



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA

**INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE DIETA OBESOGÊNICA MATERNASOBRE O
TRANSPORTE DE NUTRIENTES ATRAVÉS DA PLACENTA – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Vitória de Santo Antão

2024



NATÁLIA ALCÂNTARA TEIXEIRA



INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE DIETA OBESOGÊNICA MATERNA SOBRE O TRANSPORTE DE NUTRIENTES ATRAVÉS DA PLACENTA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica.

Orientadora: Prof^aDr^a. Raquel da Silva Aragão

Co-orientadora: Dr^aThaynan Raquel dos Prazeres Oliveira

Vitória de Santo Antão

2024

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Lígia F. dos Santos CRB-4/2005

- T266i Teixeira, Natália Alcântara.
Influência do consumo de dieta obesogênica materna sobre o transporte de nutrientes através da placenta: uma revisão sistemática/ Natália Alcântara Teixeira. - Vitória de Santo Antão, 2024.
67 f.; il., tab.
- Orientadora: Raquel da Silva Aragão.
Coorientadora: Raquel dos Prazeres Oliveira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, 2024.
Inclui referências.
1. Nutrição Materna. 2. Gravidez. 3. Nutrientes. I. Aragão, Raquel da Silva (Orientadora). II. Oliveira, Raquel dos Prazeres (Coorientadora). III. Título.

618.242 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE -26/2024

NATÁLIA ALCÂNTARA TEIXEIRA

**INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE DIETA OBESOGÊNICA MATERNA SOBRE O
TRANSPORTE DE NUTRIENTES ATRAVÉS DA PLACENTA – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Bases Experimentais e Clínicas da Plasticidade Fenotípica

Aprovada em: 15/03/2024.

Participação por Videoconferência

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Raquel da Silva Aragão

Participação por Videoconferência

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Thaynan Raquel dos Prazeres Oliveira

BANCA EXAMINADORA:

Participação por Videoconferência

Prof.^a Dr.^a Isabeli Lins Pinheiro
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Prof.^a Dr.^a Carolina Cadete Lucena Cavalcanti
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Prof.^a Dr.^a Fernanda Carolina Ribeiro Dias
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

RESUMO

A influência do consumo de alimentos ultraprocessados ou ricos em gordura desde antes da concepção e durante a gestação sobre o transporte de nutrientes na placenta tem sido foco de muitos estudos experimentais devido a importância desta atividade placentária no desenvolvimento fetal e saúde na vida adulta. O objetivo desta dissertação foi produzir uma revisão sistemática sobre a relação entre o consumo de dietas ricas em gordura e a expressão de transportadores de nutrientes na placenta. Foram utilizadas cinco bases de dados: PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus e LILACS e as buscas foram realizadas utilizando termos MeSH e termos livres relacionados à dieta, período de manipulação e tecido estudado. A busca e seleção dos artigos foi realizada por dois revisores. No total foram encontrados 1.390 artigos e, após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 artigos foram selecionados para esta revisão. Dentre os transportadores de glicose, GLUT1 apresentou aumento de expressão em 50% dos artigos onde foi avaliado, enquanto GLUT3 e GLUT4 apresentaram resultados mistos. Dos transportadores de aminoácidos avaliados, SNAT2 teve expressão aumentada em 80% dos artigos, ao passo que, SNAT4 não apresentou alterações quando avaliados. Em relação ao transporte de ácidos graxos, FATP2, FABP3 e FABP6 apresentaram aumento de expressão nos únicos artigos que os estudaram, enquanto FATP1 e FATP4 apresentaram resultados mistos e FATP3 não esteve alterado quando avaliado. Nos desfechos secundários, na maioria dos artigos, os pesos da placenta e do feto não foram modificados pela dieta materna. As diferenças metodológicas, como, por exemplo, do percentual de gordura oferecido em cada dieta obesogênica, podem explicar a variação entre os estudos apresentados na revisão.

Palavras-chave: dieta materna; gestação; placenta; nutrientes; roedores.

ABSTRACT

The influence of the consumption of ultra-processed or high-fat foods from before conception and during pregnancy on the transport of nutrients in the placenta has been the focus of many experimental studies due to the importance of this placental activity in fetal development and health in adult life. The objective of this dissertation was to produce a systematic review about the relationship between the consumption of high-fat diets and the expression of nutrient transporters in the placenta. Five databases were used: PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus and LILACS and searches were carried out using MeSH terms and free terms related to diet, period of manipulation and tissue studied. The search and selection of articles was carried out by two reviewers. In total, 1,390 articles were found and, after evaluating the inclusion and exclusion criteria, 15 articles were selected for this review. Among the glucose transporters, GLUT1 showed increased expression in 50% of the articles where it was evaluated, while GLUT3 and GLUT4 showed mixed results. Of the amino acid transporters evaluated, SNAT2 had increased expression in 80% of the articles, while SNAT4 showed no changes when evaluated. Regarding the transport of fatty acids, FATP2, FABP3 and FABP6 showed increased expression in the only articles that studied them, while FATP1 and FATP4 showed mixed results and FATP3 was not altered when evaluated. In the secondary outcomes, in most articles, the weights of the placenta and fetus were not modified by the maternal diet. Methodological differences, such as, for example, the percentage of fat offered in each obesogenic diet, may explain differences between the studies presented in the review.

Keywords: maternal diet; pregnancy; placenta; nutrient; rodents.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: ácido araquidônico

COX2: Ciclo-oxigenase-2

DCNT: doenças crônicas não transmissíveis

DHA: ácido docosaexaenoico

FABP: proteína de ligação a ácidos graxos

FAT; CD36: translocase de ácidos graxos

FATP: proteínas transportadoras de ácidos graxos

GLUT: proteínas transportadoras de glicose

MB: membranas basais voltadas para o feto

mRNA: RNA mensageiro

MVM: microvilosidade voltada para a mãe

NEFA: ácidos graxos que circulam como não esterificados

OMS: Organização Mundial da Saúde

PG: prostaglandinas

Pla2g2a: fosfolipase A2

SLC: carreadores de soluto

STB: sinciciotrofoblasto multinucleado

TLR4: Toll-like receptor 4

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
2.1 Plasticidade Fenotípica.....	10
2.2 Gestação e Formação da Placenta	11
2.3 Transporte de Macronutrientes Através da Placenta.....	13
2.4 Dieta Hiperlipídica, Obesidade e Função Placentária	18
3 HIPÓTESE	21
4 OBJETIVOS.....	22
4.1 Geral	22
4.2 Específicos	22
5 MATERIAIS E MÉTODOS	23
5.1 Tipo de Estudo	23
5.2 Estratégia de Busca	23
5.3 Estratégia de Seleção	24
5.4 Extração Dos Dados	24
5.5 Avaliação Do Risco De Viés	25
5.6 Estratégia De Síntese Dos Dados	25
6 RESULTADOS.....	26
7 CONCLUSÃO	61
7.1 Limitações.....	61
7.2 Perspectivas	61
REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

A urbanização e a industrialização têm impactado significativamente os padrões alimentares das populações ao redor do mundo (MARIATH *et al.*, 2007). Essas mudanças estão frequentemente associadas a uma transição de uma dieta tradicional, baseada em alimentos frescos e minimamente processados, para uma dieta mais ocidentalizada, caracterizada por uma maior ingestão de alimentos altamente processados, ricos em gorduras, açúcares e sal. (MARIATH *et al.*, 2007). Essas alterações nos padrões alimentares, juntamente com um estilo de vida sedentário, são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e várias outras (Ministério da Saúde, 2021).

A obesidade é considerada uma DCNT, que tem como característica o acúmulo excessivo de tecido adiposo corporal (WHO, 2003). Essa condição está associada a uma série de complicações de saúde, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensão, certos tipos de câncer e problemas musculoesqueléticos, entre outros (SHIN e KANG, 2017). Além disso, a obesidade está frequentemente associada à inflamação subclínica, que pode contribuir para o desenvolvimento de outras condições crônicas (SHIN e KANG, 2017). Complicações como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e aborto espontâneo podem ser ocasionadas devido à obesidade materna e o consumo de alimentos não saudáveis durante a gestação (DENISON *et al.*, 2010a).

A placenta, que desempenha um papel vital durante a gestação, fornecendo oxigênio e nutrientes ao feto, removendo resíduos e toxinas, e produzindo hormônios essenciais para o desenvolvimento fetal, pode sofrer insultos em casos de obesidade na gestação (PAZINATO *et al.*, 2016). Estudos sugerem que a adaptabilidade da placenta, ou seja, sua capacidade de responder a mudanças no ambiente materno, pode ter um impacto significativo no planejamento do desenvolvimento fetal e na propagação vertical do risco de doenças metabólicas e cardiovasculares (REYNOLDS *et al.*, 2015b).

Dentre as alterações que são observadas devido à dieta materna rica em gordura durante a gestação estão mudanças nos transportadores de nutrientes (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; NAM *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2017; LOUWAGIE *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SISSALA *et al.*,

2022; ZHENG, HU e WU, 2022). Tendo sido observado desde aumento no transporte de ácidos graxos (NAM *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2018), aminoácidos (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2017) ou glicose (WALLACE *et al.*, 2019; SISSALA *et al.*, 2022), até mesmo artigos onde a dieta materna não influenciou os sistemas de transportadores (LIN *et al.*, 2011; SANCHES *et al.*, 2022) ou esse transporte foi reduzido (LOUWAGIE *et al.*, 2018; ZHENG, HU e WU, 2022). Essas modificações nos transportadores podem ou não estar associada a modificações no peso ao nascer, sendo observado desde aumento (JOSELIT *et al.*, 2018), à redução (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013) ou não modificação (LIN *et al.*, 2011; SONG *et al.*, 2017) nesse desfecho fetal.

Considerando as diferentes respostas dos sistemas de transporte de nutrientes da placenta à modificação da dieta materna, é importante a consolidação desses achados através de uma sistematização metodológica. Esta dissertação apresenta uma revisão sistemática realizada em bases de dados indexadas dos trabalhos que utilizaram dieta materna obesogênica e estudaram a sua influência no transporte placentário de nutrientes. São também apresentados desfechos maternos e fetais que podem influenciar ou serem influenciados pelas alterações nos transportadores. Deste trabalho, resultou um artigo de revisão sistemática que será submetido para publicação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Plasticidade Fenotípica

A plasticidade fenotípica é a capacidade de um único genótipo de originar mais de uma forma alternativa de morfologia, estado fisiológico e/ou comportamento em resposta às diversas condições ambientais(WEST-EBERHARD e SYSTEMATICS, 1989). Insultos ou estímulos ambientais ocasionados nos períodos críticos de desenvolvimento podem operar nos processos de plasticidade fenotípica levando a mudanças na trajetória de desenvolvimento do organismo (GLUCKMAN *et al.*, 2005).

Períodos críticos de desenvolvimento são os períodos iniciais de crescimento e desenvolvimento no qual ocorrem rápida multiplicação e diferenciação celular. (MORGANE *et al.*, 1993; BELUSKA-TURKAN *et al.*, 2019). A nutrição é considerada uma das variações descritas nos estudos da plasticidade fenotípica e mudanças na disponibilidade de nutrientes no decorrer dos períodos críticosagem alterando o desenvolvimento de sistemas fisiológicos(WEST-EBERHARD, 1989).Ocorre maior susceptibilidade no desenvolvimento de DCNT na vida adulta quando acontecem insultos ambientais na vida uterina ou no decorrer da infância (BARKER, 2007).

Um estudo demonstrou que fetos gerados por ratas em dieta obesogênica (40% de gordura) apresentaram aumento de peso significativo de 18% em comparação com fetos gerados por ratas em dieta controle (10% de gordura) (DÍAZ *et al.*, 2015). Ratas obesas geraram filhotes com maior peso corporal no primeiro dia pós-natal quando comparados a filhotes ratas alimentadas com dieta controle(BARIANI *et al.*, 2020). Essa alteração de peso permaneceu nos dias 7, 14 e 21 após o nascimento dos filhotes(BARIANI *et al.*, 2020). Além disso, essa prole também apresentou colesterol total e colesterol HDL mais altos a prole dieta controle(BARIANI *et al.*, 2020).

No período gestacional, a influência da nutrição sobre o desenvolvimento do feto pode ser mediada pelo funcionamento da placenta(BARKER e THORNBURG, 2013). Modificações na formação e funcionamento da placenta podem levar a alteração no desenvolvimento fetal imediato, assim como problemas de saúde futuros (BARKER e THORNBURG, 2013). Baixo ou elevado peso ao nascer devido às condições de nutrição fetal foram correlacionados com doenças metabólicas e cardíacas na vida adulta (BARKER e THORNBURG, 2013). É importante entender

como alterações nutricionais maternas, principalmente com aumento do consumo de lipídeos, podem afetar a nutrição fetal e seu ganho de peso durante a gestação considerando a grande importância deste período para a saúde a longo prazo.

2.2 Gestação e Formação da Placenta

O processo de fecundação é o primeiro passo na formação de um novo organismo humano (NORWITZ, SCHUST e FISHER, 2001). Quando um óvulo é fertilizado por um espermatozoide, forma-se o zigoto, que é uma única célula que contém a combinação de material genético do pai e da mãe (MOORE, PERSAUD e TORCHIA, 2020). A partir daí, esse zigoto começa a se dividir e se desenvolver em um embrião, que passa por muitos estágios de desenvolvimento antes de se tornar um feto (NORWITZ, SCHUST e FISHER, 2001). Durante esse período, há rápida proliferação e diferenciação de células que dará origem a todos os órgãos e sistemas do corpo humano (MOORE, PERSAUD e TORCHIA, 2020).

A gestação em humanos dura cerca de 40 semanas, sendo dividida em três trimestres, pois cada trimestre tem suas próprias características e marcos de desenvolvimento (LOWDERMILK e PERRY, 2008). O primeiro trimestre é um período crítico, pois é quando a maioria dos órgãos começa a sua formação; o segundo trimestre é marcado pelo crescimento rápido do feto; enquanto o terceiro trimestre envolve principalmente o crescimento e a preparação para o nascimento (NORWITZ, SCHUST e FISHER, 2001). Em contraste, a gestação em roedores é muito mais curta, durando cerca de 21 a 22 dias, em ratos, e cerca de 18 a 19 dias, em camundongos (NORWITZ, SCHUST e FISHER, 2001).

As duas primeiras semanas de gestação são um período crítico no desenvolvimento humano, pois é durante esse momento que ocorrem muitos dos eventos-chave na formação do embrião (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). Nesse período ocorrem as seguintes fases: (1) Fase do zigoto: inicia-se com a fertilização, criando uma célula única, chamada zigoto, que passa por várias divisões celulares, conhecidas como clivagens, enquanto se move pela tuba uterina em direção ao útero (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001); (2) Mórula: após várias divisões celulares, o zigoto se transforma uma massa compacta de cerca de 16 células, chamada de mórula quando começa a ocorrer a compactação das células, que leva à formação de duas regiões distintas: o embrioblasto e o trofoblasto (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016); (3) Blastocisto: a mórula continua a se

desenvolver e, quando atinge o útero, ela se enche de líquido, formando uma cavidade interna chamada blastocoele, passando a ser chamada de blastocisto que é composto por duas partes principais: o embrioblasto, que dará origem ao embrião propriamente dito, e o trofoblasto, que dará origem à placenta e às membranas extraembrionárias (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001).

A placenta desempenha papel crucial no fornecimento de nutrientes e oxigênio para o feto e na remoção de resíduos metabólicos, além de produzir hormônios importantes durante a gravidez, como o hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) e progesterona, e proteger o feto contra substâncias nocivas (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). O processo de implantação embrionária em roedores e primatas, incluindo os humanos, culmina na formação de uma placenta do tipo hemocorial (KANASHIRO, 2011). Nesse processo, as células trofoblásticas do embrião invadem o tecido uterino, estabelecendo contato íntimo com o estroma endometrial e os vasos sanguíneos maternos (KANASHIRO, 2011). Isso deriva em uma placenta que se incorpora profundamente na parede uterina (KANASHIRO, 2011).

A placenta é formada por tecidos provenientes tanto da mãe quanto do feto (BURTON, JAUNIAUX e GYNECOLOGY, 2015). Do lado materno da interface materno-fetal, a placenta é formada pelo tecido materno, que inclui as células do estroma uterino, o endotélio vascular e as células do sistema imunológico (KANASHIRO, 2011). A parte fetal da placenta humana se desenvolve a partir do trofoectoderma fetal, que é a camada mais externa do blastocisto (DUMOLT, POWELL e JANSSON, 2021). Após a implantação do blastocisto no útero, o trofoectoderma se diferencia em citotrofoblastos mononucleares vilosos (DUMOLT, POWELL e JANSSON, 2021). Os citotrofoblastos podem se diferenciar em trofoblastos extravilosos ou se fundir para formar o sinciciotrofoblasto multinucleado (STB) (DUMOLT, POWELL e JANSSON, 2021). Durante as primeiras semanas após a implantação, os citotrofoblastos se multiplicam rapidamente e formam a árvore vilosa trofoblástica, que é forrada por uma camada externa contínua de STB (DUMOLT, POWELL e JANSSON, 2021). Após o estabelecimento da circulação uteroplacentária no final do primeiro trimestre da gravidez, o STB fica diretamente exposto ao sangue materno no espaço interviloso (DUMOLT, POWELL e JANSSON, 2021).

Nos ratos e camundongos, a placenta é composta pela zona do labirinto, zona basal, decídua basal e as glândulas metriais (FURUKAWA *et al.*, 2013). A zona do labirinto é uma parte da placenta composta por três camadas de trofoblastos que separam o sangue materno dos vasos sanguíneos fetais (ENDERS, 1999). O trofoectoderma externo é a camada que entra em conexão direta com o sangue materno (FURUKAWA *et al.*, 2013). A zona basal é constituída por três tipos de células, incluindo espongiotrofoblastos, células gigantes trofoblásticas e células de glicogênio (FURUKAWA *et al.*, 2013). Essas células desempenham diferentes funções na interface entre a placenta e o útero materno (CLINE *et al.*, 2014). O componente materno é denominado decídua e é derivado do endométrio materno (CARUSO *et al.*, 2012). A porção materna da placenta (decíduas) serve para ancorar a placenta ao endométrio durante gestação (CARUSO *et al.*, 2012). A decídua basal é formada por células decíduais mesométricas e realiza papel indispensável no andamento da interface do sistema vascular decidual-placentária (CLINE *et al.*, 2014). Células estromais endometriais acidulizadas, células natural killer uterino, artérias espinhais e trofoblastos compõem a glândula metrial, localizada no útero grávido (CARTER *et al.*, 2006).

Como descrito acima, todas as partes do desenvolvimento da placenta são de extrema importância para a evolução do feto de forma saudável, sendo indispensável o conhecimento desse processo para ampliar a compreensão da influência desse órgão no transporte de nutrientes.

2.3 Transporte de Macronutrientes Através da Placenta

Através da membrana plasmática, a membrana placentária realiza vários tipos de transportes, como difusão simples e facilitada (BROLIO *et al.*, 2010). Através de moléculas ou agregados de proteínas enzimáticas, a membrana placentária também realiza pinocitose e transporte ativo (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). Alguns nutrientes têm a permeabilidade livre na membrana placentária, como água, eletrólitos e alguns elementos inorgânicos como cálcio, ferro, fósforo e iodo (BROLIO *et al.*, 2010). A restrição de crescimento intrauterino ou até mesmo a morte embrionária pode ser uma consequência da redução da capacidade de transporte placentário de nutrientes (WATSON e CROSS, 2005).

Todos os nutrientes utilizados pelo feto para produção de energia e crescimento são transportados para o feto pela placenta (BROLIO *et al.*,

2010). Alguns substratos, como glicose e ácidos graxos, são transportados por proteínas transportadoras facilitadoras de acordo com a cinética do gradiente de concentração materno-fetal (BROLIO *et al.*, 2010). Tais gradientes são o resultado da utilização desses substratos pela placenta e pelo feto (BROLIO *et al.*, 2010).

Os transportadores de nutrientes na placenta fazem parte de uma grande família de proteínas com essa função, conhecida como Solute Carrier (SLC, carreadores de soluto) (ZHANG *et al.*, 2019). O transporte de glicose por meio da placenta é regulado pela família das proteínas transportadoras de glicose (GLUT), localizada em ambos os lados da barreira placentária (JAMES-ALLAN *et al.*, 2019). A família GLUT (SLC2A) inclui mais de uma dúzia de diferentes isoformas de transportadores de glicose (SIBIAK *et al.*, 2022). A proteína GLUT1 (SLC2A1) é comumente expressa em numerosos tecidos humanos, incluindo a placenta (SIBIAK *et al.*, 2022). A permeabilidade da membrana plasmática basal e a densidade do GLUT1 em sua superfície são dois dos reguladores mais relevantes da difusão facilitada da glicose (BARTA e DRUGAN, 2010).

A proteína GLUT3 (SLC2A3) humana fornece um transporte de glicose de alta afinidade para órgãos e tecidos cruciais, altamente dependentes do fornecimento constante de glicose, mesmo durante a hipoglicemia (SIBIAK *et al.*, 2022). A presença de GLUT3 nas células sinciciais da placenta foi confirmada em todas as idades gestacionais (BROWN, 2011). Outros relatos revelaram a presença de expressão da proteína GLUT3 nas células endoteliais vasculares da placenta (BROWN, 2011). Em ratos, o GLUT1 é encarregado pelo fornecimento de glicose para placenta, como fonte de energia, enquanto o GLUT3 conduz a glicose para o feto (SANCHES *et al.*, 2022). A isoforma GLUT4 (SLC2A4) fornece o transporte de glicose dependente de insulina em vários órgãos e tecidos sensíveis à insulina, como fígado, tecido adiposo e músculos (SIBIAK *et al.*, 2022). O GLUT4 é expresso principalmente na membrana basal sincicial voltada para o feto do sinciotrofoblasto e o sinal GLUT4 também foi detectado no citosol de células sinciciais a termo e células estromais e endoteliais intravilosas (ZHANG *et al.*, 2015).

Todos os transportadores de aminoácidos na placenta também são membros da família SLC (CLEAL *et al.*, 2011). Existem mais de 20 transportadores de aminoácidos distintos descritos, e cada um é responsável pela absorção de vários aminoácidos diferentes (JANSSON, 2001). Os transportadores de aminoácidos

desempenham um papel crucial na transferência de nutrientes da mãe para o feto através da placenta (CLEAL *et al.*, 2011). Esses transportadores são categorizados em três classes funcionais: transportadores acumulativos, permutadores e facilitadores (CLEAL *et al.*, 2011). A coordenação entre essas diferentes classes de transportadores é crucial para garantir que o feto receba todos os aminoácidos necessários para o seu crescimento e desenvolvimento adequados (CLEAL *et al.*, 2011). Eles trabalham em conjunto tanto na microvilosidade voltada para a mãe (MVM) quanto nas membranas basais voltadas para o feto (MB) do sincitiotrofoblasto, garantindo uma transferência eficiente de nutrientes ao longo da interface materno-fetal (CLEAL *et al.*, 2011).

Alguns aminoácidos são transportados seletivamente por um sistema único, enquanto outros podem ser transportados por vários sistemas de transporte (BATTAGLIA e REGNAULT, 2001). Os transportadores acumulativos, como os da família SLC1 e SLC7, desempenham um papel fundamental na captação de aminoácidos específicos pela microvilosidade voltada para a mãe (MVM) do sincitiotrofoblasto (CLEAL *et al.*, 2018). Eles movem ativamente esses aminoácidos contra um gradiente de concentração, utilizando energia na forma de ATP para fazê-lo (CLEAL *et al.*, 2018). Uma vez que esses aminoácidos são transportados para o interior do sincitiotrofoblasto, eles criam um gradiente de concentração através da membrana da MVM (CLEAL *et al.*, 2018). Esse gradiente impulsiona a captação de outros aminoácidos extracelulares através de transportadores de aminoácidos permutadores (CLEAL *et al.*, 2018). Esses permutadores aproveitam o gradiente estabelecido pelos transportadores acumulativos para facilitar a entrada de outros aminoácidos para dentro do sincitiotrofoblasto, movendo-os em troca dos aminoácidos que foram acumulados previamente (CLEAL *et al.*, 2018). Essa cooperação entre os transportadores acumulativos e os permutadores permite uma captação eficiente de uma ampla gama de aminoácidos pela placenta, garantindo um suprimento adequado de nutrientes para o feto em desenvolvimento (CLEAL *et al.*, 2018).

Nas MB do sincitiotrofoblasto, os transportadores facilitadores (SLC16A10 e SLC43) medeiam a rede de fluxo de aminoácidos específicos através da MB para a circulação fetal ao longo do seu gradiente de concentração (CLEAL *et al.*, 2011). Esses aminoácidos podem ser trocados por outros aminoácidos através de

transportadores de aminoácidos permutadores para garantir que todos os aminoácidos necessários sejam transferidos para o feto (CLEAL *et al.*, 2018).

Os dois sistemas de transporte de aminoácidos mais estudados da placenta são Sistema A e Sistema L (JANSSON, 2001). O sistema A é um sistema de transporte acumulativo dependente de sódio que auxilia no transporte de pequenos aminoácidos neutros, como alanina, serina e glicina na célula (MANTA-VOGLI *et al.*, 2020). A atuação do sistema A está presente em ambas as membranas sincitiotrofoblásticas, mas é mais expressa no MVM (MANTA-VOGLI *et al.*, 2020). O Sistema L é um permutador sódio-independente encarregado do transporte de grandes aminoácidos neutros (VERREY, 2001). Ele troca aminoácidos não-essenciais, predominantemente, por aminoácidos essenciais com ramificação ou cadeia lateral volumosa, como a leucina e sua atividade depende da atividade dos outros sistemas para fornecer os aminoácidos que conduzem a função de troca do sistema L. (VERREY, 2001).

As três isoformas do sistema A, SNAT1 (SLC38A1), SNAT2 (SLC38A2), e SNAT4 (SLC38A4) são expressas no primeiro e terceiro trimestres da placenta humana (DESFORGES *et al.*, 2009). O sistema transportador L é formado por uma proteína de cadeia leve chamada grande transportador de aminoácidos neutros (LAT)1 (SLC7A5) ou LAT2 (SLC7A8), juntamente com uma proteína transmembrana de cadeia pesada 4F2hc/CD98 (SLC3A2) (VERREY, 2003).

Os perfis lipídicos maternos também desempenham um papel crucial no desenvolvimento fetal (KULKARNI *et al.*, 2013). A absorção de ácidos graxos pela placenta a partir da circulação materna é um processo fundamental para fornecer os nutrientes necessários para o crescimento fetal (KULKARNI *et al.*, 2013). Esses ácidos graxos são então utilizados como precursores para a síntese de várias moléculas bioativas, incluindo fosfolipídios, prostaglandinas e outros compostos importantes para o desenvolvimento adequado do feto (KULKARNI *et al.*, 2013).

Os ácidos graxos fornecem energia ao feto e são os blocos de construção para membranas plasmáticas (LEWIS, WADSACK e DESOYE, 2018). Os mecanismos e a regulação da transferência de ácidos graxos placentários têm implicações para o desenvolvimento fetal e sua saúde ao longo da vida (LEWIS, DESOYE e METABOLISM, 2017). Em particular, a transferência materno-fetal de ácido araquidônico (AA) e ácido docosaexaenoico (DHA) é de muita importância

para o feto, porque ambos são ácidos graxos essenciais e desempenham o papel de precursores de substâncias vasoativas (LEWIS, 2018).

Os ácidos graxos, que circulam como não esterificados (NEFA) ligados a albumina, podem dissociar-se da albumina e atravessar a membrana plasmática do sinciciotrofoblasto (LEWIS, 2018). Após atravessar o sinciciotrofoblasto, os ácidos graxos difundem-se através das vilosidades placentárias (LEWIS, 2018). Tanto no plasma como nos tecidos, a maior parte dos ácidos graxos é esterificada em triglicerídeos e fosfolipídios antes de entrar na sincronização do sinciciotrofoblasto, os ácidos graxos esterificados de diferentes reservas terão que ser hidrolisados por lipases (LEWIS, WADSACK e DESOYE, 2018).

O transporte de ácidos graxos (FATP) é realizado através da família SLC27 que é composta por seis genes (SLC27 1-6) que codificam as proteínas transportadoras de ácidos graxos (FATP 1-6) (ANDERSON e STAHL, 2013). As proteínas FATP desempenham um papel crucial no transporte de ácidos graxos através das membranas celulares (ANDERSON e STAHL, 2013). Elas são encontradas não apenas nas membranas placentárias, mas também em vários outros órgãos do corpo (ANDERSON e STAHL, 2013). A expressão das proteínas FATP é regulada positivamente quando são estimuladas por seus ligantes, que incluem ácidos graxos e seus derivados (SEGURA *et al.*, 2017). Esse mecanismo de regulação permite que as células respondam às demandas metabólicas, aumentando a capacidade de transporte de ácidos graxos quando há uma maior disponibilidade desses nutrientes (SEGURA *et al.*, 2017). Outros transportadores de ácidos graxos incluindo um transportador de membrana específico da placenta ligada proteína de ligação a ácidos graxos (FABP) e translocase de ácidos graxos (FAT; CD36) também estão localizados na membrana plasmática do sinciciotrofoblasto (LEWIS, WADSACK e DESOYE, 2018) (LEWIS, 2018). Kazantzis e Stahl (2012) relataram que os FATP da membrana celular, com a ajuda de FAT/CD36, são essenciais para a absorção celular de ácidos graxos de cadeias longas.

Os efeitos da dieta materna e do estado metabólico sobre a placenta podem ser avaliados diretamente por meio de modificações na composição lipídica do plasma materno ou, indiretamente, através do estado endócrino materno alterado consequentes das mudanças na dieta ou efeitos na composição corporal (LEWIS, WADSACK e DESOYE, 2018). Embora ainda não sejam claros os mecanismos

pelos quais fatores maternos afetam a função placentária, a placenta pode estar respondendo a estímulos hormonais e sinais nutricionais (LEWIS, WADSACK e DESOYE, 2018). Há evidências de que a dieta materna modifica a constituição lipídica central e o metabolismo e a composição dietética pode modificar diretamente o pool de ácidos graxos disponíveis para absorção pela placenta (LEWIS, WADSACK e DESOYE, 2018). Lewis (2018) sugere que a dieta da mãe desempenha papel significativo na modificação do perfil lipídico, e, por consequência, afeta a oferta de ácidos graxos ao feto através da placenta.

2.4 Dieta Hiperlipídica, Obesidade e Função Placentária

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, cerca de 39% das mulheres e 39% dos homens acima de 18 anos, em todo o mundo, estava com sobrepeso (WHO, 2016). No Brasil, em 2021, 57,2% da população adulta estava acima do peso (BRASIL, 2021). Cerca de 22,6% das mulheres com mais de 18 anos no Brasil estavam obesas em 2021 (BRASIL, 2021). A obesidade pode afetar a função reprodutiva de várias maneiras e está associada a uma série de problemas que podem dificultar a concepção e aumentar o risco de complicações durante a gravidez (TALMOR *et al.*, 2015).

Diversos estudos têm estabelecido relação entre a obesidade e a fertilidade feminina (BUTLER *et al.*, 2015). A obesidade pode desencadear uma série de complicações que vão desde distúrbios hormonais até problemas de desenvolvimento embrionário e aumento do risco de aborto espontâneo (PASQUALI *et al.*, 2007; BEST, BHATTACHARYA e INVESTIGATION, 2015; MESSINIS *et al.*, 2015; SCHULTE, TSAI e MOLEY, 2015). O aumento do número de mulheres com obesidade em idade reprodutiva é uma tendência preocupante que tem implicações significativas para a saúde reprodutiva e o desenvolvimento da prole (TARRY-ADKINS e OZANNE, 2017). O consumo excessivo de calorias, frequentemente na forma de dietas hiperlipídicas ou altamente energéticas, tem sido objeto de estudo em modelos animais para entender melhor seus potenciais impactos na gestação e no desenvolvimento da prole (TARRY-ADKINS e OZANNE, 2017).

O consumo de dieta hiperlipídica e a obesidade podem ter impactos significativos na morfologia da placenta durante a gestação (SALLES, 2014). De acordo com Salles (2014), o consumo de dieta hiperlipídica, em ratas, por 10 dias modificou células encontradas no endométrio materno. Também foi observado que o

excesso de gordura no organismo materno altera a invasividade das células trofoblásticas (HAYES *et al.*, 2014).

Sanches e colaboradores (2022) demonstraram que camundongos fêmeas que foram expostas à dieta rica em gordura antes da gravidez e tiveram maior ganho de peso apresentaram menor eficiência placentária e filhotes com menor peso ao nascer em comparação com controles. Outro estudo em ratos demonstrou que o consumo excessivo de açúcar e gordura aumentou a deposição de gordura materna, reduziu o peso da placenta e alterou a trajetória do crescimento fetal durante a gravidez (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013). A insuficiência placentária crônica é uma condição na qual a placenta não é capaz de fornecer nutrientes e oxigênio adequados para o feto em desenvolvimento. (WIXEY *et al.*, 2017). Isso pode resultar em crescimento inadequado do feto, o que é conhecido como retardo do crescimento intrauterino (RCIU), condição que pode ser causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. (WIXEY *et al.*, 2017).

Diversos trabalhos têm associado o consumo de dieta hiperlipídica a um aumento da inflamação sistêmica e a alterações no perfil inflamatório na placenta (KIM *et al.*, 2014). Um estudo avaliando o útero de fêmeas de macacos japoneses prenhes destaca os efeitos da dieta hiperlipídica na regulação da resposta inflamatória no contexto da gestação (FRIAS *et al.*, 2011). O estudo apresentou o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e do receptor tipo Toll 4 (TLR4) sendo estes indicativos de uma resposta inflamatória ativada (FRIAS *et al.*, 2011).

Outro fator que parece ter influência na resposta fetal à dieta materna é o sexo do feto (TARRADE *et al.*, 2013). Tarrade e colaboradores (2013) observaram que as placentas de fetos do sexo feminino mostraram um maior aglomerado de ácidos graxos, enquanto os fetos do sexo masculino apresentaram maior quantidade de ácidos graxos e colesterol no plasma em comparação com a placenta. O consumo da dieta rica em lipídeos promoveu redução do peso de fetos fêmeas em comparação com os fetos machos e aumento na expressão gênica do *Glut3* e *Snat2*, e na expressão proteica do SNAT2 ambos em placentas machos comparada com fêmeas (SONG *et al.*, 2017).

O transporte de nutrientes pela placenta pode ser um dos caminhos pelo qual a dieta materna interfere no desenvolvimento fetal (SANCHES *et al.*, 2022). Sanches e colaboradores (2022) apresentam que a dieta materna rica em lipídios levou a

insuficiência placentária provavelmente devido à diminuição da expressão de transportadores de nutrientes e fatores de crescimento, desencadeando restrição de crescimento fetal. Por outro lado, outro estudo afirmou que a dieta obesogênica aumentou a capacidade placentária de transferir glicose e aminoácidos para o feto, (SFERRUZZI-PERRI, 2015). Outro estudo sugere que, em resposta à obesidade materna, a placenta sobrecarregada de macronutriente também regulou positivamente sua expressão de transportadores de nutrientes, aumentando o transporte transplacentário de nutrientes (NAM *et al.*, 2017). Foi observado aumentos consistentes no *Glut1* tanto nos níveis de mRNA quanto de proteína nas placentas (NAM *et al.*, 2017). Nesse mesmo estudo, também foi observada regulação positiva da proteína *Fatp1* placentária pela alimentação rica em lipídio, apesar da abundância de mRNA inalterada, sugerindo a possibilidade de regulação pós-transcricional (NAM *et al.*, 2017).

Desta forma, em virtude das informações apresentadas, percebe-se a importância de se investigar, nos trabalhos pré-clínicos/experimentais, os efeitos da dieta materna na função placentária, especificamente no transporte de nutrientes. Ademais, associar essas alterações aos desfechos fetais e modificações placentárias.

3 HIPÓTESE

O consumo de dieta obesogênica na gestação aumenta o transporte de nutrientes pela placenta levando ao aumento de peso fetal.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Investigar, através de uma revisão sistemática, as modificações no transporte de nutrientes pela placenta decorrentes do consumo de dieta obesogênicamaterna.

4.2 Específicos

- Apresentar as alterações no transporte de nutrientes na placenta de fêmeas submetidas à dieta obesogênica;
- Relacionar as alterações de transportadores com o desfecho de peso ao nascer da prole;
- Entender como o ganho de peso materno e alterações de peso da placenta, em resposta a dieta obesogênica, influenciam no (peso) desfecho fetal e nas modificações dos transportadores;
- Compreender as diferenças metodológicas que podem influenciar na modificação dos transportadores e no desfecho fetal.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura cujo protocolo foi submetido à PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022346560), IDCRD42022346560.

5.2 Estratégia de Busca

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus e LILACS e a estratégia de busca incluiu termos relacionados à intervenção e aos desfechos. A combinação de descritores MeSH, outros termos de entrada e operadores booleanos que foram utilizados estão descritos na Tabela 1.

Não houve restrição de idioma ou data de publicação, foram utilizados bancos de dados eletrônicos, por dois revisores independentes (Natália Teixeira e Thaynan Oliveira) e em caso de desacordo entre revisores independentes durante o processo de busca, a terceira revisor realizou a mediação (Raquel Aragão).

Tabela 1. Descritores e operadores booleanos que foram utilizados na estratégia de busca.

Tipo de intervenção	High-Fat Diet OR Ketogenic Diet OR Western Diet OR Occidental Diet OR Cafeteria Diet OR Junk Food OR Obesogenic Diet OR Diet-Induced Obesity OR Hypercaloric Diet OR Hyperglycemic Diet OR Portion Size OR Maternal Obesity
AND	
Período de intervenção	Gestation OR Pregnancy OR Prenatal Nutritional Physiological Phenomena OR Prenatal Injuries OR Maternal Exposure OR Mothers OR Maternal OR Dams OR Pregnant
AND	
Tecido estudado	Placenta OR Maternal-Fetal Exchange OR Placentation OR Placenta Diseases

5.3 Estratégia de Seleção

Após a busca em todas as bases, o software Rayyan foi utilizado para retirada das duplicatas e, posteriormente, para primeira e segunda fase de seleção dos estudos. Sendo a primeira fase a seleção dos estudos através da análise do título e resumo, enquanto na segunda fase foi realizada a leitura do artigo na íntegra. Na Tabela 2, são apresentados os critérios de inclusão e exclusão para cada item da estratégia PICO (População, Intervenção, Controle e Desfecho). Todas as fases da revisão as análises foram realizadas pelas duas revisoras independentes (Natália Teixeira e Thaynan Oliveira). artigos de revisão, meta-análise outras formas de publicação que não seja artigo original foram excluídas.

Tabela 2. Critérios de Inclusão e Exclusão.

	Inclusão	Exclusão
P	Roedores	Animais geneticamente modificados
I	Consumo de dieta obesogênica (hipercalórica, rica em gorduras e/ou carboidrato simples) durante o período gestacional e/ou pré-gestacional.	Estudos em que a manipulação de macronutrientes ou calorias foi realizada utilizando gavagem; estudos que não forneçam informações mínimas das manipulações dietéticas (por exemplo, % lipídio da dieta)
C	Exposição materna à dieta controle antes durante a gestação	Nenhum
O	Primários: expressão de transportadores de glicose, aminoácidos e ácidos graxos na placenta. Secundários: peso materno, parâmetros de consumo alimentar, peso fetal e parâmetros placentários	Nenhum

5.4 Extração Dos Dados

Foram extraídos dos artigos selecionados os dados: referência completa (incluindo autor, título e ano de publicação); desenho do estudo (número de grupos

experimentais, incluindo grupo controle e número de animais em cada grupo); população (espécie e linhagem, idade das gestantes), intervenção (período de intervenção nutricional), quantidade ou qualidade de macronutrientes ou valor calórico da dieta controle e experimental; coleta de amostra (idade gestacional ao sacrifício); análise primária realizada (expressão de mRNA e de proteínas); resultados primários encontrados expressão de genes e proteínas, expressos em dados contínuos, como quantificação relativas e porcentagem de mudanças; análise secundária realizada (estudo da composição corporal, consumo alimentar; resultados secundários encontrados (peso corporal materno, consumo alimentar, peso fetal e parâmetros placentários).

5.5 Avaliação Do Risco De Viés

Dois pesquisadores independentes avaliaram a qualidade das pesquisas artigos utilizando a análise de risco de viés da ferramenta SYRCLE para estudos em animais. Em caso de discrepâncias, um terceiro revisor fez a mediação. Foi utilizado o índice de concordância KAPPA para avaliar a concordância da avaliação entre os pesquisadores.

5.6 Estratégia De Síntese Dos Dados

Trata-se de uma revisão sistemática narrativa sem meta-análise. Foi apresentado um resumo descritivo dos achados de estudos envolvendo o estudo da placenta. Em separado houve outro compilado dos resultados secundários. Espera-se discutir os dados de acordos com as características das dietas e as repercussões encontradas.

6 RESULTADOS

Title INFLUENCE OF OBESOGENIC DIETS DURING PREGNANCY ON PLACENTAL NUTRIENT TRANSPORT: A SYSTEMATIC REVIEW

Natália Alcântara TEIXEIRA¹, Thaynan Raquel dos Prazeres OLIVEIRA¹, Débora Priscila LIMA-OLIVEIRA²; & Raquel DA SILVA ARAGÃO ^{1,2,3*}

¹ Postgraduate Program in Nutrition Physical Activity and Phenotypic Plasticity, Academic Center of Vitória, Federal University of Pernambuco, Vitória de Santo Antão, PE, Brazil

² Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil

³Center for Physical Education and Sports Sciences, Academic Center of Vitória, Federal University of Pernambuco, Vitoria de Santo Antão, PE, Brazil

Correspondingauthor

* Raquel da Silva Aragão

Vitória Academic Center, Physical Education and Sports Sciences Center, Federal University of Pernambuco

Rua Alta do Reservatório, S/N, Bela Vista, Vitória de Santo Antão, PE, Brazil CEP: 55608-680

Email: raquel.aragao@ufpe.br

Telephone number: +55 81 3114.4137

Abstract

The development of obesity through the consumption of ultra-processed or high-fat foods during pre-pregnancy and pregnancy and its influence on nutrient transporters in the placenta has been the focus of many studies. The objective of this study was to produce a systematic review regarding the relationship between the consumption of obesogenic diets and the expression of macronutrient transport. Five databases were used: PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus and LILACS. Two reviewers performed a complete dual review, searching and selecting the studies. In total, there were 1,390 articles found and, after evaluation of inclusion and exclusion criteria, 15 articles were selected for this revision. Among the glucose transporters, GLUT1 showed increased expression in 50% of the articles where it was evaluated, while GLUT3 and GLUT4 showed mixed results. Of the amino acid transporters evaluated, SNAT2 had increased expression in 80% of the articles, while SNAT4 showed no changes when evaluated. Regarding the transport of fatty acids, FATP2, FABP3 and FABP6 showed increased expression in the only articles that studied them, while FATP1 and FATP4 showed mixed results, FATP3 was not altered when evaluated. In secondary outcomes, in most articles placental weight and fetal weight were not modified by maternal diet. Methodological differences, such as the percentage of fat offered in each obesogenic diet, may explain the variation between the studies presented in the review.

Keywords: high-fat diet, gestation, glucose transporters

1. Introduction

Changes in maternal diet combined with a sedentary lifestyle before and during pregnancy can increase the chances for chronic non-communicable diseases (NCDs), including obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, high blood pressure, cerebrovascular disease and some types of cancer in the offspring later in life (KAPUR e HOD, 2020). Animal studies and epidemiological evidence have shown that maternal consumption of ultra-processed foods and presence of obesity during pre-pregnancy and/or pregnancy increase the risk of complications to mother and their descendants, such as: gestational diabetes, pre-eclampsia, spontaneous abortion, low birth weight, fetal macrosomia and increased risk for adult diseases in

the offspring (DENISON *et al.*, 2010b). During pregnancy, obesity can affect several organs, including the placenta, an extremely important organ which its function is to transport nutrients from the mother to the fetus and it is only present during pregnancy (PAZINATO *et al.*, 2016). Developmental plasticity is an important function in programming development and vertical transmission of the risk of metabolic and cardiovascular diseases (REYNOLDS *et al.*, 2015a)

Changes in nutrient transporters are observed to the high-fat maternal diet during pregnancy (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; NAM *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2017; LOUWAGIE *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SISSALA *et al.*, 2022; ZHENG, HU and WU, 2022). An increase in the transport of fatty acids (NAM *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2018), amino acids (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2017) or glucose (WALLACE *et al.*, 2019; SISSALA *et al.*, 2022), or even articles which the maternal diet did not influence the transporter systems (LIN *et al.*, 2011; SANCHES *et al.*, 2022) or this transport was reduced (LOUWAGIE *et al.*, 2018; ZHENG, HU and WU, 2022). These changes in transporters may or may not be associated with changes in birth weight, ranging from an increase (JOSELIT *et al.*, 2018), to a reduction (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013) or no modification (LIN *et al.*, 2011; SONG *et al.*, 2017) in this fetal outcome.

Considering the different responses of placental nutrient transport systems to changes in the maternal diet, it is important to consolidate these findings through methodological systematization. This article presents a systematic review carried out in indexed databases of studies that used an obesogenic maternal diet and studied its influence on the placental transport of nutrients. Maternal and fetal outcomes that may influence or be influenced by changes in transporters are also presented.

2. Methods

This is a systematic literature review whose protocol was submitted to PROSPERO (CRD42022346560). This systematic review was conducted according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (PRISMA).

2.1 Search strategy

The search in the selected databases was carried out in April 2023, update in February 2024. The electronic search strategy for this review was performed in the PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus and LILACS databases. The search strategy includes terms related to the description of the intervention and outcomes. The search strategy was built using Boolean operators. Combination of MeSH descriptors and other input terms were used: "High-Fat Diet", "Ketogenic Diet", "Western Diet", "Occidental Diet", "Cafeteria Diet", "Junk Food", "Obesogenic Diet", "Diet -Induced Obesity", " Hypercaloric Diet", " Hyperglycemic Diet", "Portion Size", "Maternal Obesity", "Gestation", "Pregnancy", "Prenatal Nutritional Physiological Phenomena", "Prenatal Injuries", "Maternal Exposure", "Mothers", "Maternal", "Dams", "Pregnant", "Placenta", "Maternal-Fetal Exchange", "Placentation", "Placenta Diseases".

There was no language or publication date restrictions. The bibliographic research was carried out in electronic databases by two independent reviewers (TEIXEIRA, NA and OLIVEIRA, TRP) and in case of disagreement between independent reviewers during the search process, the third reviewer performed mediation (SILVA ARAGÃO, R.)

2.2 Inclusion and exclusion criteria

After searching all databases, duplicates were removed. First, title and abstract were screened to determine study eligibility. Next, screened full text observing the inclusion and exclusion criteria using PICO strategy detailed in Table 1.

Tabela 1. Inclusion and Exclusion criteria.

	Inclusion	Exclusion
P	Rodents	Genetically modified animals
I	Consumption of an obesogenic diet (high caloric, high fat and/or simple carbohydrate) during pre-pregnancy and pregnancy	Studies in which manipulation of macronutrients or calories was performed using gavage; studies that do not provide minimal information on dietary manipulations (e.g., % dietary lipid)

C	Maternal exposure to the control diet before and during pregnancy	None
O	Primary outcomes: macro-nutrient transporters (protein and gene expression) Secondary outcomes: maternal weight, food consumption parameters, fetal weight, and placental parameters	None

2.3 Assessment of risk of bias

Two independent researchers (TEIXEIRA, NA and OLIVEIRA, TRP) assessed the quality of research articles using the SYRCLE risk of bias analysis tool for animal studies (HOOIJMANS *et al.*, 2014). A third reviewer (SILVA ARAGÃO, R.) mediated disagreement in case of discrepancies.

3.0 Results

The searches resulted in a total of 1,390 articles retrieved in five (PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus and LILACS). Of these, 742 were excluded as duplicates and 530 after screening the titles and abstracts. Full text was read in 118 articles, with then being excluded 103 articles through the exclusion criteria. Finally, 15 articles were included in this systematic review. All articles found were published in English. The steps of conducting the research are described in the flowchart (Fig. 2) KAPPA index at this phase was 0.78, considered as substantial agreement (LANDIS, 1977).

3.1 Study quality

Considering the study quality evaluated by the SYRCLE risk of bias analysis tool for animal studies (HOOIJMANS *et al.*, 2014), all the authors reported randomizing the animals. In relation to the baseline characteristics, all articles

reported the baseline characteristics of their subjects in the text. None of the articles recorded the procedure for blinding the allocation of animals to groups. Only one study, presented information about randomization in accommodation (DÍAZ *et al.*, 2015). No articles presented incomplete outcome data. Risk of bias results are summarized in Fig.2 and 3.

3.2 Methodological profile of studies

Rodents most used were C57BL/6 mice (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; DÍAZ *et al.*, 2015; QIAO *et al.*, 2015; NAM *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SISSALA *et al.*, 2022; ZHENG, HU e WU, 2022) and Sprague Dawley rats (LIN *et al.*, 2011; SONG *et al.*, 2017; LOUWAGIE *et al.*, 2018; SONG *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2022). Maternal nutritional manipulation was performed through diets with caloric contribution of lipids ranging from 20% (SISSALA *et al.*, 2022) to 60% (QIAO *et al.*, 2015; NAM *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2020), and 6.2% (SISSALA *et al.*, 2022) to 18% (LOUWAGIE *et al.*, 2018) for control diet. Some studies also change the carbohydrate (CHO) type distribution, augmenting the quantity of simple CHO (FERRUZZI *et al.*, 2013, SISSALA *et al.*, 2022) or offering sucrose solution (DÍAZ *et al.*, 2015) or condensed milk (SISSALA *et al.*, 2022). Diet manipulation started more frequently before gestation and going through gestation (DÍAZ *et al.*, 2015, NAM *et al.*, 2017, LOUWAGIE *et al.*, 2018, ZHAO *et al.*, 2018, JOSELIT *et al.*, 2018, WALLACE *et al.*, 2019, ZHENG *et al.*, 2022, CHEN *et al.*, 2022, SANCHES *et al.*, 2022, SISSALA *et al.*, 2022). Most of the placentas were collected at the last week of gestation (LIN *et al.*, 2011, FERRUZZI *et al.*, 2013, QIAO *et al.*, 2015, DÍAZ *et al.*, 2015, SONG *et al.*, 2017, LOUWAGIE *et al.*, 2018, ZHAO *et al.*, 2018, JOSELIT *et al.*, 2018, SONG *et al.*, 2020, WALLACE *et al.*, 2019, ZHENG *et al.*, 2022, CHEN *et al.*, 2022, SANCHES *et al.*, 2022, SISSALA *et al.*, 2022) and only two studies informed the sex of the fetus linked to the placenta analyzed (SONG *et al.*, 2017, SONG *et al.*, 2020). Others methodological information can be read at Table 2.

3.3 Main results on Glucose transporters

Glut1 was studied in 10 articles and increased of gene (NAM *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SISSALA *et al.*, 2022) or protein expression (NAM *et al.*, 2017; LOUWAGIE *et al.*, 2018) was observed in most of them. In relation to *Glut3* the results in mRNA expression were mixed (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2017; LOUWAGIE *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019). The *Glut4* was evaluated in only one study and observed reduction in mRNA expression (ZHENG, HU e WU, 2022).

3.4 Main results on Amino acid transporters

The *Snat1* was not altered by HFD (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2020; SANCHES *et al.*, 2022), while *Snat2*, the increase was observed in mRNA and protein expression (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2017; WALLACE *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2020). The high affinity cationic amino acid transporters 1 (CAT1) mRNA expression and Slc7a11 protein expression also were evaluated and found increase and reduction respectively (LIN *et al.*, 2011; ZHENG, HU e WU, 2022).

3.5 Main results on fatty acid transporters

Only one of the three studies that evaluated *Fatp1* observed alteration in response to HFD, showing an increase considering mRNA expression (NAM *et al.*, 2017). In relation to *FATP2* mRNA expression, one study presented increased only HF prone compared to HF resistant or control (SANCHES *et al.*, 2022) while in another study no differences was observed (DÍAZ *et al.*, 2015). The *Fatp4* mRNA, *Fabp3* and *FAT/CD36* mRNA or protein expressions showed mixed results, with some studies indicating increase (DÍAZ *et al.*, 2015; QIAO *et al.*, 2015; LOUWAGIE *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018; SANCHES *et al.*, 2022) or reduction. The HFD increased also the mRNA levels for *FABPm* (QIAO *et al.*, 2015) and protein expression of the *FATP6* in trophoblast plasma membranes (DÍAZ *et al.*, 2015).

3.6 Secondary outcomes

3.6.1 Maternal body weight

The studies that evaluated weight gain in pre-pregnancy period, observed increase (JOSELIT *et al.*, 2018; SANCHES *et al.*, 2022). In pregnancy period the results were mixed, showing increase (NAM *et al.*, 2017; LOUWAGIE *et al.*, 2018) and reduction (JOSELIT *et al.*, 2018; SANCHES *et al.*, 2022) considering the study

by Sanches et al. (2022) this difference was in HF-Prone group. In relation to body weight on specific days or range of days of pregnancy, most studies observed an increase (QIAO *et al.*, 2015; WALLACE *et al.*, 2019; ZENG *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2022; SISSALA *et al.*, 2022).

Two articles evaluated subcutaneous and retroperitoneal fat, found an increase without alteration in body weight (SONG *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2020). Other studies also observed increase of fat mass (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013), gonadal fat mass at GD 14.5 (WALLACE *et al.*, 2019) and adiposity at GD 15.5 and GD 17.5 (QIAO *et al.*, 2015) and GD 9.5 and GD 17.5 (SISSALA *et al.*, 2022). Only Sferruzzi-Perri *et al.* (2013) study evaluated the lean mass (%) and demonstrated reduction.

3.6.2 Food consumption parameters

Three articles presented decreased in food intake weekly (g) (QIAO *et al.*, 2015; NAM *et al.*, 2017; SANCHES *et al.*, 2022). Only one article found increased food intake in all weeks (CHEN *et al.*, 2022). Five articles presented increased energy/caloric intake (LIN *et al.*, 2011; SONG *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2020). In study of Song *et al.* (2017) this difference was until GD 13, in Wallace *et al.* (2019) study until GD 10.5 and in Song *et al.* (2020) until GD 20. In study of Joselitz *et al.* (2018) despite the increase in energy intake, the reduction in g was observed.

3.6.3 Fetal body weight

Five of the eleven studies that evaluated fetal weight found significant changes by HFD. In two studies, was observed increase (NAM *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018) and in Joselitz *et al.* (2018) this difference was at GD 12.5, while the reduction was observed by (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SANCHES *et al.*, 2022; SISSALA *et al.*, 2022). In the study of Sanches *et al.* (2022) this reduction was in HF-prone group and in Sferruzzi-Perri *et al.* (2013) study, at GD 16.

3.6.4 Placental parameters

The placental weight were analyzed by the following studies: (LIN *et al.*, 2011; QIAO *et al.*, 2015; NAM *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018; LOUWAGIE *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2020; SISSALA *et al.*, 2022). The results of placental weight was mixed, showing

increase (NAM *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018) reduction (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; LOUWAGIE *et al.*, 2018) or no change (LIN *et al.*, 2011; QIAO *et al.*, 2015; SONG *et al.*, 2017; WALLACE *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2020; SISSALA *et al.*, 2022). In relation to placental efficiency, three of the five studies reported reduction (ZHAO *et al.*, 2018; SANCHES *et al.*, 2022; SISSALA *et al.*, 2022) and in the study of Sanches *et al.* (2022) this difference was in HF-prone group.

In relation to placental morphology, the increase in Dc (decidua) thickness was observed in three studies (SONG *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2020; SANCHES *et al.*, 2022) and in study of Song *et al.* (2020) this difference was only in GD20 and in study of Sanches *et al.* (2022), only in HF-prone group. In relation to labyrinth zone (Lz) thickness, the reduction was found in two studies (SONG *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2020). The study by Sferruzi-Perri *et al.* (2013) observed reduction of decidua (Dc) volume and fetal capillaries in GD16 and Lz volume, maternal blood spaces, exchange area of Lz and interhemal membrane thickness at GD19, in addition to an increase in interhemal membrane thickness at GD16 and Lz trophoblast at GD19. In two studies, the qualitative analysis in placenta reported placental pathology (LIN *et al.*, 2011) and irregularly stratified boundaries, loose cell distribution, and enlarged gaps (CHEN *et al.*, 2022).

4. Discussion

The results of the articles included in this systematic review describe changes in nutrient transporters promoted by HFD during the perinatal period, regardless of whether exposure to the diet was carried out only during pregnancy or during pre-gestational and gestational.

4.1 Glucose transporter

This review reported an increase in *Glut1* in six articles, while the *Glut3* results are mixed (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; NAM *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018; LOUWAGIE *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SISSALA *et al.*, 2022). *Glut1* and *Glut3* has been widely studied in the placenta, as it is the isoform abundantly expressed during early pregnancy and at term in humans and rodents and plays an important role in glucose uptake throughout pregnancy

(WINTERHAGER e GELLHAUS, 2017). Interestingly, in all studies which an increase in *Glut1* and *Glut3* was observed, a higher lipid content with 60% or 40% added with simple sugar (36%) or sweetened condensed milk was used. The time of exposure of the diet did not influence the results observed. The *Glut4* was assessed by few studies and reduction, or no changes were highlighted (CHEN *et al.*, 2022; ZHENG, HU e WU, 2022). GLUT4 is also more expressed in the first trimester and not in the full-term placenta (LAGER e POWELL, 2012) and analyzes of the expression of this transporter were in GD 17 and GD 19 (CHEN *et al.*, 2022), respectively. GLUT4 is an insulin-dependent glucose transporter that assists in glucose homeostasis under physiological and pathological conditions in placental cells and other cells (STANIROWSKI *et al.*, 2017). Interestingly, Few studies investigate *Glut4* (WINTERHAGER e GELLHAUS, 2017). Some studies have indicated that GLUT4 gene and protein expression are undetectable in the human uterus (CUI *et al.*, 2015), although other studies have demonstrated the presence of *Glut4* in uterine tissues of humans and rodents (NEFF *et al.*, 2020). Therefore, more studies are needed to explore this transporter.

4.2 Amino acid transports

Three transporters were analyzed in studies, *Snat1*, *Snat2* and *SNAT4* and the HFD promoted an increase only in *SNAT2* (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SONG *et al.*, 2017; WALLACE *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2020; SANCHES *et al.*, 2022). In HFDs, due to the increase in the percentage of lipids in the dietary composition, there is a need to reduce another macronutrient to adjust 100% of the distribution of macronutrients including the protein. SNATs are responsible for the transplacental transport of amino acids (ZHANG *et al.*, 2015). *SNAT2* is ubiquitously expressed in the placenta and other mammalian tissues and *Snat4* is expressed in the liver and placenta. *Snat4* has a greater contribution in the first trimester placenta than the full-term placenta (ZHANG *et al.*, 2015) while in later stages of pregnancy, *Snat1* and/or *Snat2* are responsible for increased placental system A activity (DESFORGES *et al.*, 2010). These results may suggest an adaptation to increase the bioavailability of amino acids for the fetus. In addition, for these transporters, the time of exposition or diet are not related to the results.

4.3 Fatty acid transports

Considering fatty acid transporters, specifically *Fatp1*, HFD promoted an increase (NAM *et al.*, 2017) or no change (LOUWAGIE *et al.*, 2018). Interestingly, the study that considered the increase of *Fatp1* was performed in GD 12.5 (NAM *et al.*, 2017) while Louwagie *et al.* (2018), study that did not change was assessed in GD 21. In bovines, there is greater FATP1 gene expression during the first trimester of pregnancy, on the fetal side of the placenta, when compared to the maternal side (DESANTADINA *et al.*, 2018), suggesting that this transporter may be more susceptible to adaptations to nutritional stimuli at the beginning of pregnancy. Regarding *Fatp2* and *Fatp4*, one of the studies included in this review presented the repercussions of the diet on subgroups exposed to the diet, highlighting the prone or resistance to obesity. For prone animals, there was an increase in the expression of FATP2 and a reduction in FATP4 (SANCHES *et al.*, 2022). While in the study by Zhao *et al.* (2018), increased expression of FATP4 was observed (ZHAO *et al.*, 2018). FABP3 and FATP6 transporters were also analyzed in the studies by Qiao *et al.* (2015) and Díaz *et al.* (2015) with an increase observed of gene and protein expression, respectively. The FATP family is responsible for lipid transfer to the fetus (WINTERHAGER e GELLHAUS, 2017). Dietary composition can directly change the bioavailability of fatty acids available for absorption through the placenta and the maternal diet can also indirectly modify the transfer of lipids from the placenta (LEWIS, WADSACK e DESOYE, 2018).

4.4 Relationship between fetal weight and nutrient transporters

In some studies, the HFD promoted reduction of fetal weight and this result was accompanied by reduction of placental weight or efficiency and increase in glucose and amino acids and fatty acid transporters (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; SANCHES *et al.*, 2022; SISSALA *et al.*, 2022). Placental efficiency corresponds to the relationship between fetal weight/placental weight (SONG *et al.*, 2020) and is partly genetically determined, but also responds to environmental conditions during pregnancy (FOWDEN *et al.*, 2009). Changes in placental efficiency can occur due to changes in the weight of the fetus, the placenta or both and lead to decreased placental transport of nutrients and oxygen exchange through flow-limited passive diffuse processes. (FOWDEN *et al.*, 2009). Interestingly, poor placental vascularization during pregnancy and/or insufficient blood flow to the placenta can

cause decreased placental efficiency (GARNER *et al.*, 2022). In Sferruzi-perri *et al.* (2013), other alterations also observed in placenta as, Dc volume and reduction of fetal capillaries. Thus, it is tempting to speculate that the alterations of nutrient transports can be an adaptive mechanism to optimize fetal nutrient supply and development in response to any abnormalities in placental morphology.

The increase in fetal weight and placental weight was also found in two studies that showed an increase in GLUT 1 and FATP1 (NAM *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018) and FAT/C36 (NAM *et al.*, 2017). In both studies, many similarities were observed: C57bl animals were used, a commercial HFD diet with the same lipid and CHO (60% fat, 20% protein, 20% CHO) content and evaluated on day 12.5 of pregnancy after a period of exposure to the diet in the pre-pregnancy period. This period is called critical period of development, characterized by the initial growth and development of pregnancy in which rapid cell multiplication and differentiation occur (MORGANE *et al.*, 1993; BELUSKA-TURKAN *et al.*, 2019). The fundamental growth of the fetus occurs from the second to the eighth week of gestation. During this period, initial embryonic development, organogenesis, and neural development take place, which are affected by the mother's nutritional status. During the second and third trimesters, it is essential to have an adequate supply of all essential nutrients as, during this period, fetal nutrients are accumulated to be used after birth (Beluska-Turkan *et al.*, 2019).

In relation to transporters, GLUT1 is the isoform abundantly expressed during early pregnancy and at term in humans and rodents and plays an important role in glucose uptake throughout pregnancy (WINTERHAGER e GELLHAUS, 2017), while the expression of fatty acid transport (FATP1) is positively regulated by the stimulation of its ligands, such as fatty acids and their derivatives (ANDERSON e STAHL, 2013) (SEGURA *et al.*, 2017). FAT/CD36 acts in absorption of long-chain fatty acids (PEPINO *et al.*, 2014). Qiao *et al.* reported that FAT/CD36 were elevated in placentas from high-fat dams.

Other studies that observed alterations in nutrient transporters (LIN *et al.*, 2011; QIAO *et al.*, 2015; SONG *et al.*, 2017; LOUWAGIE *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2020) no change in fetal weight was reported. Interestingly, in three of these studies using the same commercial HFD, increased mRNA or protein expression of GLUT3 and SNAT2 (SONG *et al.*, 2017; WALLACE *et al.*, 2019; SONG

et al., 2020). Both transporters are important for supplying glucose and amino acids to the fetus (SONG, 2017). Song *et al.* (2017) e (2020) also identified a reduction of Lz thickness and increase of Dc placental. The Lz is the area of the placenta that transports nutrients and gases between mother and fetus (DE CLERCQ *et al.*, 2020) while the decidua is the maternal portion of the placenta that serves to anchor the placenta to the endometrium during pregnancy (CARUSO *et al.*, 2012). These studies may also demonstrate adjust, in transfer of nutrients to maintain the fetal growth faced with the abnormalities in placental Lz and Dc.

4.5 Secondary outcomes

Considering maternal body weight, HFD caused an increase in most studies in which this parameter was evaluated (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013; QIAO *et al.*, 2015; NAM *et al.*, 2017; WALLACE *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2022; SANCHES *et al.*, 2022; SISSALA *et al.*, 2022). These results were not restricted to diets with higher lipid, kcal content or intervention duration, suggesting that other variables may influence the results. Interestingly, HFDs that presented a higher caloric density than control diets (NAM *et al.*, 2017; JOSELIT *et al.*, 2018), demonstrating a reduction in food consumption and an increase in calorie/energy consumption. In previous studies, was demonstrated that HFDs can influence satiety, due to the presence of fats and fatty acids in the ileum, delaying gastric emptying and prolonging gastrointestinal transit time (HEER, 2012). In addition, between studies that evaluated maternal weight, the greatest responsiveness to the diet, were with C57BL6/J animals and this increase did not show a direct relationship with changes in fetal weight or changes in nutrient transporters. C57BL6/J mice represent a strain of animals most used to induce obesity (FUCHS *et al.*, 2018).

We emphasize that the results of the studies may be influenced by several factors, such as the nature of lipids; abnormalities in placenta formation, the sex of the fetus in the placenta analyzed. Considering the sex differences in the development of the placenta, points to a critical look at the response of females and males and strain of animals. (KALISCH-SMITH *et al.*, 2017). In this study, in the three studies in which sex was considered (SONG *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2018; WALLACE *et al.*, 2019), only the study by Song, *et al.* 2017 showed that male placenta was more sensible to HFD promoted with increase in the gene expression of GLUT3 and SNAT2, and in the

protein expression of SNAT2. However, the sex of the placenta must be considered in future investigations.

The intervention period was not considered crucial in influencing the expression of nutrient transporters, as there were changes in transporters both in studies that were carried out in the pre-gestational and gestational periods (DÍAZ et al., 2015, NAM et al., 2017, LOUWAGIE et al., 2018, JOSELIT et al., 2018, WALLACE et al., 2019, ZHENG et al., 2022, SANCHES et al., 2022, SISSALA et al., 2022) and in the gestational period only (LIN et al., 2011, SFERRUZZI et al., 2013, QIAO et al., 2015, SONG et al., 2017, ZHAO et al., 2018, SONG et al., 2020). The articles that evaluated gene and protein expression of transporters did not find the same result, since some changes that occurred in gene expression were not reproduced in protein expression (LIN et al., 2011, SFERRUZZI et al., 2013, DÍAZ et al., 2015, NAM et al., 2017, SONG et al., 2017, ZHAO et al., 2018, LOUWAGIE et al., 2018, JOSELIT et al., 2018, WALLACE et al., 2019, SONG et al., 2020, CHEN et al., 2022, SANCHES et al., 2022, SISSALA et al., 2022). 93% of the analyzes placentas were carried out in the last week of pregnancy (LIN et al., 2011, SFERRUZZI et al., 2013, DÍAZ et al., 2015, QIAO et al., 2015, SONG et al., 2017, ZHAO et al., 2018, LOUWAGIE et al., 2018, JOSELIT et al., 2018, WALLACE et al., 2019, SONG et al., 2020, CHEN et al., 2022, SANCHES et al., 2022, SISSALA et al., 2022, ZHENG et al., 2022), a period in which some nutrient transporters are no longer expressed, such as GLUT4 and SNAT4. The placental portion that was used in the analyzes is not reported in the studies, just as only two studies report the sex of the fetuses (SONG et al., 2017, SONG et al., 2020).

5. Conclusion

This systematic review highlighted the relationship between HFD and the expression of nutrient transporters in the placenta during pregnancy. Some studies have demonstrated changes in the expression of glucose, amino acid and fatty acid transporters, highlighting the dietary composition and period of analysis of the placenta with greater influence on the results found than the duration of the intervention, whether during pre-pregnancy and pregnancy or just pregnancy. In secondary outcomes, in most articles placental weight and fetal weight were not

modified by maternal diet. Furthermore, this review highlights the need for further investigations to identify sex differences and greater provision of information about diet to better compare results.

Table 1. Methodological characteristics and primary outcomes from the articles selected in this review.

Author and year	Animal and diet	Period of nutritional intervention/ sacrifice	Primary Outcomes
Pre-gestational and Gestational			
Díaz, et al. 2015	C57BL/6J mice Obesogenic diet (n= 10), 4.7 kcal/g, 41% fat, 17% protein, 43% CHO (%kcal)* and 20% sucrose solution Control diet, (n= 10), 3.9 kcal/g, 10.6% fat, 16.8% protein, 72.6% CHO (%kcal)*	Pre-gestational (4-6 weeks) until GD18.5 GD18.5	= <i>Fat/Cd36, Fatp2, Fatp4, Fatp6</i> in TPM and <i>Fabp1, Fabp3, Fabp4, Fabp5</i> in placental homogenate mRNA vs. CD ↑ FATP6 in TPM and FABP3 in placental homogenate protein expression vs. CD = FAT/CD36, FATP2, FATP4 in TPM and FABP1, FABP4, FABP5 in placental homogenate protein expression vs. CD
Nam, et al. 2017	C57BL/6J mice HFD (n=6-8), 5.24 kcal/g, 60% fat, 20% protein, 20% CHO (%kcal)^{\$} CD, (n=6-8), 3.85 Kcal/g, 10% fat, 20% protein, 70% CHO (%kcal)^{\$}	Pre-gestational (4 weeks) until GD12.5 GD 12.5	↑ <i>Glut1, Fat/Cd36</i> mRNA expression vs. CD = <i>Glut3, Fatp1, Fatp4</i> mRNA expression vs. CD ↑ GLUT1, FATP1 protein expression vs. CD = FAT/CD36 protein expression vs. CD

Louwagie, et al. 2018	Sprague-Dawley rats HFD (n=3-4), 4.3 kcal/g, 39.7% fat, 18.8% protein, 41.4% CHO (%kcal)^{\$} CD (n=3-4), 3.1 kcal/g, 18% fat, 24% protein, 58% CHO (%kcal)^{\$}	Pre-gestational (28 days) until GD21 GD21	↓ <i>Glut3</i>, <i>Fat/Cd36</i>, <i>Fabp3</i> mRNA expression vs. CD = <i>Glut1</i>, <i>Fatp1</i> mRNA expression vs. CD ↑ GLUT1 protein expression vs. CD = FAT/CD36, FABP3 protein expression vs. CD
Joselit, et al. 2018	C57BL/6J mice HFD(n=8), 5.24 kcal/g, 60% fat, 20% protein, 20% CHO (%kcal)^{\$} CD, (n=8-10), 3.85 Kcal/g, 10% fat, 20% protein, 70% CHO (%kcal)^{\$}	Pre-gestational (4 weeks) until GD12.5 (cohort 1) or pre-gestational (6 weeks) until GD17.5 (cohort 2) GD12.5 or 17.5	↑ <i>Glut1</i> at GD12.5 mRNA expression vs. CD =<i>Fatp1</i> at 12.5 and <i>Fatp1</i> and <i>Glut1</i> at GD17.5 mRNA expression vs. CD
Wallace, et al. 2019	C57BL/6J mice HFD (n=10), 5.24 kcal/g, 60% fat, 20% protein, 20% CHO (%kcal) Control diet (n=10), 3.4 kcal/g, 17% fat, 29% protein, 54% CHO (%kcal)	Pre-gestational (6 weeks) until GD14.5 GD14.5	↑ <i>Slc2a1</i>, <i>Slc2a3</i>, and <i>Slc38a2</i> mRNA expression vs. CD. = <i>Fabp4</i> vs. CD

Zheng, et al. 2022	C57BL/6 mice HFD (n=20), 45% fat (%kcal) CD (n=5), 10% fat (%kcal)	Pre-gestational (6 weeks) until GD17 GD17	↓ <i>Glut4</i> mRNA expression vs. CD ↓ SLC7A11 and GLUT4 protein expression vs. CD
Chen, et al. 2022	Sprague-Dawley rats HFHS diet: (n=10), 4.43 kcal/g, 34.42% fat, 12.65% protein, 52.93% CHO (%kcal) CD (n=10) 3,42 kcal/g, 12.11% fat, 22.47% protein, 65.42% CHO (%kcal)	Pre-gestational (6 weeks) until GD19 GD19	= GLUT1 and GLUT3 protein expression vs CD.
Sanches, et al. 2022	Swiss mice HFD (n=7-10), 4,6 kcal/g*, 45 % fat (%kcal) CD (n=7-10), 3,5 kcal/g*, 9.5% fat (%kcal)*	Pre-gestational (4 weeks) until sacrifice Around GD19	↑ <i>Slc27a2</i> mRNA expression HF-P x CD and HF-R ↓ <i>Slc27a4</i> mRNA expression HF-P x CD = <i>Slc2a1</i> , <i>Slc27a3</i> , <i>Slc38a1</i> mRNA expression
Sissala, et al. 2022	C57Bl/6N mice OB (n=9), 20% fat, 28% polysaccharide, 10% simple sugars, 23% protein (w/w), supplemented with sweetened condensed milk (8% fat, 57% CHO, 7% proteins, w/w) CD (n=16), 6.2% fat, 44.2% CHO, 18.6%	Pre-gestational (5 weeks) until GD17.5 GD9.5 or GD17.5	↑ <i>Glut1</i> mRNA expression vs. CD = <i>Glut3</i> mRNA expression vs. CD

	protein (w/w)		
Gestational			
Lin, et al. 2011	Sprague–Dawley rats HFD (n=6), 5.58 kcal/g[#], 25% fat, 17% protein (w/w) CD (n=6), 4.66 kcal/g[#], 7% fat, 17% protein (w/w)	GD1 until GD19.5 GD19.5	↑ <i>Slc7a1</i> mRNA expression vs. CD = <i>Slc38a2</i>, <i>Slc38a4</i>, <i>Slc2a1</i>, <i>Slc2a3</i> mRNA expression vs. CD
Sferruzzi-Perri, et al. 2013	C57BL/6 mice High-Sugar/High-fat (n=4-19), 4,37 kcal/g[#], 30% fat, 17% protein, 53% CHO (36% simple sugar) (%kcal) CD (n=4-19), 3,65 kcal/g[#]; 11% fat, 26% protein, 62% CHO (7% simple sugar) (%kcal)	GD1 until G16 or G19 GD16 or 19	↑ <i>Slc2a3</i> and <i>Slc38a2</i> at GD16, and <i>Fatp</i> at GD19 mRNA expression = <i>Slc2a1</i>, <i>Slc38a1</i>, and <i>Slc38a4</i> at GD16 and GD19; <i>Fatpat</i> GD16; <i>Slc2a3</i> and <i>Slc38a2</i>, at GD19 mRNA expression.
Qiao, et al. 2015	C57BL/6 mice HFD (n=6-8), 5.24 kcal/g, 60% fat, 20% protein, 20% CHO (%kcal)	GD0.5 until GD18.5 GD15.5, 17.5 or 18.5	↑ <i>Fat/Cd36</i>, <i>Fabp3</i>, <i>Fabp_{pm}</i> mRNA expression vs. CD ↑ FAT/CD36 protein expression vs. CD

	CD (n=6-8), 3.1 kcal/g, 17% fat, 25% protein, 58% CHO (%kcal)		
Song, et al. 2017	Sprague-Dawley rats HFD(n=16), 5.24 kcal/g^{\$}, 60% fat, 20% protein, 20% CHO (%kcal) CD (n= 16), 4.08 kcal/g^{\$}, 13.5% fat, 28.5% protein, 58% CHO (%kcal)	GD2 until GD21 GD21	↑ <i>Glut3</i>, <i>Snat2</i> mRNA and SNAT2 protein expression in male placenta vs. CD = <i>Glut1</i>, <i>Snat1</i>, <i>Snat4</i> mRNA expression in both sexes vs. CD
Zhao, et al. 2018	ICR mice HFD (n =6), 4.73 kcal/g, 45% fat, 20% protein, 35% CHO (%kcal) Control diet, (n=6), 3.85 kcal/g, 10% fat, 20% protein, 70% CHO (%kcal)	GD0 until GD18 GD18	↑ <i>Fatp4</i> mRNA expression vs. CD = <i>Fat/Cd36</i>, <i>Fabp1</i>, <i>Fabp4</i> mRNA expression vs. CD
Song, et al. 2020	Sprague-Dawley rats HFD(n=14), 5,24 kcal/g^{\$}, 60% fat, 20% protein, 20% CHO (%kcal) CD (n=13), 4.08 kcal/g^{\$}, 13.5% fat, 28.5% protein, 58% CHO (%kcal)	GD1 until GD20 GD14 or G20 (only male placentas)	↑ <i>Slc38a2</i> at GD20 mRNA expression vs. CD = <i>Slc38a1</i>, <i>Slc38a4</i> at GD14 and GD20 and <i>Slc38a2</i> at GD14 mRNA expression vs. CD ↑ SNAT2 protein expression at GD20 vs. CD = SNAT2 protein expression at GD14 vs. CD

↑: increased; ↓: decreased; =: no difference

CD = control diet, CHO = carbohydrates, GD = gestational day, HFD: high-fat diet; HFHS: high-fat/high-sugar; HF-P: high-fat-prone; HF-R: high-fat resistant; MeAIB: ;MeG: ;OB: obesogenic diet; TPM: maternal-facing trophoblast layer II plasma membrane

*Diet information retrieved from a previous article by the same research group. \$Diet information retrieved from diet supplier. #values originally presented in another unit (MJ/kg or kJ/g) and calculated to kcal/g by this review's authors.

Table2. Secondaryoutcomes.

Author, year	Parameter analyzed	Results
Lin, et al. 2011	1. Maternal body weight 2. Food intake 3. Fetal weight 4. Placental weight 5. Placental morphology (qualitative analysis)	1. = at GD19 vs. CD 2. = in g and ↑ in kcal vs. CD 3. = vs. CD 4. = vs. CD 5. Placental pathology in HFD.
Sferruzzi- Perri et al. 2013	1 . Maternal body composition 2. Fetal weight 3. Placental weight 4. Placental morphology	1. ↑ fat mass (%), ↓ lean mass (%), = body weight at G16 and G19 vs. CD 2. ↓ at G16 vs. CD 3. ↓ at G16 and G19 vs. CD 4. ↓ Dc volume at GD16 and Lz at GD19; ↓ fetal capillaries at GD16 and maternal blood spaces, exchange area of Lz, and interhemal membrane thickness at GD19; ↑interhemal membrane thickness at GD16 and Lz trophoblast at GD19 vs. CD
Qiao, 2015	1. Maternal body composition 2. Food intake 3. Fetal weight	1. ↑ body weight and adiposity at GD15.5 and GD17.5 vs. CD 2. ↓ in g vs. CD 3. = at GD15.5 and GD17.5 vs. CD

	4. Placental weight	4. = vs. CD.
Nam, et al. 2017	1. Maternal weight gain 2. Weekly food intake 3. Fetal weight 4. Placental weight 5. Placental morphology	1. ↑ vs. CD 2. ↓ in g vs. CD 3. ↑ vs. CD 4. ↑ vs. CD 5. = in Lz, Jz, and Dcvs. CD
Song, et al. 2017	1. Maternal body composition 2. Food intake 3. Fetal weight 4. Placental weight 5. Placental morphology	1. = body weight, ↑ subcutaneous and retroperitoneal fat pads vs. CD. 2. ↑ energy intake until GD13 vs. CD 3. = in both sexes vs. CD 4. = in both sexes vs. CD 5. ↓ Lz and ↑ Dc thickness vs. CD
Louwagie, et al. 2018	1. Maternal weight gain 2. Fetal weight 3. Placental weight 4. Placental/fetus weight ratio	1. ↑ vs. CD 2. = vs. CD 3. ↓ vs. CD 4. ↓ vs. CD

Zhao, et al. 2018	1. Placental weight 2. Placental efficiency	1. ↑ vs. CD 2. ↓ vs. CD
Joselit, et al. 2018	1. Maternal weight gain 2. Weekly food intake 3. Fetal weight 4. Placental weight	1. ↑ pre-pregnancy in both cohorts and gestational in cohort 1, and ↓ gestational in cohort 2 vs. CD. 2. ↓ in g and ↑ in kcal in both cohorts vs. CD 3. ↑ at GD12.5 vs. CD 4. ↑ at GD12.5 and GD17.5 vs. CD
Wallace, et al. 2019	1. Maternal body composition 2. Food intake 3. Fetal weight 4. Placental weight 5. Placental efficiency	1. ↑ from conception to GD14.5 and ↑ gonadal fat mass at GD14.5 vs. CD 2. ↑ in kcal/g until GD10.5 vs. CD 3. = in both sexes vs. CD 4. = in both sexes vs. CD 5. = vs. CD
Song, et al. 2020	1. Maternal body composition 2. Food intake 3. Fetal weight 4. Placental weight	1. ↑ subcutaneous and retroperitoneal fat pads at GD14 and GD20, = body weight during all experiment vs. CD 2. ↑ in kcal/g until GD9 vs. CD 3. = at GD14 or GD20 vs. CD

	5. Placental efficiency 6. Placental morphology	4. = at GD14 or GD20 vs. CD 5. = at GD14 or GD20 vs. CD 6. ↓ Lz, ↑ Dc thickness at GD20 vs. CD
Chen, et al. 2022	1. Maternal body weight 2. Food intake 3. Placental morphology (qualitative analysis)	1. ↑ vs. CD at GD1 and GD19 vs. CD 2. ↑ vs. CD during all weeks vs. CD 3. Irregularly stratified boundaries, loose cell distribution, and enlarged gaps.
Sanches et al. 2022	1. Pre-pregnancy weight gain 2. Pregnancy weight gain 3. Weekly food intake 4. Fetal weight 5. Placental efficiency 6. Placental morphology	1. ↑ HF-P and HF-R vs. CD; ↑ HF-P vs. HF-R 2. ↓ HF-P vs. CD 3. ↓ HF-R and HF-P vs. CD 4. ↓ HF-P vs. CD 5. ↓ HF-P vs. CD 6. ↑ Dc thickness in HF-P and HF-R vs. CD and ↑ HF-P vs. HF-R
Sissala, et al. 2022	1. Maternal body composition 2. Fetal weight 3. Placental weight 4. Placental efficiency	1. ↑ body weight at GD1 and GD17.5 and ↑ WAT weight at GD9.5 and GD17.5 vs. CD 2. ↓ vs. CD 3. = vs. CD

	5. Placental morphology	4. ↓ vs. CD 5. = in Lz, Jz, and Dc and in blood vessels in Jz vs. CD.
Zheng, et al. 2022	1. Maternal body weight	1. ↑ from GD9 to GD17 vs. CD

↑: increased; ↓: decreased; =: no difference

CD = control diet; Dc: decidual layer; g: grams; GD = gestational day, HFD: high-fat diet; HFHS: high-fat/high-sugar; HF-P: high-fat prone; HF-R: high-fat resistant; Jz: junctional zone; Lz: labyrinth zone; OB: obesogenic diet; Placental efficiency: fetal weight (g)/placental weight(g)

Figure 1: Flowchart of search strategy and selection of studies

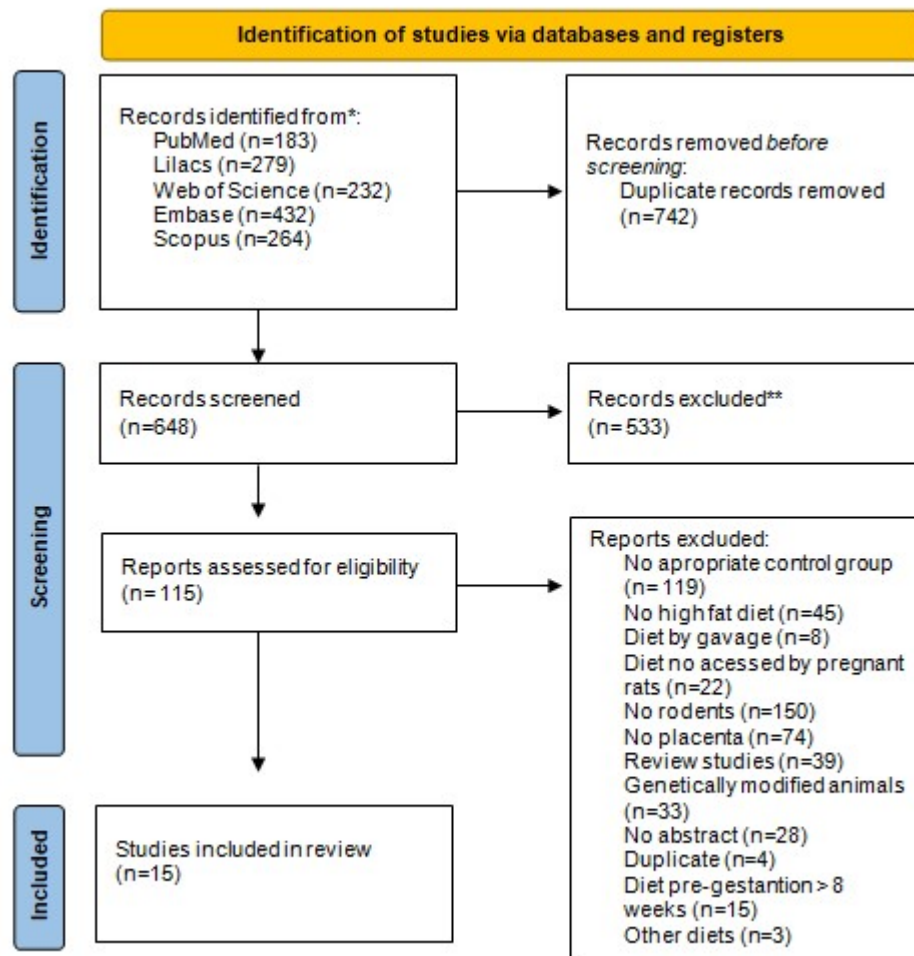


Figure 2: Summary of scores for risk of bias tool for included studies



Figure 3: Summary of scores for risk of bias tool for included studies

	Random sequence generation (selection bias)	Baseline characteristics (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Random housing (performance bias)	Blinding (performance bias)	Random outcome assessment (detection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen, et al. 2022	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Díaz, et al. 2015	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Joselit, et al. 2018	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Lin, et. al 2011	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Louwagie, et al. 2018	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Nam, et al. 2017	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Qiao, et al. 2015	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Sanches, et al. 2022	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Sferruzzi-Perri, et al. 2013	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Sissala, et al. 2022	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Song, et al. 2017	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Song, et al. 2020	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Wallace, et al. 2019	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Zhao, et al. 2018	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+
Zheng, et al. 2022	+	+	-	?	-	?	+	+	+	+

6 References

CHEN, F. et al. Construction of the experimental rat model of gestational diabetes. **PLoS One**, v. 17, n. 9, p. e0273703, 2022.

CUI, P. et al. Lack of cyclical fluctuations of endometrial GLUT4 expression in women with polycystic ovary syndrome: Evidence for direct regulation of GLUT4 by steroid hormones. **BBA Clin**, v. 4, p. 85-91, Dec 2015.

DENISON, F. C. et al. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 373-385, Sep 2010.

DESANTADINA, R. et al. Effect of time of gestation on fatty acid transporters mRNA expression in bovine placenta. 2018.

DESFORGES, M. et al. The contribution of SNAT1 to system A amino acid transporter activity in human placental trophoblast. **BiochemBiophys Res Commun**, v. 398, n. 1, p. 130-134, Jul 16 2010.

DÍAZ, P. et al. Increased placental fatty acid transporter 6 and binding protein 3 expression and fetal liver lipid accumulation in a mouse model of obesity in pregnancy. **Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol**, v. 309, n. 12, p. R1569-1577, Dec 15 2015.

ELLULU, M. S. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Arch Med Sci**, v. 13, n. 4, p. 851-863, Jun 2017.

FOWDEN, A. L. et al. Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation. **J Physiol**, v. 587, n. Pt 14, p. 3459-3472, Jul 15 2009.

FUCHS, T. et al. Modelos animais nas síndromes metabólicas. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, 2018.

FURUKAWA, S.; TSUJI, N.; SUGIYAMA, A. Morphology and physiology of rat placenta for toxicological evaluation. **J Toxicol Pathol**, v. 32, n. 1, p. 1-17, Jan 2019.

Garner KL, Bowdridge EC, DeVallance E, Griffith JA, Kelley EE, Nurkiewicz TR. Using the Isolated Rat Placenta to Assess Fetoplacental Hemodynamics. *Front Toxicol*. 2022 Feb 8;4:814071. doi: 10.3389/ftox.2022.814071. PMID: 35295220; PMCID: PMC8915812.

HEER, M. An analysis of the "Effect of Olibra: a 12-week randomized control trial and a review of earlier studies". **J Diabetes Sci Technol**, v. 6, n. 3, p. 709-711, May 1 2012.

JOSELIT, Y. et al. Maternal betaine supplementation affects fetal growth and lipid metabolism of high-fat fed mice in a temporal-specific manner. **Nutr Diabetes**, v. 8, n. 1, p. 41, May 24 2018.

KALISCH-SMITH, J. I. et al. Sex differences in rat placental development: from pre-implantation to late gestation. **Biol Sex Differ**, v. 8, p. 17, 2017.

KAPUR, A.; HOD, M. Maternal health and non-communicable disease prevention: An investment case for the post COVID-19 world and need for better health economic data. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 150, n. 2, p. 151-158, Aug 2020.

KING, V. et al. The effects of an obesogenic diet during pregnancy on fetal growth and placental gene expression are gestation dependent. **Placenta**, v. 34, n. 11, p. 1087-1090, Nov 2013.

LAGER, S.; POWELL, T. L. Regulation of nutrient transport across the placenta. **J Pregnancy**, v. 2012, p. 179827, 2012.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74. PMID: 843571.

LEWIS, R. M.; WADSACK, C.; DESOYE, G. Placental fatty acid transfer. **Curr Opin Clin NutrMetab Care**, v. 21, n. 2, p. 78-82, Mar 2018.

LIANG, C.; DECOURCY, K.; PRATER, M. R. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice. **Metabolism**, v. 59, n. 7, p. 943-950, Jul 2010.

LIN, Y. et al. Beneficial effects of dietary fibre supplementation of a high-fat diet on fetal development in rats. **Br J Nutr**, v. 106, n. 4, p. 510-518, Aug 2011.

LOUWAGIE, E. J. et al. Placental lipid processing in response to a maternal high-fat diet and diabetes in rats. **Pediatr Res**, v. 83, n. 3, p. 712-722, Mar 2018.

NAM, J. et al. Choline prevents fetal overgrowth and normalizes placental fatty acid and glucose metabolism in a mouse model of maternal obesity. **J NutrBiochem**, v. 49, p. 80-88, Nov 2017.

NEFF, A. M. et al. Insulin Signaling Via Progesterone-Regulated Insulin Receptor Substrate 2 is Critical for Human Uterine Decidualization. **Endocrinology**, v. 161, n. 1, Jan 1 2020.

PAZINATO, F. M. et al. Histological features of the placenta and their relation to the gross and data from Thoroughbred mares. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, 2016.

QIAO, L. et al. Maternal High-Fat Feeding Increases Placental Lipoprotein Lipase Activity by Reducing SIRT1 Expression in Mice. **Diabetes**, v. 64, n. 9, p. 3111-3120, Sep 2015.

REYNOLDS, C. M. et al. Maternal high fat and/or salt consumption induces sex-specific inflammatory and nutrient transport in the rat placenta. **Physiol Rep**, v. 3, n. 5, May 2015.

SANCHES, A. P. V. et al. Obesity phenotype induced by high-fat diet leads to maternal-fetal constraint, placental inefficiency, and fetal growth restriction in mice. **J NutrBiochem**, v. 104, p. 108977, Jun 2022.

SFERRUZZI-PERRI, A. N. et al. An obesogenic diet during mouse pregnancy modifies maternal nutrient partitioning and the fetal growth trajectory. **Faseb j**, v. 27, n. 10, p. 3928-3937, Oct 2013.

SISSALA, N. et al. Hypoxia ameliorates maternal diet-induced insulin resistance during pregnancy while having a detrimental effect on the placenta. **Physiol Rep**, v. 10, n. 9, p. e15302, May 2022.

SONG, L. et al. Prenatal high-fat diet alters placental morphology, nutrient transporter expression, and mtorc1 signaling in rat. **Obesity (Silver Spring)**, v. 25, n. 5, p. 909-919, May 2017.

SONG, L. et al. Prenatal exercise reverses high-fat-diet-induced placental alterations and alters male fetal hypothalamus during late gestation in rats†. **Biol Reprod**, v. 102, n. 3, p. 705-716, Mar 13 2020.

STANIROWSKI, P. J. et al. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. **Endocrine**, v. 55, n. 3, p. 799-808, Mar 2017.

WALLACE, J. G. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, p. 17621, Nov 26 2019.

WINTERHAGER, E.; GELLHAUS, A. Transplacental Nutrient Transport Mechanisms of Intrauterine Growth Restriction in Rodent Models and Humans. **Front Physiol**, v. 8, p. 951, 2017.

ZHANG, S. et al. Placental adaptations in growth restriction. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 360-389, Jan 8 2015.

ZHAO, M. et al. Sex-specific Alterations in Serology and the Expression of Liver FATP4 Protein in Offspring Exposed to High-Fat Diet during Pregnancy and/or Lactation. **Lipids**, v. 53, n. 3, p. 301-311, Mar 2018.

ZHENG, Y.; HU, Q.; WU, J. Adiponectin ameliorates placental injury in gestational diabetes mice by correcting fatty acid oxidation/peroxide imbalance-induced

ferroptosis via restoration of CPT-1 activity. **Endocrine**, v. 75, n. 3, p. 781-793, Mar 2022.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática destacou a relação entre a dieta obesogênica e a expressão de transportadores de nutrientes na placenta durante a gestação. Alguns estudos demonstraram alterações na expressão dos transportadores de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, destacando a composição da dieta e o período de análise da placenta com maior influência nos resultados encontrados do que a duração da intervenção, ou seja, durante a pré-gestação e gestação ou apenas gestação.

Esta revisão observou que a dieta obesogênica não necessariamente impacta no peso ao nascer. Também não foi encontrada relação direta a respeito da alteração do peso placentário e o peso fetal com o consumo da dieta obesogênica. Além disso, esta revisão destaca a necessidade de mais investigações para identificar diferenças entre os sexos e maior fornecimento de informações sobre dieta para melhor comparar os resultados.

7.1 Limitações

As diferenças metodológicas relacionadas ao tipo de gordura presente na dieta e a distribuição percentual de macronutrientes, assim como quais zonas da placenta foram estudadas, se no lado materno ou lado fetal, ou se homogenato ou uma porção de uma zona específica, foram algumas limitações encontradas nessa revisão.

7.2 Perspectivas

A compreensão das alterações desses transportadores em resposta a dieta pode contribuir para área do DOHaD, no entendimento de que condições adversas intrauterinas e durante a infância podem ocasionar problemas cardiovasculares na vida adulta, sendo esse conhecimento de extrema importância para prevenção de doenças futuras.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, C. M.; STAHL, A. SLC27 fatty acid transport proteins. **Mol Aspects Med**, v. 34, n. 2-3, p. 516-528, Apr-Jun 2013.
- BARIANI, M. V. et al. Maternal obesogenic diet combined with postnatal exposure to high-fat diet induces metabolic alterations in offspring. **J Cell Physiol**, v. 235, n. 11, p. 8260-8269, Nov 2020.
- BARKER, D. J.; THORNBURG, K. L. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. **Placenta**, v. 34, n. 10, p. 841-845, Oct 2013.
- BARKER, D. J. J. O. I. M. The origins of the developmental origins theory.v. 261, n. 5, p. 412-417, 2007.
- BARTA, E.; DRUGAN, A. J. J. O. T. B. Glucose transport from mother to fetus—A theoretical study.v. 263, n. 3, p. 295-302, 2010.
- BATTAGLIA, F.; REGNAULT, T. J. P. Placental transport and metabolism of amino acids.v. 22, n. 2-3, p. 145-161, 2001.
- BELUSKA-TURKAN, K. et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. **Nutrients**, v. 11, n. 12, Nov 27 2019.
- BEST, D.; BHATTACHARYA, S. J. H. M. B.; INVESTIGATION, C. Obesity and fertility.v. 24, n. 1, p. 5-10, 2015.
- BROLIO, M. P. et al. A barreira placentária e sua função de transferência nutricional.v. 34, n. 4, p. 222-232, 2010.
- BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. J. A. J. O. O.; GYNECOLOGY. What is the placenta? , v. 213, n. 4, p. S6. e1-S6. e4, 2015.
- BUTLER, M. G. et al. Clinically relevant known and candidate genes for obesity and their overlap with human infertility and reproduction.v. 32, p. 495-508, 2015.
- CARTER, A. M. et al. Comparative placentation and animal models: patterns of trophoblast invasion—a workshop report.v. 27, p. 30-33, 2006.
- CARUSO, M. et al. Human term placental cells: phenotype, properties and new avenues in regenerative medicine.v. 1, n. 2, p. 64, 2012.
- CHEN, F. et al. Construction of the experimental rat model of gestational diabetes. **PLoS One**, v. 17, n. 9, p. e0273703, 2022.
- CLEAL, J. et al. Facilitated transporters mediate net efflux of amino acids to the fetus across the basal membrane of the placental syncytiotrophoblast.v. 589, n. 4, p. 987-997, 2011.

CLEAL, J. K. et al. A systems perspective on placental amino acid transport.v. 596, n. 23, p. 5511-5522, 2018.

CLINE, J. M. et al. The placenta in toxicology. Part III: pathologic assessment of the placenta.v. 42, n. 2, p. 339-344, 2014.

CUI, P. et al. Lack of cyclical fluctuations of endometrial GLUT4 expression in women with polycystic ovary syndrome: Evidence for direct regulation of GLUT4 by steroid hormones. **BBA Clin**, v. 4, p. 85-91, Dec 2015.

DE CLERCQ, K. et al. Double-label immunohistochemistry to assess labyrinth structure of the mouse placenta with stereology. **Placenta**, v. 94, p. 44-47, May 2020.

DENISON, F. et al. Focus on obesity.v. 140, p. 373-385, 2010a.

DENISON, F. C. et al. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 373-385, Sep 2010b.

DESANTADINA, R. et al. Effect of time of gestation on fatty acid transporters mRNA expression in bovine placenta. 2018.

DESFORGES, M. et al. The contribution of SNAT1 to system A amino acid transporter activity in human placental trophoblast. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 398, n. 1, p. 130-134, Jul 16 2010.

DESFORGES, M. et al. The SNAT4 isoform of the system A amino acid transporter is functional in human placental microvillous plasma membrane.v. 587, n. 1, p. 61-72, 2009.

DÍAZ, P. et al. Increased placental fatty acid transporter 6 and binding protein 3 expression and fetal liver lipid accumulation in a mouse model of obesity in pregnancy. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 309, n. 12, p. R1569-1577, Dec 15 2015.

DUMOLT, J. H.; POWELL, T. L.; JANSSON, T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 48, n. 2, p. 247-266, Jun 2021.

FRIAS, A. E. et al. Maternal high-fat diet disturbs uteroplacental hemodynamics and increases the frequency of stillbirth in a nonhuman primate model of excess nutrition.v. 152, n. 6, p. 2456-2464, 2011.

FUCHS, T. et al. Modelos animais na síndrome metabólica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, 2018.

FURUKAWA, S. et al. Background data on developmental parameters during the gestation period in rats. **J Toxicol Pathol**, v. 26, n. 1, p. 83-88, Mar 2013.

- GLUCKMAN, P. D. et al. Predictive adaptive responses and human evolution.v. 20, n. 10, p. 527-533, 2005.
- HAYES, E. K. et al. Trophoblast invasion and blood vessel remodeling are altered in a rat model of lifelong maternal obesity.v. 21, n. 5, p. 648-657, 2014.
- HEER, M. An analysis of the "Effect of Olibra: a 12-week randomized control trial and a review of earlier studies". **J Diabetes Sci Technol**, v. 6, n. 3, p. 709-711, May 1 2012.
- HOOIJMANS, C. R. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Med Res Methodol**, v. 14, p. 43, Mar 26 2014.
- JAMES-ALLAN, L. B. et al. Insulin stimulates GLUT4 trafficking to the syncytiotrophoblast basal plasma membrane in the human placenta.v. 104, n. 9, p. 4225-4238, 2019.
- JANSSON, T. J. P. R. Amino acid transporters in the human placenta.v. 49, n. 2, p. 141-147, 2001.
- JOSELIT, Y. et al. Maternal betaine supplementation affects fetal growth and lipid metabolism of high-fat fed mice in a temporal-specific manner. **Nutr Diabetes**, v. 8, n. 1, p. 41, May 24 2018.
- KALISCH-SMITH, J. I. et al. Sex differences in rat placental development: from pre-implantation to late gestation. **Biol Sex Differ**, v. 8, p. 17, 2017.
- KANASHIRO, C. **Análise da dinâmica da origem e destino das células trofoblásticas na interface materno-fetal do útero gestante do cobaio na elucidação da organização da placenta vitelina invertida**. 2011. Universidade de São Paulo
- KAPUR, A.; HOD, M. Maternal health and non-communicable disease prevention: An investment case for the post COVID-19 world and need for better health economic data. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 150, n. 2, p. 151-158, Aug 2020.
- KIM, D. W. et al. Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse.v. 90, n. 6, p. 130, 131-111, 2014.
- KING, V. et al. The effects of an obesogenic diet during pregnancy on fetal growth and placental gene expression are gestation dependent. **Placenta**, v. 34, n. 11, p. 1087-1090, Nov 2013.
- KULKARNI, S. R. et al. Maternal lipids are as important as glucose for fetal growth: findings from the Pune Maternal Nutrition Study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 9, p. 2706-2713, Sep 2013.
- LAGER, S.; POWELL, T. L. Regulation of nutrient transport across the placenta. **J Pregnancy**, v. 2012, p. 179827, 2012.

LEWIS, R. M.; DESOYE, G. J. A. O. N.; METABOLISM. Placental lipid and fatty acid transfer in maternal overnutrition.v. 70, n. 3, p. 228-231, 2017.

LEWIS, R. M.; WADSACK, C.; DESOYE, G. Placental fatty acid transfer. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 21, n. 2, p. 78-82, Mar 2018.

LIANG, C.; DECOURCY, K.; PRATER, M. R. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice. **Metabolism**, v. 59, n. 7, p. 943-950, Jul 2010a.

LIANG, C.; DECOURCY, K.; PRATER, M. R. J. M. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice.v. 59, n. 7, p. 943-950, 2010b.

LIN, Y. et al. Beneficial effects of dietary fibre supplementation of a high-fat diet on fetal development in rats. **Br J Nutr**, v. 106, n. 4, p. 510-518, Aug 2011.

LOUWAGIE, E. J. et al. Placental lipid processing in response to a maternal high-fat diet and diabetes in rats. **Pediatr Res**, v. 83, n. 3, p. 712-722, Mar 2018.

LOWDERMILK, D.; PERRY, S. J. L. L. Enfermagem na maternidade. 2008.

MANTA-VOGLI, P. D. et al. The significant role of amino acids during pregnancy: nutritional support. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 33, n. 2, p. 334-340, Jan 2020.

MAO, J. et al. Contrasting effects of different maternal diets on sexually dimorphic gene expression in the murine placenta.v. 107, n. 12, p. 5557-5562, 2010.

MARIATH, A. B. et al. Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição.v. 23, n. 4, p. 897-905, 2007.

MESSINIS, I. E. et al. Polycystic ovaries and obesity.v. 29, n. 4, p. 479-488, 2015.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriología clínica**. Elsevier, 2020. ISBN 849113784X.

MORGANE, P. J. et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 17, n. 1, p. 91-128, Spring 1993.

NAM, J. et al. Choline prevents fetal overgrowth and normalizes placental fatty acid and glucose metabolism in a mouse model of maternal obesity. **J Nutr Biochem**, v. 49, p. 80-88, Nov 2017.

NEFF, A. M. et al. Insulin Signaling Via Progesterone-Regulated Insulin Receptor Substrate 2 is Critical for Human Uterine Decidualization. **Endocrinology**, v. 161, n. 1, Jan 1 2020.

NITERT, M. D. et al. Maternal high-fat diet alters expression of pathways of growth, blood supply and arachidonic acid in rat placenta.v. 2, p. e41, 2013.

NORWITZ, E. R.; SCHUST, D. J.; FISHER, S. J. J. N. E. J. O. M. Implantation and the survival of early pregnancy.v. 345, n. 19, p. 1400-1408, 2001.

PASQUALI, R. et al. Obesity and infertility.v. 14, n. 6, p. 482-487, 2007.

PAZINATO, F. M. et al. Histological features of the placenta and their relation to the gross and data from Thoroughbred mares. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, 2016.

PEPINO, M. Y. et al. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. **Annu Rev Nutr**, v. 34, p. 281-303, 2014.

QIAO, L. et al. Maternal High-Fat Feeding Increases Placental Lipoprotein Lipase Activity by Reducing SIRT1 Expression in Mice. **Diabetes**, v. 64, n. 9, p. 3111-3120, Sep 2015.

REYNOLDS, C. M. et al. Maternal high fat and/or salt consumption induces sex-specific inflammatory and nutrient transport in the rat placenta. **Physiol Rep**, v. 3, n. 5, May 2015a.

REYNOLDS, C. M. et al. Maternal high fat and/or salt consumption induces sex-specific inflammatory and nutrient transport in the rat placenta.v. 3, n. 5, p. e12399, 2015b.

RHEE, J. S. et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy.v. 31, n. 6, p. 1315-1326, 2016.

SALLES, É. D. S. L. Responsividade das células natural killer uterinas DBA+ às alterações nutricionais durante a prenhez de camundongos. 2014.

SANCHES, A. P. V. et al. Obesity phenotype induced by high-fat diet leads to maternal-fetal constraint, placental inefficiency, and fetal growth restriction in mice. **J Nutr Biochem**, v. 104, p. 108977, Jun 2022.

SCHULTE, M. M.; TSAI, J.-H.; MOLEY, K. H. J. R. S. Obesity and PCOS: the effect of metabolic derangements on endometrial receptivity at the time of implantation.v. 22, n. 1, p. 6-14, 2015.

SEGURA, M. T. et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition.v. 57, p. 144-151, 2017.

SFERRUZZI-PERRI, A. N. et al. An obesogenic diet during mouse pregnancy modifies maternal nutrient partitioning and the fetal growth trajectory. **Faseb j**, v. 27, n. 10, p. 3928-3937, Oct 2013.

SHIN, H.-Y.; KANG, H.-T. J. J. O. E. Recent trends in the prevalence of underweight, overweight, and obesity in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey from 1998 to 2014.v. 27, n. 9, p. 413-419, 2017.

SIBIAK, R. et al. Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)—Biochemical, Cellular and Clinical Aspects.v. 14, n. 10, p. 2025, 2022.

SISSALA, N. et al. Hypoxia ameliorates maternal diet-induced insulin resistance during pregnancy while having a detrimental effect on the placenta. **Physiol Rep**, v. 10, n. 9, p. e15302, May 2022.

SONG, L. et al. Prenatal high-fat diet alters placental morphology, nutrient transporter expression, and mtorc1 signaling in rat. **Obesity (Silver Spring)**, v. 25, n. 5, p. 909-919, May 2017.

SONG, L. et al. Prenatal exercise reverses high-fat-diet-induced placental alterations and alters male fetal hypothalamus during late gestation in rats†. **Biol Reprod**, v. 102, n. 3, p. 705-716, Mar 13 2020.

STANIROWSKI, P. J. et al. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. **Endocrine**, v. 55, n. 3, p. 799-808, Mar 2017.

TALMOR, A. et al. Female obesity and infertility.v. 29, n. 4, p. 498-506, 2015.

TARRADE, A. et al. Sexual dimorphism of the feto-placental phenotype in response to a high fat and control maternal diets in a rabbit model. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e83458, 2013.

TARRY-ADKINS, J. L.; OZANNE, S. E. J. A. R. R. Nutrition in early life and age-associated diseases.v. 39, p. 96-105, 2017.

VERREY, F. System L: heteromeric exchangers of large, neutral amino acids involved in directional transport. **Pflugers Arch**, v. 445, n. 5, p. 529-533, Feb 2003.

WALLACE, J. G. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, p. 17621, Nov 26 2019.

WATSON, E. D.; CROSS, J. C. J. P. Development of structures and transport functions in the mouse placenta.v. 20, n. 3, p. 180-193, 2005.

WEST-EBERHARD, M. J. J. A. R. O. E.; SYSTEMATICS. Phenotypic plasticity and the origins of diversity.v. 20, n. 1, p. 249-278, 1989.

WINTERHAGER, E.; GELLHAUS, A. Transplacental Nutrient Transport Mechanisms of Intrauterine Growth Restriction in Rodent Models and Humans. **Front Physiol**, v. 8, p. 951, 2017.

WIXEY, J. A. et al. Neuroinflammation in intrauterine growth restriction.v. 54, p. 117-124, 2017.

ZENG, Z. et al. Acute Effects of Oatmeal on Exercise-Induced Reactive Oxygen Species Production Following High-Intensity Interval Training in Women: A Randomized Controlled Trial. **Antioxidants (Basel)**, v. 10, n. 1, Dec 22 2020.

ZHANG, S. et al. Placental adaptations in growth restriction. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 360-389, Jan 8 2015.

ZHANG, Y. et al. The SLC transporter in nutrient and metabolic sensing, regulation, and drug development. **J Mol Cell Biol**, v. 11, n. 1, p. 1-13, Jan 1 2019.

ZHAO, M. et al. Sex-specific Alterations in Serology and the Expression of Liver FATP4 Protein in Offspring Exposed to High-Fat Diet during Pregnancy and/or Lactation. **Lipids**, v. 53, n. 3, p. 301-311, Mar 2018.

ZHENG, Y.; HU, Q.; WU, J. Adiponectin ameliorates placental injury in gestational diabetes mice by correcting fatty acid oxidation/peroxide imbalance-induced ferroptosis via restoration of CPT-1 activity. **Endocrine**, v. 75, n. 3, p. 781-793, Mar 2022.