



GENETIK, OBESITAS, DAN TEORI RELATIVITAS BERAT BADAN

GENETICS, OBESITY AND THE THEORY OF RELATIVITY WEIGHT

Andi Imam Arundhana^{1*}, Asry Dwi Muqni²

¹ Magister Kesehatan Masyarakat, FK UGM

² Magister Kesehatan Masyarakat, FKM UNHAS

Publish Artikel:

Cetak:

Online:

ABSTRAK

Pendahuluan: Saat ini obesitas merupakan masalah kesehatan paling global yang dihadapi oleh negara-negara maju dan berkembang. Seratus juta orang di seluruh dunia telah mengalami obesitas dan banyak lagi yang berpotensi mengalami obesitas tersebut. Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi yang dihasilkan dari kebiasaan dan mekanisme fisiologi. Variabel-variabel yang diketahui menyebabkan terjadinya obesitas, yaitu faktor lingkungan, faktor genetik, serta interaksi keduanya. Perubahan perilaku dan kondisi fisiologis menyebabkan ketidakseimbangan energi dan berimplikasi pada pengaturan berat badan.

Metode: Teori terbaru telah dikembangkan untuk menjelaskan interaksi antara genetik, lingkungan, dan pengaturan berat badan. Misalnya, teori gen thrifty, set point, dan settling point telah menjadi perdebatan tentang topik ini.

Hasil: Ada perbedaan mendasar antara teori-teori ini, namun semua itu dapat menjelaskan bahwa pengaruh regulasi genetik dan lingkungan yang mempengaruhi berat badan dan obesitas. Baik di teori set point dan settling point, kehadiran sistem kontrol fisiologis dan perilaku memainkan kunci penting untuk memahami teori relativitas berat badan.

Kesimpulan: Genetik dan lingkungan sulit untuk dievaluasi secara terpisah dikarenakan kedua faktor tersebut dapat mempengaruhi regulasi keseimbangan energi. Teori *set point* berpendapat bahwa obesitas disebabkan faktor fisiologis dan *setting point* berpendapat bahwa faktor eksternal lebih dominan.

Kata kunci: lingkungan obesigenik, gen, obesitas, berat badan, ketidakseimbangan energi



ABSTRACT

Introduction: Currently obesity is the most global health issue that faced by developed and developing countries. A Hundred millions of people around the world have been obese, and many more who could potentially experience. Obesity occurs because of imbalance between energy intake and expenditure generated from the habits and physiology mechanism. At least, these variables are known to occur due to environmental factors, genetic factors, as well as interaction both of them. Changing in behavior and physiological condition leading to energy imbalance and implies to body weight regulation.

Methods: Recent theories have been developed to elucidate the interaction of genetic, environmental, and body weight regulation. For example, the theory of thrifty genes, set point, and the settling point has become debate concerning this topic.

Result: There are fundamental differences between these theories, but all of it can explain the genetic and environmental that influences regulation of body weight and obesity. Both in set point and settling point theory, the presence of physiological control systems and behavior plays important key to understanding theory of relativity body weight.

Conclusion: Genetics and environment are difficult to evaluate separately as both factors can influence the regulation of energy balance. Set point theory argues that obesity is caused by physiological factors and setting point argues that external factors are more dominant.

Keyword: obesigenic environment, gene, obesity, body weight, imbalance energy

1. PENDAHULUAN

Tidak diragukan lagi obesitas kini menjadi masalah serius negara-negara berkembang, khususnya Indonesia. Jika saat ini di negara-negara maju telah bersiap memerangi epidemi obesitas, di negara berkembang justru "panik" menghadapi perkembangan obesitas. Obesitas menambah beban negara-negara berkembang yang saat ini juga sedang fokus menanggulangi masalah kurang gizi. Obesitas dapat pula dikatakan sebagai penyakit, sama seperti penyakit-penyakit metabolik lainnya (hipertensi, diabetes, stroke, jantung). Layaknya penyakit metabolik tersebut, obesitas dapat pula menjadi penyebab kematian dan komplikasi penyakit. Secara jelas WHO mendefinisikan bahwa obesitas merupakan kelebihan lemak tubuh yang tersimpan di dalam jaringan lemak/adiposa dan menimbulkan masalah kesehatan^[1].

Faktor-faktor determinan obesitas terdiri dari *modifiable factor* dan *non-modifiable factor*. Faktor *modifiable* merupakan faktor yang dapat diubah atau diberikan intervensi terhadapnya. Seperti misalnya lingkungan, sosial ekonomi, dan gaya hidup. Kemudian faktor *non-modifiable* termasuk di dalamnya genetika, jenis kelamin, dan usia merupakan faktor determinan yang tidak dapat diubah. Dalam

perkembangan obesitas, sekitar 80-85% dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dapat dimodifikasi, sedangkan hanya 15-20% dijelaskan oleh faktor genetik. Meskipun demikian, peran genetik dalam memberi kontribusi terhadap kejadian obesitas tidak sepenuhnya *fixed*. Karena ternyata meskipun jalur genetik yang menyebabkan obesitas belum dapat dijelaskan, tetapi diprediksi sedikit banyak berkaitan dengan faktor-faktor determinan yang dapat diubah seperti diet dan perilaku^[2]. Beberapa peneliti menyimpulkan jika obesitas dan penyakit-penyakit kronik merupakan hasil dari interaksi gen dan lingkungan^[3, 4].

Prinsip dasar terjadinya obesitas adalah ketidakseimbangan energi. Faktor yang dapat diubah-penurunan aktivitas fisik disertai peningkatan asupan energi-mungkin bertanggungjawab terhadap kejadian obesitas. Akan tetapi juga sangat penting untuk memahami peran genetik terhadap obesitas. Mengapa demikian? Setiap individu memiliki variasi genetika yang berbeda-beda, dan terdapat beberapa gen-gen dari individu merupakan faktor penting dari kerentanan terhadap obesitas^[5]. Telah diketahui bersama bahwa seseorang yang memiliki riwayat orang tuanya obes akan meningkatkan risiko menjadi obes pula. Tetapi tidak selalu seperti itu, dikarenakan obesitas timbul sebagai



akibat dari multifaktor. Maka tidak heran jika ada orang yang meskipun orang tuanya obes dan orang tersebut obesitas, ada juga yang sebaliknya. Teori-teori terkini telah dikembangkan untuk menjelaskan keterkaitan genetik, berat badan dan obesitas misalnya teori gen *thrifty* atau teori tentang relativitas berat badan.

2. PEMBAHASAN

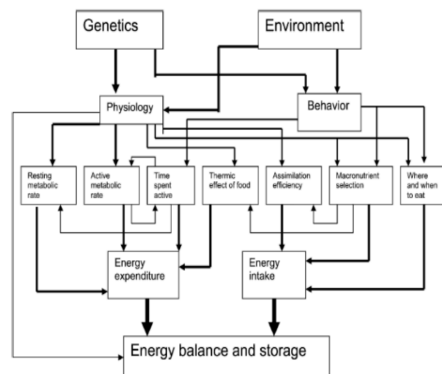
2.1 Obesitas: Faktor Genetik vs Faktor Lingkungan

Menurut etiologinya, obesitas terjadi ketika asupan energi kronik berlebih dibandingkan energi yang keluar. Jika dicermati secara sekilas, mungkin terlihat sederhana. Meskipun demikian, obesitas sebenarnya merupakan outcome dari proses yang begitu kompleks yang berkaitan dengan sistem metabolik dan sistem endokrin manusia dalam mempengaruhi keseimbangan energi^[8]. Selain itu, masih terdapat satu komponen pada individu yang ternyata juga memberi kontribusi terhadap kejadian obesitas, yaitu genetik. Secara umum, genetik mempengaruhi berat badan dan komposisi tubuh seseorang melalui nafsu makan, asupan energi, pemilihan rasa, energi yang dikeluarkan pada saat istirahat, pengeluaran energi untuk mencerna makanan, dan efisiensi tubuh dalam menyimpan energi yang tidak digunakan^[8]. Meskipun telah diketahui secara teori peran genetik terhadap berat badan, tetapi masih sangat sulit untuk mendapatkan fakta-fakta yang kuat bahwa obesitas dipengaruhi oleh genetik. Karena faktor lingkungan masih dianggap sebagai faktor yang memainkan peran penting terhadap etiologi obesitas.

Terdapat substrat dari genetik yang berinteraksi dengan faktor lingkungan terhadap perkembangan obesitas^[9]. Beberapa studi pada keluarga sebagai subjek penelitian menemukan bahwa obesitas dipengaruhi oleh keluarga, tetapi masih sangat sulit membedakan apakah itu disebabkan oleh lingkungan ataukah genetik. Atas dasar hal tersebut,

dilakukan penelitian di Denmark untuk memisahkan pengaruh faktor lingkungan dan genetik. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara indeks massa tubuh (IMT) dari orang tua yang mengadopsi dengan anak-anak mereka. Hasil lainnya menunjukkan trend peningkatan IMT anak dari orang tua kandung^[10]. Kesimpulannya bahwa keturunan memiliki peran penting pada risiko perkembangan obesitas. Suatu studi dilakukan untuk mengungkap efek genetik versus efek lingkungan terhadap berat badan menyimpulkan bahwa, seseorang yang memiliki anggota keluarga obes akan meningkatkan risiko terjadinya obesitas dibandingkan yang tidak memiliki anggota keluarga obes meskipun pola makan dan aktivitas yang sama^[8]. Menurut Mayer^[11], jika kedua orang tua obes maka kemungkinan 80% keturunannya akan obes pula.

Lebih lanjut, dilakukan studi tentang faktor genetik dan faktor lingkungan terhadap berat badan. Karena ternyata antara faktor genetik dan lingkungan saling berkaitan satu sama lain, dan interaksi tersebut meningkatkan risiko terjadinya obesitas. Beberapa studi menunjukkan bahwa obesitas menjadi rentan disebabkan oleh genetik ketika individu tersebut memiliki riwayat keluarga obes dan berada pada lingkungan yang kondusif. Dengan kata lain, individu yang secara genetik rentan obes lalu berada di lingkungan *Obesigenic environment/westernized society* akan memiliki risiko menjadi obes lebih besar lagi^[12]. Yang termasuk *Obesigenic environment* misalnya konsumsi *junk food*, makanan tinggi lemak dan kalori, dan kemudahan teknologi yang menyebabkan seseorang kurang aktivitas fisik^[13]. Keseimbangan energi itu dipengaruhi oleh genetik dan lingkungan. Jika genetik lebih banyak mempengaruhi fisiologi, maka lingkungan lebih menentukan perilaku individu. Hierarki kasual antara genetik dan lingkungan terhadap keseimbangan energi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hubungan antara genetik, efek lingkungan, fisiologi, dan keseimbangan energi^[4]

Meskipun seseorang tinggal di lingkungan yang sama, tetapi tidak semuanya menjadi obes, karena pada individu terdapat perbedaan kebiasaan dan fisiologis tubuh yang berbeda-beda. Genetik sangat mempengaruhi faktor fisiologis individu, dan sedikit banyak juga berkaitan dengan *behavior*. Pandangan alternatif yang muncul bahwa perbedaan perilaku memiliki pengaruh yang besar dari komponen genetik. Ketika berada dalam lingkungan yang sama, beberapa orang lebih mengembangkan obesitas karena "*setting-an*" genetik mereka sedemikian rupa, sehingga mereka lebih cenderung mengadopsi perilaku atau fisiologi (tingkat metabolisme istirahat yang rendah) yang membawa mereka ke dalam ketidakseimbangan energi^[4, 14]. Dampak kemajuan industriasi dan teknologi berakibat pada penurunan aktivitas fisik harian, sehingga menyebabkan semakin menurunnya energi yang dikeluarkan sehari-hari^[15]. Beberapa peneliti juga berpendapat bahwa, berat badan dan penyimpanan energi (dalam bentuk trigliserida) dalam jaringan adiposa ditentukan oleh interaksi faktor genetik, lingkungan, dan psikososial^[16, 17].

2.2 Teori Relativitas Berat Badan

2.2.1 Teori Gen *Thrifty*

Saat ini banyak teori yang mengungkapkan determinasi faktor genetik terhadap perkembangan obesitas, salah satunya yaitu gen *thrifty*. Teori tentang gen *thrifty* ini pertama kali dikembangkan oleh Neel pada tahun 1962, yang menyebutkan bahwa diabetes dan obesitas secara alami diturunkan oleh nenek moyang kita

melalui suatu gen yaitu *thrifty gene*. Gen ini dianggap sangat efisien dalam penyimpanan lemak ketika asupan energi dan lemak dari makanan berlebih^[18]. Neel juga berhipotesis bahwa "aktivitas" dari gen ini sangat dipengaruhi oleh lingkungan. Neel beranggapan, secara historis gen ini bersifat menguntungkan bagi kaum primitif yang tidak pernah terpapar oleh makanan-makanan dalam periode waktu yang singkat, tetapi sangat merugikan di dunia yang serba moderen ini atau lingkungan modern (*modernized environment*). Bagi kaum primitif, karena pada dasarnya mereka lebih aktif bergerak, sehingga energi ekspenditurnya tinggi. Jadi, gen *thrifty* bagi mereka membuat kondisi berat badan mereka lebih ramping atau justru normal. Karena meskipun dalam kondisi makanan yang tidak berlimpah, selama masih ada asupan makanan maka tetap efisien menyimpan energi yang tidak digunakan. Sebaliknya bagi individu yang hidup di lingkungan modern, suplai makanan senantiasa tersedia, aktivitas berkurang, sehingga energi yang dikeluarkan juga sedikit, maka gen *thrifty* ini menjadi "aktif" dan meningkatkan efisiensi penyimpanan lemak^[18], akibatnya adalah obesitas.

Selama kurang lebih 50 tahun sejak dikembangkannya hipotesis gen *thrifty* ini, tidak terlalu banyak penelitian yang mengungkapkan bukti empiris dari teori tersebut. Memang tidak dipungkiri lagi bahwa obesitas juga ditentukan oleh genetik, akan tetapi sangat sulit membuktikannya karena; 1) kecenderungan anak menjadi obes yang diwarisi dari orang tua yang obes sangat kecil yakni tidak lebih dari 20%; 2) saat ini obesitas lebih cenderung dikaitkan dengan perilaku dan bahkan mekanisme sistem dibandingkan genetik; 3) endokrin lingkungan mendominasi faktor genetik, dan faktor ini baru akan "aktif" ketika berada di lingkungan yang kondusif (*obesigenic*). Bahkan menurut Speakman^[6], sudah saatnya untuk meninggalkan pembahasan tentang ini, dan fokus terhadap faktor-faktor yang dapat diubah (*modifiable*).

2.2.2. Teori Set Point

Dasar dari teori *set point* ini adalah mengenali bahwa setiap individu itu cenderung memiliki kestabilan berat badan dan akan bertahan selama



periode tertentu yang cukup lama. Misalnya, pada waktu SMA dulu, kita cenderung merasakan berat badan kita tidak naik dan tidak turun, tetapi tetap pada kisaran tertentu. Contoh lain, pada saat kita merasa nafsu makan kuat dan makan dalam kuantitas berlebih atau sebaliknya sangat malas makan, memang terjadi perubahan berat badan secara spontan, akan tetapi sifatnya relatif sementara dan kembali lagi bertahan pada kisaran yang sama dengan kondisi awal/sebelumnya (*starting condition*)^[7]. Meskipun terjadi penurunan berat badan ketika makan sedikit, namun hal itu tidak cukup signifikan untuk bertahan dan akan kembali pada kondisi awal sebelum penurunan berat badan terjadi.

Menurut Sims dan Horton^[19] bahwa seseorang yang mengalami penurunan berat badan karena kondisi tertentu akan mendapatkan kembali berat badan yang hilang itu dengan cepat pada saat kondisi negatif keseimbangan energi terjadi. Kondisi negatif keseimbangan energi adalah suatu kondisi tidak terjadinya keseimbangan energi pada siklus metabolisme. Orang yang mengalami penurunan berat badan secara ekstrim berarti mengalami kondisi negatif keseimbangan energi, akibatnya tubuh memerlukan asupan energi yang juga ekstrim^[15]. Dampaknya terjadi kenaikan berat badan yang signifikan dan secara cepat mendekati kondisi awal sebelum terjadi penurunan berat badan^[20]. Kondisi demikianlah yang terjadi pada orang yang melakukan diet ketat, cenderung program diet tersebut tidak berhasil dan ketika berat badan telah turun secara ekstrim, sangat berpotensi untuk kembali ke keadaan semula. Teori inilah yang disebut dengan *set point*.

Observasi ini telah dilakukan oleh beberapa peneliti yang menemukan bahwa konsep *set point* berat badan, seperti konsep sistem keseimbangan energi, memang diprogram untuk menahan berat badan utama (kisaran berat badan pada kondisi individu saat itu). Keeseey dan Corbett^[21] juga melakukan studi eksperimen pada hewan berhasil menunjukkan bukti bertahannya berat badan tertentu meskipun terjadi defisit ataupun surplus energi. Akan tetapi, bukan berarti dengan adanya *set point* ini berat badan kita tidak akan

terjadi perubahan. Pada dasarnya, untuk mengubah *set point* dari berat badan, perubahan pada mekanisme dasar sistem saraf pusat (CNS) yang mengatur asupan energi yang masuk dan keluar diperlukan^[22]. Sebagai contoh, penelitian yang dilakukan pada hewan dengan merusak hipotalamus ventromedial di otak yang kemudian dikenal sebagai pusat rasa kenyang menyebabkan hewan tersebut *overeating* dan mencapai berat badan baru yang lebih berat (sebagai *set point* baru). Alternatif lain yaitu merusak hipotalamus lateral yang juga disebut sebagai pusat makan, menghasilkan *intake* makan berkurang, kehilangan berat badan, dan berat badan baru yang lebih ringan (juga sebagai *set point* baru)^[7].

Hasil dari teori *set point* menyatakan bahwa umpan balik dari homeostatis tubuh yaitu mengendalikan penyimpanan lemak. Jadi ketika tubuh mencapai kondisi homeostatis, maka penyimpanan lemak juga tidak akan berubah, begitu pula dengan berat badan. Dengan kata lain, teori *set point* ini menyangkut regulasi metabolik dari berat badan^[20]. Hal ini didukung oleh penelitian pada tahun 1989 oleh Elliot terhadap 7 wanita obes. Subjek diberikan perlakuan berupa metode puasa yang dimodifikasi selama 8 minggu. Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa tidak terjadi perubahan berat badan pada subjek penelitian, dan cenderung stabil pada kisaran berat sebelum intervensi^[20].

2.2.3. Teori *Settling Point*

Berkebalikan dari teori *set point* yang menyatakan bahwa berat badan cenderung berada dalam kondisi stabil/konstan, dalam *settling point*, terdapat sedikit pengaturan aktif dari berat badan. Terlihat bahwa berat badan yang stabil pada dasarnya hasil dari keadaan stabil yang ditentukan oleh faktor lingkungan, seperti diet dan gaya hidup. Apabila kondisi itu diubah, maka berat badan akan dapat diatur kembali. Inilah yang menjadi prinsip dari *settling point*^[22].

Model *settling point* dapat memberikan keterangan yang cukup meyakinkan untuk banyak fenomena, sedangkan model *set point* tidak dapat menjelaskan. Pada *settling point*, peningkatan prevalensi obesitas dijelaskan sebagai konsekuensi dari



peningkatan ketersediaan makanan atau eksposur yang lebih besar terhadap isyarat makanan (yaitu asupan makanan tinggi) atau pergeseran penurunan kebutuhan dari penurunan aktivitas fisik. Model *settling point* lebih didasarkan pada efek dari faktor-faktor sosial, gizi dan lingkungan. *Settling point* dipengaruhi oleh perbedaan fisiologi, psikologi, dan kondisi lingkungan individu. Sebagai contoh, penurunan tingkat aktivitas fisik mendorong terjadinya ketidakseimbangan energi, berat badan menjadi meningkat^[23]. Namun demikian, kita tahu bahwa genotip hanya dapat bekerja dalam konteks lingkungan, dan lingkungan memiliki efek yang bergantung pada genotip. Oleh karena itu, dapat dikatakan teori *settling point* ini lebih dapat menjelaskan pengaturan berat badan sebagai implikasi dari interaksi genetik dan lingkungan dibandingkan teori *set point*^[12].

3. KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, bahwa genetik dan lingkungan sangat sulit untuk dievaluasi secara terpisah, karena terdapat interaksi antara faktor genetik maupun faktor lingkungan dan berimplikasi pada perilaku dan fisiologis tubuh. Pada akhirnya, perilaku dan kondisi fisiologis tubuh inilah yang mempengaruhi regulasi keseimbangan energi dan sebagai manifestasinya berupa pengaturan berat badan. Namun demikian, banyak teori yang muncul dan memaparkan bahwa perubahan berat badan sebagai manifestasi dari faktor genetik, lingkungan atau bahkan interaksi keduanya. *Set point* dan *settling point* saling bertolak belakang, dan pada intinya, teori *set point* memberikan atribut obesitas disebabkan oleh faktor fisiologis, sedangkan pada teori *settling point* disebabkan oleh faktor lingkungan eksternal yang lebih dominan^[22]. Perdebatan antara kedua teori ini masih berlangsung, tentang hipotesis mana yang lebih dominan terhadap terjadinya obesitas^[24]. Namun demikian, tanpa memperhatikan keduanya apakah teori *set point* ataukah *settling point* yang paling mempengaruhi berat badan, keberadaan sistem kontrol fisiologi yang mempertahankan berat badan tidak

dapat juga diabaikan karena berdasarkan bukti yang tersedia (penelitian).

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series 894. Geneva: World Health organization; 2000.
2. Lyon H.N., and Hirschhorn J.N. Genetics of common forms of obesity: a brief overview. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(suppl): 215sS-217S.
3. de Castro JM. Genes, the environment and the control of food intake. *Bri J Nutrition* 2004;92:S59-S62.
4. Speakman J.R. Obesity: Integrated roles of environment and genetics. *J Nutrition* 2004;134:2090S-2105S.
5. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51
6. Speakman J.R. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome -- time to call off the search. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2006 3: 7-11.
7. Berryman, Davy, and Edward. Control of Energy Balance. In Stipanuk MH and Caudill MA (3rd eds.) *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition.* (pp.504). New York: Elsevier; 2013.
8. Lee, Robert D. Energy balance and body weight. In Nelms M., Sucher K., and Long S. (1st ed.) *Nutrition Therapy and Pathophysiology.* (pp. 323-369). Belmont: Thomson Brooks/Cole; 2007.
9. Bray MS. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *J Appl Physiol* 2000;88:788-92.
10. Stunkard, A. J. Genes, environment and human obesity. In: *Progress in Obesity Research 1990* (Oomura, Y., Tarui, S., Inoue, S. & Shimazu, T., eds.), pp. 669-674. John Libby, London, UK.



11. Mayer J. Genetics factors in human obesity. *Ann NY Acad Sci.* 1965; 131:412-21.
12. Speakman J.R., Levitsky D.A., Allison D.B., Bray M.S., deCastro J.M., Clegg D.J., Clapham J.C., Dulloo A.G., Gruer L., Haw S., Hebebrand J., Hetherington M.M., Higgs S., Jebb S.A., Loos R.J.F. Luckman S., Luke A., Ali V.M., O'Rahilly S., Pereira M., Perusse L., Robinson T.N., Rolls B., Sysmonds M.E., and Plantenga M.S. Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. *Dis Model Mech.* 2011 November; 4(6): 733–745.
13. Petrik, Melissa Hansen. Nutrigenomics. In Nelms M., Sucher K., and Long S. (1st ed.) *Nutrition Therapy and Pathophysiology.* (pp. 237-258). Belmont: Thomson Brooks/Cole; 2007.
14. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621–628.
15. Tremblay A., Perusse L., and Bouchard C. Energy balance and body-weight stability: impact of gene–environment interactions. *British Journal of Nutrition* (2004), 92, Suppl. 1, S63–S66.
16. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531–543.
17. Symonds M. E., Budge H., Perkins A. C., Lomax M. A. Adipose tissue development – impact of the early life environment. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011; 106: 300– 306.
18. Neel JV. Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? *Am J Hum Genetics* 1962;4:352-3.
19. Sims and Horton. Endocrine and metabolic adaptation to obesity and starvation. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1968; 21:1455-1470.
20. Weinsier R. L., Nagy T.R., Hunter G.R., Darnell B.E., Hensrud D.D., and Weiss H.L. Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1088–94
21. Keesey and Corbett. Metabolic defense of the body weight set point. In A. J. Stunkard and E. Stellar (Eds.), *Eating and its disorders* (pp.87-96). New York: Raven Press; 1984.
22. Tam J., Fukumura D., and Jain R.K. Mathematical model of murine metabolic regulation by leptin: energy balance and defense of a stable body weight. *Cell Metab.* 2009 January 7; 9(1): 52–63.
23. Hill et al. Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science* 2003; 299: 853-855.
24. Levin BE. Factors promoting and ameliorating the development of obesity. *Physiol Behav* 202505;86:633–639.