

Phơi Nhiễm Sớm Với Chế Độ Ăn Gây Béo Phì và Rối Loạn Học Tập, Trí Nhớ

Emily E. Noble và Scott E. Kanoski

Khoa Khoa học Sinh học, Bộ môn Sinh học Con người và Tiến hóa, Đại học Nam California, Los Angeles, CA, Hoa Kỳ

Curr Opin Behav Sci. Tháng 6/2016; 9: 7–14. doi:10.1016/j.cobeha.2015.11.014

Tóm Tắt

Các yếu tố chế độ ăn gây béo phì, chẳng hạn như đường đơn và axit béo bão hòa, đã được liên kết với suy giảm trí nhớ và rối loạn chức năng hồi hải mã. Bằng chứng gần đây cho thấy não bộ có thể đặc biệt dễ bị tổn thương với tác động của chế độ ăn gây béo phì trong các giai đoạn phát triển sớm - khi cơ thể đang tăng trưởng nhanh, trưởng thành và phát triển não. Các nghiên cứu sử dụng mô hình chuột gặm nhấm cho thấy việc phơi nhiễm sớm với 'chế độ ăn giàu chất béo' (40–65% kcal từ chất béo) hoặc đường đơn (sucrose hoặc xi-rô ngô giàu fructose) có thể làm suy giảm các quá trình học tập và trí nhớ phụ thuộc vào hồi hải mã. Trong một số trường hợp, những thiếu hụt này xảy ra độc lập với béo phì và rối loạn chuyển hóa, và có thể kéo dài đến tuổi trưởng thành bất chấp can thiệp chế độ ăn. Các cơ chế thần kinh sinh học khác nhau đã được xác định có thể liên kết việc tiêu thụ sớm các yếu tố chế độ ăn gây béo phì với rối loạn chức năng hồi hải mã, bao gồm tăng viêm thần kinh và giảm điều hòa sinh trưởng thần kinh và tính dẻo synapse qua trung gian neurotrophin. Tuổi, thời gian phơi nhiễm và thành phần chế độ ăn là các biến số chính góp phần vào tương tác giữa chế độ ăn sớm và rối loạn nhận thức; tuy nhiên, cần có thêm nhiều nghiên cứu để làm sáng tỏ các cửa sổ phát triển tới hạn chính xác và các yếu tố chế độ ăn nhân quả.

Giới Thiệu

Một lượng ngày càng tăng các nghiên cứu làm nổi bật tác động tiêu cực của 'chế độ ăn gây béo phì' lên não và chức năng nhận thức. Hồi hải mã, một vùng não nổi tiếng nhất gắn liền với chức năng học tập và trí nhớ, gần đây còn được biết đến với vai trò kiểm soát lượng thức ăn nạp vào [1–5], rất dễ bị tổn thương bởi tác hại của việc tiêu thụ thực phẩm giàu axit béo bão hòa và đường đơn [6, 7]. Trong khi các đánh giá trước đây đã thảo luận về tác động chung của chế độ ăn gây béo phì đối với rối loạn chức năng hồi hải mã và khả năng trí nhớ [8–15], những đánh giá đó chưa nhấn mạnh tuổi tác hay giai đoạn sống là biến số quan trọng. Tại đây chúng tôi xem xét tài liệu, chủ yếu từ các mô hình động vật, cho thấy tác động tiêu cực của các yếu tố chế độ ăn gây béo phì lên chức năng nhận thức bị trầm trọng hơn trong các giai đoạn phát triển tới hạn (trước sinh, thiếu nhi và tuổi thiếu niên) (Bảng 1 & 2). Chúng tôi cũng làm nổi bật các cơ chế thần kinh sinh học khác nhau liên kết các yếu tố chế độ ăn sớm với rối loạn chức năng hồi hải mã.

Giai Đoạn Chu Sinh: Chế Độ Ăn Gây Béo Phì và Chức Năng Trí Nhớ

Lý thuyết cho rằng tính nhạy cảm với bệnh tật ở người trưởng thành được lập trình trong quá trình phát triển sớm, còn gọi là 'lập trình thai nhi' [16], đã thúc đẩy các nghiên cứu về cách môi trường chu sinh, đặc biệt là dinh dưỡng của mẹ, ảnh hưởng đến sức khỏe nhận thức của con. Các nghiên cứu dịch tễ học ở người đã ghi nhận mối liên hệ giữa béo phì của mẹ và hiệu suất kém của trẻ em trong các nhiệm vụ nhận thức [17–20]. Tuy nhiên, ít nghiên cứu phân tách ảnh hưởng của béo phì và rối loạn chuyển hóa khỏi tác động của chế độ ăn gây béo phì của mẹ đối với kết quả nhận thức ở trẻ em. Một số nghiên cứu chuột gặm nhấm được kiểm soát chặt chẽ dưới đây đã cố gắng thu hẹp khoảng cách này.

Tiêu thụ 'chế độ ăn giàu chất béo' (HFD) chứa 40–65% kcal từ chất béo và đường đơn dồi dào để tăng khẩu vị (thường là một nửa nguồn carbohydrate tổng cộng từ sucrose) là mô hình béo phì thường dùng ở chuột gặm nhấm. Bằng chứng cho thấy mẹ tiêu thụ HFD như vậy bắt đầu trước khi giao phối và kết thúc ngay trước cai sữa gây ra thiếu hụt học tập không gian phụ thuộc hồi hải mã ở con cái ở 4 tuần tuổi, nhưng những thiếu hụt này không còn khi động vật được thử nghiệm vào tuổi trưởng thành [21–23]. Tương tự, phơi nhiễm HFD chu sinh không có ảnh hưởng đến hiệu suất điều kiện hóa sợ hãi khi động vật được thử nghiệm ở tuổi trưởng thành sau khi cho ăn chow tiêu chuẩn sau khi cai sữa [24]. Do đó, tác hại của HFD của mẹ đối với hiệu suất nhận thức có vẻ rõ ràng hơn trong giai đoạn đầu đời, ít nhất là khi con cái được cai sữa với chế độ ăn lành mạnh.

Ngược lại với những phát hiện này, các báo cáo khác chỉ ra rằng phơi nhiễm HFD trước cai sữa gây ra thiếu hụt nhận thức tồn tại đến tuổi trưởng thành, ngay cả khi động vật được cho ăn chow tiêu chuẩn sau khi cai sữa. Chẳng hạn, con chuột sinh ra từ chuột mẹ được cho ăn HFD (45% kcal từ chất béo) thực hiện kém hơn trong nhiệm vụ học tập không gian Morris Water Maze (MWM) phụ thuộc hồi hải mã ở tuổi trưởng thành so với con chuột sinh ra từ mẹ ăn chow tiêu chuẩn. Hơn nữa, các động vật được chuyển sang chow tiêu chuẩn khi cai sữa cũng bị suy giảm học tập tương tự như các động vật được cai sữa bằng HFD [26]. Một giải thích có thể cho sự khác biệt giữa nghiên cứu này và những nghiên cứu trên là tỷ lệ phần trăm chất béo và đường trong chế độ ăn. Đáng chú ý, các chế độ ăn này không chỉ khác nhau về % kcal từ chất béo mà còn về % kcal từ đường. HFD 45% được sử dụng bởi Page và cs. có tỷ lệ kcal từ đường cao hơn đáng kể so với HFD 60% dùng bởi những người khác (17% so với 7%) [22, 25]. Do đó, có thể tác động kết hợp của đường và chất béo cao trong chế độ ăn lớn hơn tác động của chất béo đơn thuần.

Một số nghiên cứu đã mở rộng cho ăn chế độ ăn gây béo phì vượt ra ngoài giai đoạn chu sinh để nghiên cứu tác động của việc tiêu thụ chế độ ăn gây béo phì từ chu sinh đến thời thơ ấu và/hoặc đầu tuổi trưởng thành đối với chức năng học tập và trí nhớ. Chẳng hạn, con chuột của mẹ được duy trì trên HFD (60–65% kcal từ chất béo) và cũng được cho ăn HFD trong hơn 2 tháng sau khi cai sữa đã thể hiện hiệu suất kém trong MWM [22, 28]. Nhìn chung, tài liệu cho thấy rằng tiêu thụ chế độ ăn gây béo phì trong giai đoạn chu sinh và suốt giai đoạn thiếu nhi/thiếu niên làm suy giảm học tập và trí nhớ phụ thuộc hồi hải mã.

Giai Đoạn Thiếu Nhi và Thiếu Niên

Việc hiểu cách tiêu thụ thực phẩm gây béo phì ảnh hưởng đến não trong thời thơ ấu là rất quan trọng, vì giai đoạn thiếu nhi/thiếu niên là một trong những giai đoạn tăng trưởng và trưởng thành nhanh chóng và là giai đoạn đặc biệt quan trọng cho sự phát triển hồi hải mã [31–35]. Mặc dù còn ít nghiên cứu về tác động của các yếu tố chuyển hóa và chế độ ăn thời thơ ấu đến nhận thức ở quần thể người, nhưng đã xác định được mối liên hệ giữa béo phì ở trẻ em và hiệu suất kém trong các nhiệm vụ liên quan đến chức năng điều hành và sự chú ý [36, 37].

Đáng chú ý, một nghiên cứu dịch tễ học tiền cứu gần đây cho thấy tiêu thụ chế độ ăn 'kiểu Tây phương' trong đầu tuổi thiếu niên có liên quan đến hiệu suất nhận thức kém trong cuối tuổi thiếu niên, đặc biệt là các nhiệm vụ học tập không gian thị giác và trí nhớ dài hạn [38]. Ngoài ra, lượng axit béo bão hòa ở trẻ em có liên quan đến hiệu suất giảm trong các nhiệm vụ trí nhớ quan hệ và trí nhớ vật phẩm phụ thuộc hồi hải mã, độc lập với chỉ số khối cơ thể [39].

Một số nghiên cứu gần đây sử dụng mô hình động vật được kiểm soát chặt chẽ đã tiết lộ rằng các yếu tố chế độ ăn gây béo phì ở thiếu nhi và thiếu niên ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng hồi hải mã. Boitard và cs. quan sát thấy rằng ở chuột non nhưng không phải chuột trưởng thành, tiêu thụ HFD (45% kcal từ chất béo) làm suy giảm lưu giữ trí nhớ không gian và học tập đảo ngược không gian [40]. Cùng nhóm báo cáo rằng chuột được cho ăn HFD trong 11 tuần sau cai sữa (khoảng thời gian bao gồm toàn bộ giai đoạn thiếu niên và khoảng 7 tuần vào đầu tuổi trưởng thành) đã thể hiện suy giảm tính linh hoạt trí nhớ quan hệ, trong khi người trưởng thành tiếp xúc với chế độ ăn bắt đầu lúc 12 tuần và trong thời gian tương tự không bị suy giảm [41].

Phù hợp với các nghiên cứu phơi nhiễm chu sinh và người trưởng thành, hồi hải mã có vẻ là vùng não đặc biệt dễ bị tổn thương bởi tác hại của đường tiêu thụ trong giai đoạn thiếu nhi và thiếu niên,

ngay cả khi không có lượng chất béo cao. Chẳng hạn, Hsu, Kanoski và cs. gần đây đã báo cáo ở chuột rằng việc tiêu thụ tự do dung dịch HFCS-55 11% trong 30 ngày ở thiếu niên nhưng không phải ở người trưởng thành đã làm suy giảm học tập không gian và lưu giữ trí nhớ phụ thuộc hồi hải mã [43].

Câu hỏi về việc béo phì do chế độ ăn gây béo phì, hay thành phần của chính chế độ ăn, có đang thúc đẩy những thiếu hụt trong chức năng nhận thức phụ thuộc hồi hải mã là câu hỏi quan trọng, không dễ giải quyết với nhiều thiết kế thực nghiệm. Tuy nhiên, trong một trong những nghiên cứu đã đề cập, Valladolid Acebes và cs. kết luận rằng lượng calo nạp vào không phải là nguyên nhân gây ra sự suy giảm, vì nhóm đối chứng và nhóm HFD tiêu thụ tổng kcal tương tự nhau. Thay vào đó, các tác giả cho rằng ảnh hưởng này có thể là do thành phần chế độ ăn [42]. Tổng hợp lại, những dữ liệu này gợi mạnh mẽ rằng các yếu tố chế độ ăn góp phần vào suy giảm trí nhớ hơn là lượng calo dư thừa, tăng cân, hoặc rối loạn chuyển hóa toàn diện.

Cơ Chế Thần Kinh Sinh Học

Viêm/Cytokine

Béo phì thúc đẩy một dạng viêm mãn tính nhẹ (xem đánh giá [47]). Mức proinflammatory cytokine trong não tăng cao có liên quan trực tiếp với suy giảm trí nhớ phụ thuộc hồi hải mã [48, 49] và hồi hải mã của con cái đặc biệt dễ bị tổn thương với viêm của mẹ [50]. Phơi nhiễm chu sinh và thiếu nhi với chế độ ăn chow bổ sung chất béo bão hòa, cholesterol và đường, tạo ra sự tăng biểu hiện của các cytokine TNF-alpha và IL-6, cùng với những thay đổi hình thái trong vùng CA-1 hồi hải mã [51]. Hsu và cs. báo cáo mức IL-1 β và IL-6 tăng cao trong hồi hải mã lưng của chuột được cho ăn dung dịch HFCS-55 11% trong giai đoạn thiếu nhi và thiếu niên; tuy nhiên, không quan sát thấy sự tăng cytokine đáng kể ở chuột trưởng thành được cho ăn dung dịch sucrose hoặc HFCS-55 11%, hoặc ở chuột thiếu niên được cho ăn dung dịch sucrose [43].

Yếu Tố Dinh Dưỡng Thần Kinh: Sinh Thần Kinh và Tính Dẻo Synapse

Sinh thần kinh và tính dẻo synapse được cho là thiết yếu cho học tập và trí nhớ phụ thuộc hồi hải mã, và các chức năng này dựa vào các yếu tố dinh dưỡng thần kinh như yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não (BDNF) (xem đánh giá [15]). Tozuka và cs. quan sát thấy rằng BDNF hồi hải mã giảm và phân nhánh dendrite bị suy giảm trong giai đoạn thiếu nhi/thiếu niên ở con chuột sinh từ mẹ được cho ăn HFD (57% kcal từ chất béo). Mức BDNF không khác biệt so với đối chứng ở tuổi trưởng thành, điều này nhất quán với các kết quả hành vi đã thảo luận trước đây cho thấy suy giảm học tập không gian liên quan đến HFD ở tuổi thiếu niên nhưng không phải tuổi trưởng thành [21].

Insulin và yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (IGF-1) là những yếu tố điều hòa quan trọng của sự phát triển hệ thần kinh trung ương. Tương tự như neurotrophin, tín hiệu IGF-1 và insulin thúc đẩy cả sinh thần kinh và sinh synapse trong hồi răng cưa thông qua mọc nhánh dendrite, kích hoạt tế bào gốc, tín hiệu tăng trưởng tế bào, duy trì synapse, sửa chữa tế bào và bảo vệ thần kinh [55–60]. Hồi hải mã được bồi đắp dày đặc với thụ thể insulin và IGF-1R, và hoạt động của chúng đã được liên kết với chức năng trí nhớ phụ thuộc hồi hải mã [61, 62].

Giống như insulin, adipokine leptin có vai trò trong việc tạo điều kiện cho tính dẻo synapse [63, 64]. Chẳng hạn, trong vùng CA1 hồi hải mã, leptin làm tăng vận chuyển thụ thể AMPA tại các synapse [65], điều này cần thiết cho tính dẻo synapse [66]. Hơn nữa, các động vật gặm nhấm có chức năng thụ thể leptin thiếu hụt có thiếu hụt nhận thức [48, 67], và tiêm leptin ngoại vi [63] và nội hồi hải mã [68] tăng cường hiệu suất học tập và trí nhớ không gian phụ thuộc hồi hải mã.

Kể từ khi khám phá ra sinh thần kinh ở người trưởng thành, bằng chứng ngày càng tăng ủng hộ rằng các tế bào thần kinh mới sinh đóng góp đáng kể vào chức năng học tập và trí nhớ phụ thuộc hồi hải mã (xem đánh giá [70]). Động vật được cho ăn HFD (65% kcal từ chất béo) trong giai đoạn chu sinh và sau khi cai sữa có số lượng tế bào thần kinh giảm đáng kể trong lớp hình tháp CA1-3 của hồi hải mã [28], điều này có thể liên quan đến việc HFD làm giảm sinh thần kinh. Tương tự,

sinh thần kinh bị suy giảm ở chuột đực cho ăn HFD trong giai đoạn thiếu nhi/thiếu niên, nhưng không phải ở tuổi trưởng thành [41].

Kết Luận và Hướng Nghiên Cứu Tương Lai

Phơi nhiễm chu sinh với chế độ ăn gây béo phì có thể gây ra thiếu hụt trong trí nhớ phụ thuộc hồi hải mã mà trong một số trường hợp có thể kéo dài mặc dù chuyển sang chế độ ăn lành mạnh khi cai sữa. Giai đoạn thiếu nhi/thiếu niên là thời gian đặc biệt dễ bị tổn thương bởi suy giảm chức năng hồi hải mã do chế độ ăn, và bằng chứng gần đây gợi ý rằng đường có thể mạnh mẽ (hoặc hơn) như HFD trong các tác hại đối với trí nhớ. Các nghiên cứu cơ chế trên chuột gợi ý rằng các yếu tố chế độ ăn gây béo phì làm suy giảm chức năng hồi hải mã độc lập với béo phì và rối loạn chuyển hóa, và do đó nghiên cứu thêm về các cơ chế thần kinh sinh học của tương tác chế độ ăn, chuyển hóa và nhận thức cần xem xét kỹ lưỡng thành phần chế độ ăn. Do các báo cáo gần đây gợi ý rằng chế độ ăn thay đổi các yếu tố dinh dưỡng thần kinh trong hồi hải mã thông qua các cơ chế epigenetic [75], các nghiên cứu trong tương lai xem xét liệu các can thiệp chế độ ăn có để lại những thay đổi epigenetic lâu dài đối với các gen quan trọng cho chức năng học tập và trí nhớ sẽ rất phù hợp.

Bảng 1: Tác Động Của Chế Độ Ăn Gây Béo Phì Chu Sinh Lên Học Tập và Trí Nhớ Phụ Thuộc Hồi Hải Mã

Chỉ bao gồm các bài báo có nhiệm vụ nhận thức phụ thuộc hồi hải mã. M: đực, F: cái, SD: Sprague Dawley, PND: ngày sau sinh, MWM: Morris Water Maze, HFD: chế độ ăn giàu chất béo, TFD: chế độ ăn giàu chất béo trans, CD: chế độ ăn đối chứng, TBI: chấn thương não do chấn thương.

Nghiên cứu	Đối tượng	Chế độ ăn	Thời gian phơi nhiễm	Thiết kế thử nghiệm	Nhiệm vụ	Kết quả
Bilbo và cs., 2010	Chuột SD đực và cái	RD D12492 60% kcal chất béo, RD TFD 60% kcal hoặc RD D12450B 10% kcal chất béo (đối chứng)	Thai kỳ – cai sữa (PND 21)	Hành vi tại PND 85-95	MWM	Ăn HFD hoặc TFD từ sớm gây suy giảm học tập không gian ở tuổi trưởng thành dù chuyển sang chow khi cai sữa
Can và cs., 2012	Chuột SD đực	65% kcal chất béo so với 10% (đối chứng)	Thai kỳ – PND119	Đo hành vi trưởng thành	MWM	HFD làm suy giảm học tập không gian
Kuang và cs., 2014	Chuột SD đực	Dung dịch sucrose 20% + thức ăn hoặc nước + thức ăn (đối chứng)	Ngày thai kỳ 1–21	Hành vi lúc 1 và 2 tháng tuổi	MWM	Suy giảm học tập không gian ở con chuột non từ mẹ ăn sucrose cao, đặc biệt lúc 1 tháng
Lepinay và cs., 2015	Chuột Wistar đực	HFD (39% kcal chất béo) hoặc chế độ đối chứng (12% kcal chất béo)	Thai kỳ – cai sữa (PND 21) hoặc thai kỳ – 5 tháng tuổi	Hành vi lúc 5 tháng	MWM	HFD trước sinh hoặc sau cai sữa không ảnh hưởng trí nhớ; nhưng HFD trong cả giai đoạn chu sinh và sau cai sữa gây suy giảm trí nhớ không gian
Mychasiuk và cs., 2015	Chuột SD đực và cái	HFD (60%) + sucrose 20%, thức ăn tiêu chuẩn hoặc hạn chế calo	Chuột mẹ phơi nhiễm 3 tuần trước giao phối; thai kỳ – PND 47	PND 30: TBI hoặc giả; kiểm tra PND 35–45	MWM, Novel Context Mismatch	Cái HFD suy giảm kiểm tra Novel Context Mismatch. TBI làm suy giảm ở nhóm chow và HFD nhưng không ở nhóm hạn chế calo
Page và cs., 2014	Chuột SD đực	RD D12451 45% kcal chất béo so với chow 10%	Chuột mẹ phơi nhiễm 4 tuần trước; thai kỳ – PND 21 hoặc PND 118	Kiểm tra hành vi PND 110–118	MWM	Cả HFD-HFD và HFD-CD đều suy giảm học tập không gian so với CD-CD và CD-HFD
Peleg-Raibstein và cs., 2012	Chuột C57BL/6N đực và cái	HFD (60%) so với chow tiêu chuẩn	Chuột mẹ 3 tuần trước, thai kỳ – cai sữa	Kiểm tra sau PND 90	Pavlovian Fear Conditioning	Không có sự khác biệt giữa con của mẹ ăn HFD và mẹ ăn chow

					ning	
Tozuka và cs., 2010	Chuột C57BL/6N đực	HFD 57% kcal chất béo so với chow	Thai kỳ – cho bú d16	Kiểm tra PND 28 và PND 77	Barnes Maze	Suy giảm học tập không gian ở tuổi thiếu niên nhưng không ở tuổi trưởng thành
White và cs., 2009	Chuột Long Evans đực	RD D12492 60% kcal chất béo hoặc 10% đối chứng	Chuột mẹ 4 tuần trước; thai kỳ – cai sữa; lúc 8 tuần tuổi cho ăn lại chế độ cũ 9 tuần	Phân tích hành vi trưởng thành (19.5 tuần)	MWM	Nhóm HFD-HFD suy giảm lưu giữ trí nhớ không gian; các nhóm khác không khác biệt

Bảng 2: Tác Động Của Chế Độ Ăn Gây Béo Phì Ở Thiếu Nhi/Thiếu Niên Lên Học Tập và Trí Nhớ Phụ Thuộc Hồi Hải Mã

Chỉ bao gồm các bài báo có nhiệm vụ nhận thức phụ thuộc hồi hải mã. M: đực, F: cái, SD: Sprague Dawley, PND: ngày sau sinh, MWM: Morris Water Maze, HFD: chế độ ăn giàu chất béo, HFCS-55: xi-rô ngô giàu fructose 55, SFA: chế độ ăn giàu axit béo bão hòa.

Nghiên cứu	Đối tượng	Chế độ ăn	Tuổi/Thời gian	Thiết kế	Nhiệm vụ	Kết quả
Hsu và cs., 2015	Chuột SD đực	Chow + sucrose 11% hoặc HFCS-55 11% hoặc nước	Thiếu niên: PND 30–60; Trưởng thành: PND 60–90	Ăn liên tục trong khi kiểm tra	Barnes Maze	HFCS-55 làm suy giảm học tập không gian khi dùng ở thiếu niên nhưng không ở trưởng thành
Kendig và cs., 2013	Chuột Wistar đực	Chow + sucrose 10% hoặc saccharin	Thiếu niên: PND 28–56; Trưởng thành: PND 63–91	Tiếp cận gián đoạn 2h/ngày	MWM	Sucrose gián đoạn làm suy giảm học tập và trí nhớ không gian ở cả thiếu niên lẫn trưởng thành
Reichelt và cs., 2015	Chuột SD đực	Chow + sucrose 10% hoặc nước	PND 28–56, tiếp cận gián đoạn 2h/ngày	Kiểm tra PND 62–92	Object in Place test	Chuột tiếp xúc sucrose có hiệu suất kém hơn
Boitard và cs., 2012	Chuột C57BL6/J đực	RD D12451 HFD 45% so với chow 10%	Thiếu niên-trưởng thành: PND 21–98; Trưởng thành: PND 84–161	Kiểm tra PND 98 hoặc PND 161	Two-stage Radial Maze	HFD xóa bỏ tính linh hoạt trí nhớ quan hệ ở thiếu niên nhưng không ở trưởng thành
Boitard và cs., 2014	Chuột Wistar đực	RD D12451 HFD 45% so với chow 10%	Thiếu niên: PND 21–133; Trưởng thành: PND 84–196	Kiểm tra sau 1, 2 và 3 tháng	MWM	HFD ở thiếu niên làm suy giảm trí nhớ không gian
Kaczmarczyk và cs., 2013	Chuột C57BL/6J đực	RD D12492 60% hoặc 10% đối chứng	PND 21–28 hoặc PND 21–42	Kiểm tra PND 28 hoặc PND 42	Y Maze	Một tuần HFD làm suy giảm luân phiên tự phát; ở 3 tuần không thấy ảnh hưởng
Valladolid-Acebes và cs., 2013	Chuột C57BL/6J đực	RD D12451 45% so với chow	Thiếu niên: PND 35–91; Trưởng thành: PND 56–112	8 tuần ăn hoặc 8 tuần + 5 tuần hạn chế calo	Novel Object Location Recognition	Thiếu niên nhưng không phải trưởng thành trên HFD bị suy giảm, kéo dài sau 5 tuần hạn chế calo
Nyaradi và cs., 2014	Người	Chế độ 'Tây phương' so với 'Lành mạnh'	Thiếu niên (14–17 tuổi)	Bảng hỏi tần suất thực phẩm lúc 14 tuổi; kiểm tra nhận thức lúc 17 tuổi	Groton Maze, Detection Task	Chế độ 'Tây phương' liên quan đến nhiều lỗi hơn và thời gian phát hiện lâu hơn
Baym và cs., 2014	Người	Chất béo bão hòa, đường tinh luyện, omega-3	7–9 tuổi (cắt ngang)	Nhiệm vụ trí nhớ quan hệ và trí nhớ vật phẩm	Relational & item memory	Tiêu thụ chất béo bão hòa liên quan đến suy giảm ở cả hai nhiệm vụ

Lời Cảm Ơn

Chúng tôi ghi nhận sự hỗ trợ nghiên cứu từ NIH: DK097147, DK102478 và DK104897 (S.E.K.).