกษาวิจัย ที่มีชื่อว่า SURMOUNT-1 trial ได้นำกลุ่มประชากรมาศึกษาโดยที่ประชากรทุกคนที่นำมาศึกษาจะต้องมีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป หรือ ตั้งแต่ 27 ขึ้นไปที่มีโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยง ในการศึกษานี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยเบาหวานไว้ด้วย ผู้เข้าร่วมการวิจัยแต่ละกลุ่มจะได้รับยาหลอก และยา Tirzepatide ขนาด 5, 10 หรือ 15 มก. แบบสู่ม เป็นเวลา 72 สัปดาห์ ผลการ

ศึกษาออกมาว่า กลุ่มที่ได้รับยา Tirzepatide 5 มก. มีน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ย 15% (95%CI -15.9,-14.2) กลุ่มที่ได้รับยา Tirzepatide 10 มก. มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 19.5% (95% CI -20.4,-18.5) กลุ่มที่ได้รับยา Tirzepatide 15 มก. มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 20.9% (95% CI -21.8,-19.9) ซึ่งทั้งสามกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกนั้น ซึ่งมีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 3.1% (95% CI -4.3,-1.9)



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Tirzepatide ในร่างกายมนุษย์

แหล่งที่มา : <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/13/4315>

ประสิทธิผลของยากกลุ่ม GLP-1 Receptor Agonists เมื่อเปรียบเทียบกับยา Tirzepatide¹¹

ผลจากการการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists เพื่อรักษาภาวะอ้วนในผู้ใหญ่ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานพบว่า จากงานวิจัยประสิทธิภาพทางคลินิก 7 การศึกษารวมจำนวนผู้ป่วย 12,300 ราย การได้รับยา Tirzepatide 10 หรือ 15 mg มีผลลัพธ์ด้านการลดน้ำหนักด้านต่าง ๆ ที่ดีกว่า weekly semaglutide 2.4 mg, daily semaglutide 0.4 mg, หรือ liraglutide 3 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) ในขณะที่ยากกลุ่มนี้มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คล้ายกัน และมากกว่ากลุ่มยาหลอก ไม่ว่าจะเป็นอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องผูก ดังนั้นหลักการหลีกเลี่ยงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้คือการเริ่มต้นยาจากขนาดต่ำแล้วจึงค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นไป

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่ลดได้เป็นกิโลกรัมและร้อยละของยา Tirzepatide กับยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists

(A) Mean actual (kg) and percentage (%) weight reduction

Tirzepatide 15 mg (Weekly)	-1.40 (-5.45,2.58)	-5.13. (-9.82,-0.68)	-6.67 (-12.1,-1.25)	-13.02 (-17.44,-8.57)	-17.79. (-21.77,-13.76)
-1.20 (-5.2,2.77)	Tirzepatide 10 mg (Weekly)	-3.72. (-8.44,0.76)	-5.27 (-10.7,0.16)	-11.63. (-16.05,-7.19)	-16.39 (-20.35,-12.39)
-9.23 (-13.76,-5.05)	-8.04 (-12.47,- 3.80)	Semaglutide 2.4 mg (Weekly)	-1.54 (-5.67,2.86)	-7.91 (-10.48,-5.01)	-12.66. (-14.81,-10.26)
-9.73 (-14.57,-4.97)	-8.53 (-13.29,-3.70)	-0.53. (-3.45,2.81)	Semaglutide 0.4 mg (Daily)	-6.35 (-10.08,-2.58)	-11.12 (-14.81,-7.36)
-16.81 (-21.13,-12.62)	-15.62 (-19.85,-11.4)	-7.60. (-9.53,-5.34)	-7.07 (-9.79,-4.42)	Liraglutide 3 mg (Daily)	-4.77 (-6.73,-2.81)
-22.00 (-26.0,-18.03)	-20.81 (-24.76,-16.8)	-12.79 (-14.39,-10.81)	-12.27 (-14.94,-9.56)	-5.20. (-6.64,-3.67)	Placebo

หมายเหตุ ค่าที่อยู่ใต้เส้นทแยงมุม เป็นค่าน้ำหนักกิโลกรัมที่ลดลง ค่าที่อยู่เหนือเส้นทแยงมุมเป็นค่าน้ำหนักที่เป็นร้อยละที่ลดลง

ข้อบ่งชี้⁷ ในผู้ใหญ่มีการใช้ ยา Tirzepatide เพื่อลดน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยใช้ร่วมกับการออกกำลังกายและการควบคุมอาหาร โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ความแรง 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 และ 15 มิลลิกรัม ในปริมาณ 0.5 มิลลิลิตร บรรจุในปากกาพร้อมฉีดสำหรับการใช้ครั้งเดียว ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ขนาดยาเริ่มด้วย 2.5 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง บริเวณท้อง ต้นขาหรือต้นแขน (เปลี่ยนที่ฉีดในแต่ละครั้ง) ฉีดเวลาใดก็ได้ อาจให้ยาพร้อมหรือไม่พร้อมอาหาร หลังจาก 4 สัปดาห์เพิ่มเป็น 5 มิลลิกรัม หากยังไม่เพียงพอ หลังจากใช้ขนาดยาล่าสุดไปแล้ว 4 สัปดาห์ เพิ่มได้คราวละ 2.5 มิลลิกรัม ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 15 มิลลิกรัม

ผลข้างเคียงของ Tirzepatide⁷ ผลไม่พึงประสงค์ของ Tirzepatide ที่พบบ่อยที่สุด มากกว่าร้อยละ 5 ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดินหรือท้องผูก เบื่ออาหาร อาหารไม่ย่อยและปวดท้อง

สรุป การให้ยา Tirzepatide 10 หรือ 15 มิลลิกรัม ให้ประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวสูงกว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับยาหลอก และในกลุ่มผู้ที่ได้รับ Tirzepatide 10 หรือ 15 มิลลิกรัม มีจำนวนหรือสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการมีน้ำหนักตัวลดลงตั้งแต่ร้อยละ 5 ขึ้นไป ที่ 72 สัปดาห์มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ที่ได้รับยาหลอก และนอกจากนี้พบว่า Tirzepatide ทุกขนาดให้ผลในการลดค่า HbA1c ได้ดีกว่ายาหลอกสรุปคือยาดังนี้มีคุณสมบัติในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีปัญหาภาวะโรคอ้วนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Sikarin hospital. Obesity is dangerous and has risk of many diseases 2021. [cited July 10, 2023]. Available from: <https://www.sikarin.com/health/โรคอ้วน-ภาวะอันตราย-เสี่ยง>
2. World Health Organization. (2020). Obesity. [cited May 13, 2023]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
3. Bangkokbiznews. World Obesity Day 2023 Revealed that more than 4 million people have died from obesity and overweight. [cited May 13, 2023]. Available from: <https://www.bangkokbiznews.com/health/public-health/1056011>
4. Institute of Medical Research and Technology Assessment Department Of Medical Services Ministry Of Public Health. Medical Practice Guidelines For Prevention And Treatment Of Obesity. 2010. [cited July 10, 2023]. Available from : http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/pdf_cpg/2553/53-4.pdf
5. Diabetes Thyroid Endocrine center Phyathai Hospital. Overweight and Obesity condition. Factors that increase the risk of chronic disease. 2022 [cited July 10, 2023]. Available from : https://www.phyathai.com/article_detail /3889/th
6. General health check-up clinic and weight control center Phyathai Hospital. You can get rid of obesity by simple guidelines. 2021. [cited July 10, 2023]. Available from : https://www.phyathai.com/article_detail/3554/th
7. Mahidol University. Tirzepatide... The first diabetes medicine that works as a dual GIP/GLP-1 receptor agonist. 2022. [cited May 13, 2023]. Available from: https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1672
8. Farzam K, Patel P. Tirzepatide. [Updated 2023 May 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585056/>
9. CIMjournal. Giving Tirzepatide once a week for treating obesity. 2022. [cited May 13, 2023]. Available from : <https://cimjournal.com/medical-news/tirzepatide-treatment-obesity>
10. Jastreboff Am, Aronne LJ, Wharton S, et al,. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. The New England Journal of Medicine 2022;387:205-16. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038>

11. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev* 2023; 24:e13543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36579723/>
12. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:388-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236115/>
13. Julien S. Baker, Rashmi Supriya, Frédéric Dutheil, Yang Gao. Obesity: treatments, conceptualizations, and future directions for a growing problem. *Response and Adaptation during Human Exercise* 2022;11:160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35205027/>
14. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal Of Medicine* 2021;385:503-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170647/>
15. Calibrate. Mounjaro® (tirzepatide) vs Ozempic® (semaglutide): What's is Difference. 2022. [cited May 13, 2023]. Available from: <https://www.joincalibrate.com/resources/tirzepatide-vs-semaglutide>
16. Tirzepatide (Mounjaro) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2022 ;64(1654):105-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35802842/>