

Ekaterina Stanislavovna Tairova

**TROPONINA T EM MULHERES COM E SEM DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL: ESTUDO LONGITUDINAL**

Dissertação apresentada à Universidade de Caxias do Sul, para obtenção do Título acadêmico de Mestre em Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2024

Ekaterina Stanislavovna Tairova

**TROPONINA T EM MULHERES COM E SEM DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL: ESTUDO LONGITUDINAL**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para obtenção do Título
de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Rosa Maria Rahmi

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Cury Rezende

Caxias do Sul

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

T134t Tairova, Ekaterina Stanislavovna
Troponina T em mulheres com e sem diabetes mellitus gestacional
[recurso eletrônico] : estudo longitudinal / Ekaterina Stanislavovna Tairova.
– 2025.
Dados eletrônicos.
Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2025.
Orientação: Rosa Maria Rahmi Garcia.
Coorientação: Paulo Cury Rezende.
Modo de acesso: World Wide Web
Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>
1. Diabetes na gravidez. 2. Troponina T. 3. Grávidas - Doenças. 4.
Biomarcadores. 5. Coração - Doenças. I. Garcia, Rosa Maria Rahmi, orient.
II. Rezende, Paulo Cury, coorient. III. Título.

CDU 2. ed.: 616.379-008.64

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Márcia Servi Gonçalves - CRB 10/1500

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Mauro Madi

Ekaterina Stanislavovna Tairova

**TROPONINA T EM MULHERES COM E SEM DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL: ESTUDO LONGITUDINAL**

Presidente da banca:

Profa. Dra. Rosa Maria Rahmi _____

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Alexandre Wainrober Segre _____

Profa. Dra. Eleonora Bedin Pasqualotto _____

Prof. Dr. Rafael Colombo _____

Data: 08/08/2025

Dedicatória

À minha família, cuja presença, amor e incentivo me deram forças e a certeza de que o caminho escolhido é o correto.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Rosa Maria Rahmi, minha profunda gratidão pela dedicação, sabedoria e inspiração constante.

Ao meu coorientador, Prof. Paulo Cury Rezende, agradeço pelo apoio atencioso e contribuições valiosas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, na pessoa de seu coordenador, Prof. José Mauro Madi, agradeço pelo acolhimento e compromisso com a formação acadêmica de excelência.

Ao Prof. Luciano Selistre, pela sua valiosa colaboração nas análises estatísticas desta pesquisa.

Às equipes de funcionários e coordenadores do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Geral de Caxias do Sul e do Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital Geral, agradeço pelo apoio técnico e colabora o essencial ao desenvolvimento desse estudo.

Estendo minha gratidão a todos os profissionais das Unidades de Básicas de Saúde envolvidos na coleta de dados para esta pesquisa.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
1 Introdução	
1.1 Troponinas cardíacas	1
1.2 Troponinas e risco cardiovascular	2
1.3 Troponina em gestantes	3
1.4 Diabetes mellitus gestacional	3
2 Objetivo	6
3 Materiais e métodos	7
3.1 Análise estatística e tamanho amostral	8
3.2 Aspectos éticos	9
4 Resultados	10
4.1 Análise do modelo para o quantil inferior da troponina T ($\tau = 0,05$)	12
4.2 Análise do modelo para o quantil mediano da troponina T ($\tau = 0,5$)	13
4.3 Análise do modelo para o quantil superior da troponina T ($\tau = 0,95$)	13
5 Referências	18
6 Artigo	22
7 Considerações finais e perspectivas	38

Resumo

A troponina T cardíaca ultrasensível (cTnT-us) é um biomarcador bem estabelecido de lesão miocárdica. Embora a hiperglicemia esteja associada ao estresse miocárdico subclínico, pouco se sabe sobre a dinâmica da cTnT-us durante a gestação, especialmente em mulheres com diabetes mellitus gestacional (DMG). Este estudo investigou as variações longitudinais das concentrações de cTnT-us em gestantes com e sem DMG. Neste estudo de coorte prospectivo e observacional, foram incluídas 97 gestantes (56 com DMG e 41 controles) recrutadas entre julho de 2021 e dezembro de 2023. Os níveis de cTnT-us, perfis glicêmico e lipídico e parâmetros clínicos foram avaliados em três momentos: T0 (24-28 semanas de gestação), T1 (≥ 34 semanas) e T2 (3-6 meses pós-parto). A cTnT-us foi quantificada por imunoensaio de eletroquimioluminescência. Os dados foram analisados por modelos longitudinais de regressão quantílica mista nos quantis 0,05, 0,50 e 0,95. Das 97 participantes, 73 completaram o seguimento. Os níveis de cTnT-us aumentaram significativamente ao longo do tempo em mulheres com valores basais mais elevados (quantil superior) durante a gestação e no pós-parto ($\tau = 0,95$; $\beta = 1,69 \times 10^{-1}$; $p = 0,00002$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de cTnT-us entre os grupos DMG e controle. A hemoglobina glicada apresentou associação positiva consistente, embora não significativa, com cTnT-us em todos os quantis. Em mulheres com concentrações basais mais altas de troponina, os níveis de hs-TnT aumentam ao longo da gestação e permanecem elevados no pós-parto, independentemente do diagnóstico de DMG. A ausência de diferenças entre os grupos pode refletir um adequado controle glicêmico na coorte com DMG. Esses achados sugerem o potencial da hs-TnT como biomarcador de lesão cardíaca precoce durante a gestação.

Abstract

High-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT) is a well-established biomarker of myocardial injury. While hyperglycemia is associated with subclinical myocardial stress, little is known about hs-TnT dynamics during pregnancy, particularly in women with gestational diabetes mellitus (GDM). We investigated the longitudinal concentration changes in hs-TnT levels in pregnant women with

and without GDM. In this prospective observational cohort study, we included 97 pregnant women (56 with GDM and 41 controls) recruited between July 2021 and December 2023. Hs-TnT levels, glycemic and lipid profiles, and clinical parameters were measured at three timepoints: T0 (24-28 gestational weeks), T1 (≥ 34 weeks), and T2 (3-6 months postpartum). Hs-TnT levels were detected by an electrochemiluminescence immunoassay. Data was analyzed with longitudinal quantile mixed models at the 0.05, 0.50, and 0.95 quantiles. Of the 97 participants, 73 completed follow-up. Hs-TnT levels increased significantly over time in women with higher baseline hs-TnT (upper quantile) during pregnancy and postpartum ($\tau = 0.95$; $\beta = 1.69 \times 10^{-7}$; $p = 0.00002$). No statistically significant differences in hs-TnT levels were observed between the GDM and control groups. Glycated hemoglobin showed a consistent, although non-significant, positive association with hs-TnT across all quantiles. In patients with high baseline troponin concentrations, hs-TnT levels rise throughout gestation and persist postpartum, regardless of GDM diagnosis. The absence of group differences may reflect effective glycemic control in the GDM cohort. These findings highlight the potential role of hs-TnT as a biomarker of early cardiac damage in pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Troponinas cardíacas

As troponinas cardíacas são proteínas fundamentais para a função muscular do coração, desempenhando um papel crucial na contração do miocárdio. Elas constituem o complexo de troponina que é composto por três proteínas: troponinas C, I e T. Essas proteínas regulam a interação entre actina e miosina nas miofibrilas e são os principais componentes responsáveis pela contração muscular. Cada troponina tem sua especificidade e função na contração do tecido muscular cardíaco. A Troponina C (TnC) se liga ao cálcio, provocando uma alteração estrutural que facilita a interação entre actina e miosina, resultando na contração muscular. A Troponina I (TnI) atua como inibidora da interação entre actina e miosina em repouso, liberando essa inibição na presença de cálcio. A Troponina T (TnT) estabiliza a tropomiosina e coordena a função do complexo de troponina. A ação conjunta dessas troponinas permite que o coração se contraia de forma eficaz em resposta aos sinais do sistema nervoso, controlando a frequência e a força dos batimentos cardíacos^{1,2,3,4,5}.

A utilização das troponinas cardíacas (cTn – do inglês *cardiac troponin*) como biomarcadores começou na década de 1950⁶, mas foi nos anos 90 que a cTn tornou-se o exame de escolha para demonstrar injúria miocárdica, atualmente considerada o biomarcador padrão-ouro para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio (IAM)^{1,5,7}.

Com os avanços tecnológicos, especialmente nas técnicas de eletroquimioluminescência, os imunoenaios para detecção de cTn no sangue aumentaram em sensibilidade, possibilitando a detecção de concentrações muito baixas, inclusive em pessoas consideradas saudáveis. Esses imunoenaios mais recentes são chamados de ultrassensíveis⁸. Para ser considerado ultrassensível, um teste precisa apresentar coeficiente de variação inferior a 10% no percentil 99 (p99) e a concentração do biomarcador deve estar acima do limite de detecção em mais de 50% dos indivíduos saudáveis⁹. A implementação de testes de alta sensibilidade aumentou a detecção da TnT na população geral de 0,7%, com testes convencionais, para 25% (limite de detecção $\geq 0,003$ ng/ml)¹⁰. Para o diagnóstico de IAM, considera-se que a cTn esteja acima do p99 do valor de referência⁸.

Sabe-se que as cTn são proteínas específicas de células miocárdicas e sua liberação na corrente sanguínea ocorre devido a injúria miocárdica, seja de instalação

aguda ou de curso mais crônico. A injúria miocárdica pode ocorrer por diversas causas além da clássica isquemia miocárdica, como lesão celular direta (em doenças cardíacas infiltrativas e uso de quimioterápicos), aumento do estresse de parede ventricular (na hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca), produção excessiva de catecolaminas após acidente vascular cerebral e em insuficiência renal crônica. Entretanto, é necessária a ocorrência de morte celular para que haja liberação e consequente detecção de cTn no sangue¹¹.

Atualmente, os testes ultrassensíveis conseguem mensurar cTn oriunda de áreas muito pequenas de necrose dos cardiomiócitos¹², as quais têm sido detectadas com valores abaixo do p99 em indivíduos assintomáticos e considerados saudáveis^{13,14,15}. Uma metanálise com dados de 154.052 participantes evidenciou presença de cTn detectável em 80% de pessoas saudáveis, o que foi associado a um aumento de 43% no risco cardiovascular nessa população¹⁴.

1.2 Troponina e risco cardiovascular

A presença de cTn circulante, com valores abaixo do p99 e detectada por testes de alta sensibilidade, mostrou forte associação com doenças estruturais cardíacas, aumento da mortalidade por todas as causas e aumento do risco cardiovascular na população^{9,10,13,14}.

A associação entre diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e presença de cTn circulante em pacientes sem doença arterial coronariana (DAC) estabelecida tem sido destacada. Subanálise do *Women's Health Study* com mulheres diabéticas revelou que, mesmo valores pouco acima do limiar de detecção, se associaram a risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular¹⁶. Dados do *The Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) com 10.000 participantes sem DAC ou IC demonstraram correlação entre níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e cTnT, mesmo após ajustes para fatores de risco cardiovasculares, e restrita aos participantes com DM2¹⁷. Dados adicionais dessa coorte mostraram risco aumentado para o desenvolvimento de DM2 em indivíduos sem diabetes ou doença cardiovascular (DCV) conhecida. Esse maior risco ocorreu no grupo com cTnT-us entre 9 e 13 ng/L (HR 1,14, IC 95% 0,99-1,33) ou ≥ 14 ng/L (HR 1,25, IC 95% 1,03-1,53), em comparação com cTnT-us ≤ 5 ng/L¹⁸. Ademais, portadores de DM2 apresentaram incidência maior de cTnT-us alterada (>14 ng/L) em

comparação com controle sem diabetes. Quando a análise foi realizada entre DM2 com e sem alteração da cTnT-us observou-se risco substancialmente maior de desenvolver insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e morte naqueles com troponina alterada¹⁹. As evidências tem sido replicadas e apontam a troponina alterada como preditor independente de eventos clínicos cardiovasculares²⁰.

Essas evidências apoiam o possível efeito deletério dos estados hiperglicêmicos sobre o miocárdio²¹ e o DM2 como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, especialmente a doença arterial coronariana²². Esse risco é ainda mais acentuado quando há associação com doença renal crônica, uma das principais complicações microvasculares do DM2, na qual ocorre elevação da cTn circulante, tanto pela diminuição de sua depuração quanto pelo aumento de sua liberação miocárdica^{21,23}.

1.3 Troponina em gestantes

Tem crescido, apesar de ainda escassos, dados de análise da cTn em gestantes com diabetes e em sua prole. Mrkaic *et al.* analisaram troponina e outros biomarcadores cardíacos em recém-nascidos de mulheres com diabetes mellitus gestacional (DMG) ou pré-eclâmpsia (PE) e os compararam com controles saudáveis. A cTnI coletada do sangue do cordão umbilical esteve elevada nos grupos das gestantes com PE e DMG, sendo um dos marcadores mais sensíveis de injúria miocárdica fetal como consequência da hipóxia intrauterina²⁴. Resultados de estudo prospectivo mostraram maior concentração de cTnT no cordão umbilical de recém-nascidos (RN) de mulheres com RN macrossômico, DM pré-gestacional e DMG. Os níveis foram mais altos em gestantes com pior controle glicêmico gestacional [hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6,1%]²⁵. Da mesma forma, a cTnT pré-parto mostrou-se mais elevada em gestantes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e DM2 e em casos de DMG, comparados aos controles. Houve também correlação positiva entre cTnT e HbA1c no terceiro trimestre²⁶.

1.4 Diabetes mellitus gestacional

O DMG é a alteração metabólica mais frequente na gravidez, com prevalência global em torno de 14%^{27, 28}. Pode se manifestar em qualquer momento antes do parto e é responsável pela maioria das hiperglicemias durante a gestação (75-90%)²⁷. As

demais são decorrentes do diagnóstico de diabetes pré-gestacional (DM1 e DM2) ou diabetes diagnosticados durante a gestação²⁷.

A partir do segundo trimestre gestacional, devido ao aumento dos hormônios placentários — como lactogênio placentário, estrogênio, cortisol, progesterona, prolactina, entre outros —, ocorre uma diminuição da sensibilidade insulínica materna para atender à demanda metabólica do binômio materno-fetal. Essa adaptação fisiológica se intensifica até o momento do parto, exigindo maior atividade pancreática, com maior liberação de insulina para manter a homeostase glicêmica materna. Situações específicas que aumentem essa resistência insulínica (como obesidade e alguns fármacos) e/ou a presença de disfunção pancreática pré-gestacional, com redução da capacidade secretora basal, podem favorecer o desequilíbrio metabólico, manifestando-se com a hiperglicemia leve característica do DMG. A hiperglicemia associada ao DMG não atinge parâmetros para o diagnóstico de diabetes franco. Esse quadro de hiperglicemia leve é transitório e se resolve com a expulsão da placenta durante o parto²⁷. No entanto, mulheres que apresentaram DMG têm um risco de até 70% de desenvolver DM2, especialmente nos primeiros anos após o parto, frequentemente se manifestando antes dos 40 anos^{27,29,30}.

A relação entre DMG e o desenvolvimento futuro de DM2 é conhecida há mais de 50 anos e, nesse mesmo sentido, pesquisas recentes têm demonstrado uma associação entre DCV e o antecedente de DMG, mesmo em mulheres que não desenvolveram DM2 ao longo dos anos após o parto^{31,32}.

O DMG tem sido apontado como um potencial marcador independente de aterosclerose precoce, conforme demonstrado em estudo que avaliou a espessura da camada médio-intimal da carótida comum em mulheres que não desenvolveram, posteriormente, DM2 nem síndrome metabólica (SM)³¹. Uma análise retrospectiva de dados de uma coorte com 89.479 mulheres mostrou uma associação entre DMG e o desenvolvimento futuro de DCV (HR 1,43; IC 95% 1,12–1,81)³².

Além disso, a chance de desenvolver síndrome metabólica — um importante fator de risco cardiovascular — após um histórico de DMG aumenta consideravelmente, tanto a curto (1 a 3 meses após o parto) quanto a médio prazo (1 ano após o parto)³⁰. Esses dados são corroborados por uma revisão sistemática com dados de 5.390.591 mulheres, na qual aquelas com histórico de DMG apresentaram

o dobro do risco de eventos cardiovasculares futuros em comparação com controles saudáveis (RR 1,98; IC 95% 1,57–2,50)²⁹.

Aspectos fisiopatológicos atuais indicam que o DMG se apresenta como um estado inflamatório subclínico crônico, caracterizado por produção anormal de citocinas, mediadores inflamatórios, hipoadiponectinemia e disfunção vascular precoce. Essas evidências contemplam importantes indicadores de doença aterosclerótica³³.

Os escores e calculadoras para estratificação de risco cardiovascular mais utilizados na população geral (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score*, *Joint British Societies for the Prevention of Cardiovascular Disease Score*, *Framingham 30-Year Risk Score–Cardiovascular Disease*) são inadequados para aplicação em mulheres nos primeiros anos após o parto³⁴. Nesse contexto, considerando que gestantes com DMG estão sob risco elevado de DM2, SM e DCV, a mensuração de biomarcadores como a cTn pode ser considerada uma estratégia viável para avaliação precoce de risco²⁶.

2 OBJETIVO

Avaliar a liberação da troponina T ultrasensível a partir do segundo trimestre gestacional até o puerpério em mulheres com e sem diabetes mellitus gestacional.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico observacional, longitudinal e comparativo, realizado com gestantes referenciadas ao Ambulatório de Gestação de Alto Risco e Medicina Fetal do Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul, que atende a população do sistema público de saúde da 5ª Coordenadoria Regional de Saúde do Rio Grande do Sul. A população do estudo foi composta por gestantes com e sem diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG), que foram rastreadas de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde³⁵ e incluídas consecutivamente após atenderem aos critérios de elegibilidade.

Os critérios de exclusão utilizados para a seleção da população foram os seguintes:

- Idade < 18 anos ou > 40 anos
- Diagnóstico prévio de DM1 ou DM2, ou diagnóstico realizado na gestação atual
- Histórico de doenças cardiovasculares, incluindo doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou aterosclerose manifesta
- Doença renal crônica, definida como taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²
- Alterações da função hepática, caracterizadas por elevações da alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) até três vezes acima do limite superior da normalidade
- Gravidez gemelar
- Malformações congênitas fetais confirmadas por ecografias obstétricas de rotina
- Incapacidade física ou mental que limite a compreensão e/ou execução do protocolo
- Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido

As gestantes foram classificadas em dois grupos comparativos: Grupo DMG, composto por gestantes com diagnóstico de DMG, e o Grupo Controle, que incluiu gestantes sem hiperglicemia.

Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foram coletados em três tempos (T):

- **T0:** no momento da inclusão, entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação
- **T1:** pré-parto, considerado a partir da 34^a semana gestacional

- **T2:** pós-parto, entre o 3º e o 6º mês após o parto

Todas as gestantes foram acompanhadas pela equipe de saúde responsável pelo seguimento do pré-natal, sem interferência dos pesquisadores.

As análises laboratoriais foram realizadas no laboratório do Hospital Geral, da Universidade de Caxias do Sul, RS.

A troponina T ultrasensível foi quantificada por meio do método de eletroquimioluminescência, utilizando o “kit” Elecsys® Troponin T hs da Roche Diagnóstica, no analisador modular Cobas® do mesmo fabricante. O limite de detecção no soro é de 0,003 ng/mL, enquanto o valor de referência é inferior a 0,014 ng/mL.

As variáveis Troponina T ultrasensível (TnT-us), pressão arterial, hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia e insulinemia em jejum, cálculo do índice de Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), colesterol total (CT), high-density lipoprotein colesterol (cHDL), low-density lipoprotein colesterol (cLDL) e triglicerídeos (TG) foram obtidos nos três tempos (T0, T1 e T2).

Dados epidemiológicos, índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, índice de proteína/creatinina (IPC) em amostra de urina, ALT e AST foram obtidos no T0.

3.1 Análise estatística e tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi fundamentado em estudo com adultos diabéticos, que evidenciou uma diferença média de 0,004 ng/mL e um desvio padrão de 0,007 ng/mL nos níveis de troponina entre os grupos com e sem diabetes³⁶. Com base nesses dados, o cálculo amostral indicou a necessidade de 32 participantes em cada grupo, considerando uma probabilidade de erro tipo beta de 0,1 e um nível de significância (alfa) de 0,05.

A análise estatística incluiu comparações entre os grupos utilizando o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado de Person para variáveis categóricas, sendo o valor de p considerado significativo quando inferior a 0,05.

Foi realizada uma modelagem estatística por meio de regressão quantílica para dados longitudinais, utilizando o pacote LQMM (*Linear Quantile Mixed Models*) da linguagem R versão 4.5.0. A base de dados consistiu em observações seriadas de

TnT-us (mg/dL) coletadas em diferentes tempos, sendo cada paciente identificado pela variável “número”. A variável de exposição de interesse foi a presença de DMG. As observações foram organizadas em formato longitudinal, com múltiplas linhas por paciente, correspondendo a diferentes tempos de coleta. A análise foi conduzida com o uso do pacote lqmm, que permite o ajuste de modelos lineares quantílicos mistos com interceptos aleatórios. Três quantis foram analisados: $\tau = 0,05$ (baixo percentil), $\tau = 0,50$ (mediana) e $\tau = 0,95$ (alto percentil). Foram avaliados os efeitos das covariáveis HbA1c, HOMA-IR e IMC pré-gestcional sobre os níveis mais baixos, medianos e mais elevados da TnT-us. A variável aleatória foi modelada como função do tempo de coleta (T) com agrupamento por número identificador da paciente (número).

3.2 Aspectos éticos

As gestantes foram convidadas a participar voluntariamente do estudo, receberam informações detalhadas sobre os objetivos da pesquisa, bem como os potenciais riscos e benefícios envolvidos.

A inclusão das participantes ocorreu somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Conselho Científico e Editorial do Hospital Geral de Caxias do Sul, conforme parecer emitido em 25 de maio de 2020, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul sob o número de parecer 4.326.719.

4 RESULTADOS

No período do recrutamento de julho de 2021 a dezembro de 2023 foram selecionadas 115 gestantes que atendiam os critérios de elegibilidade. Destas, 18 se recusaram ou não retornaram para seguimento, resultando em 97 gestantes incluídas.

A Figura 1 mostra o fluxograma da população do estudo.

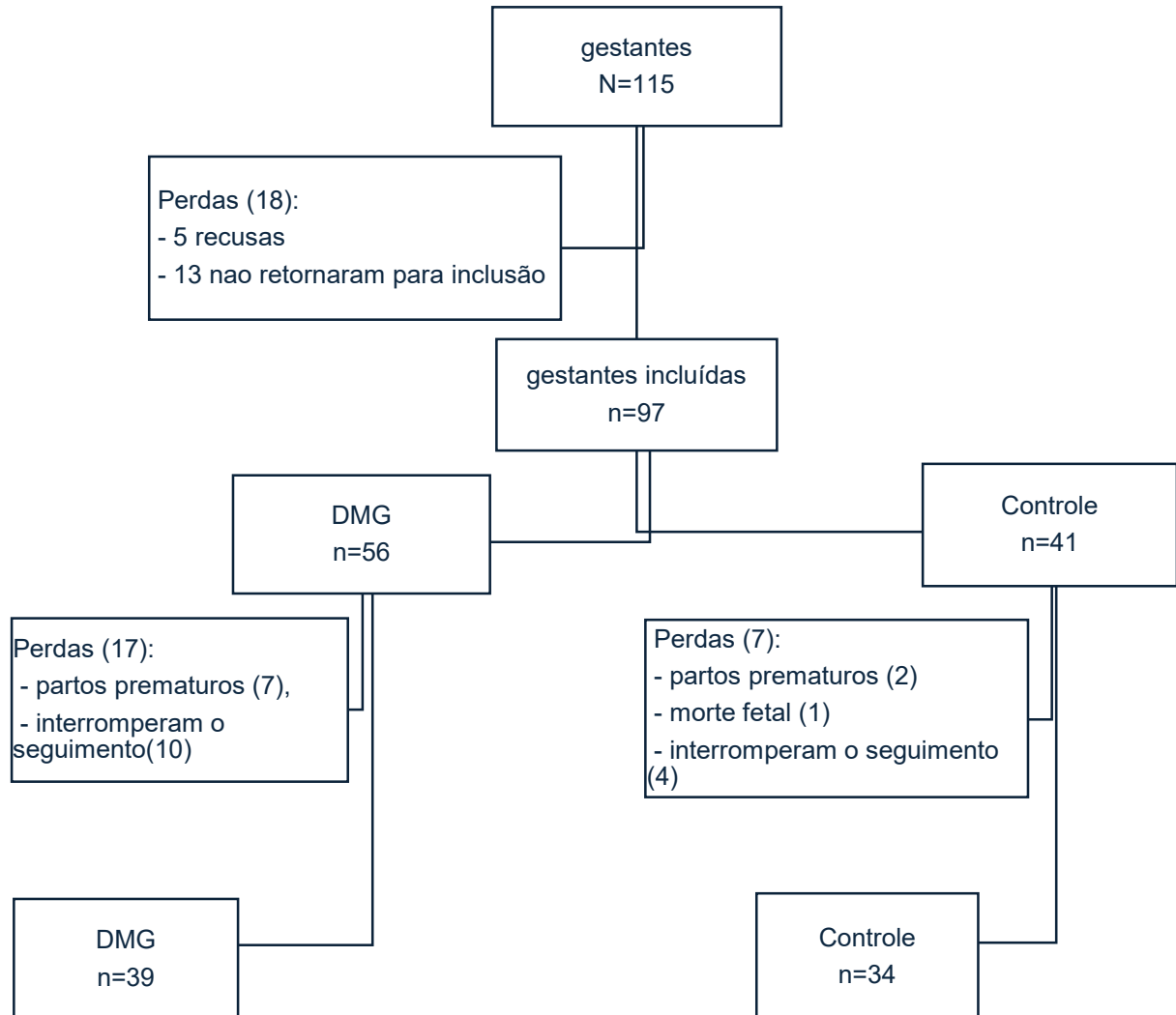


Figura 1. Fluxograma das pacientes incluídas no estudo

As gestantes foram classificadas em dois grupos comparativos: Grupo DMG (GDMG), composto por gestantes com diagnóstico de DMG, e o grupo controle (GC), sem hiperglicemia na gestação. Cinquenta e seis participantes foram alocadas no GDMG e 41 no GC. De um total de 97 mulheres incluídas, 73 finalizaram a pesquisa. Ocorreram 17 perdas no GDMG (7 por partos prematuros e 10 por perda de

seguimento) e sete no GC (1 morte fetal, 2 partos prematuros e 4 perdas de seguimento).

Os tempos de coleta — T0, T1 e T2 — ocorreram, em média, na 26^a semana gestacional (desvio padrão [DP] $\pm 8,81$ dias), 35^a semana gestacional (DP $\pm 8,14$ dias) e no 4^o mês pós-parto (DP $\pm 26,3$ dias), respectivamente. A Tabela 1 apresenta as características basais da população geral, do grupo DMG (n = 39) e GC (n = 34).

Tabela 1. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais basais da população do estudo

VARIÁVEIS	POPULAÇÃO N=73	CONTROLE n=34	DMG n=39	p
Idade (anos)	31 [25-34]	29 [25-37]	33 [25-37]	<0,01
Etnia				
branca, n, %	44 [60,3%]	19 [55,8%]	25 [64,1%]	0,49
outras, n, %	29 [39,7%]	15 [44,2%]	14 [35,9%]	
HAS, n, %	12 [16,4%]	2 [5,88%]	10 [25,6%]	<0,01
IMC pré-gestacional, kg/m ²	28,6 [19,4-37,8]	26,5 [19,1-33,9]	31,6 [21,5-41,7]	<0,01
IPC (mg/mg)	0,11 [0,04-0,17]	0,1 [0,04-0,16]	0,11 [0,05-0,18]	0,48
HbA1c (%)	4,9 [4,4-5,4]	4,8 [4,4-5,2]	5,0 [4,4-5,6]	0,01
HOMA-IR	2,70 [0,96-44,4]	2,43 [0,63-4,23]	2,74 [0,89-4,59]	0,84
CT (mg/dL)	210 [162-259]	217 [165-269]	208 [164-252]	0,58
TG (mg/dL)	190 [102-278]	221 [140-302]	180 [109-252]	0,04
cHDL (mg/dL)	61 [45-77]	59 [41-77]	65 [47-83]	0,3
cLDL (mg/dL)	107 [57-157]	111 [52-170]	106 [70-142]	0,97

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; IPC: índice proteína/creatinina em amostra de urina; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: *índice de homeostatic model assessment*; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; cHDL: lipoproteína de alta densidade; cLDL: lipoproteína de baixa densidade.

A mediana de idade mostrou diferença estatística na comparação entre GC e GDMG (29 vs. 33, respectivamente, $p < 0,01$). A etnia branca predominou na população (60,3%) e mostrou distribuição equilibrada entre os grupos ($p = 0,49$). A prevalência de HAS foi significativamente maior no GDMG (25,6%) em comparação ao GC (5,88%), com $p < 0,01$. O IMC pré-gestacional mediano foi significativamente maior no GDMG comparado ao GC (31,6 vs. 26,5, respectivamente $< 0,01$), assim como a HbA1c (5,0% vs 4,8%, respectivamente = 0,01). O TG mostrou mediana ligeiramente maior no GC (221) comparado ao GDMG (180), com $p = 0,04$.

O IPC ($p=0,48$), CT ($p=0,58$), cHDL ($p=0,3$) e cLDL ($p=0,97$) não mostraram diferenças significativas entre os grupos em T0.

4.1 Análise do modelo para o quantil inferior da troponina T ($\tau = 0,05$)

A Tabela 2 apresenta os coeficientes estimados, erros-padrão, intervalos de confiança e valores de p para o quantil inferior da distribuição da TnT-us.

Tabela 2. Resultados da regressão quantílica mista para $\tau = 0,05$ (quantil inferior da troponina T)

Variável	Coefficiente β	Erro-Padrão	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	Valor de p
Intercepto	-0,005666	0,003485	-0,012669	0,0013	0,110
Tempo (dias)	-9,37e-06	0,000005	-1,89e-05	0,0000	0,053
DMG	0,000313	0,000459	-0,000608	0,0012	0,498
HbA1C	0,001422	0,000857	-0,000299	0,0031	0,103
HOMA-IR	1,41e-05	0,000109	-0,000205	0,0002	0,898
IMC	7,24e-06	0,000041	-0,000075	0,0001	0,861

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: *índice de homeostatic model assessment*; IMC: índice de massa corporal.

Os resultados indicam que o tempo (T) mostrou uma associação marginalmente significativa com os níveis mais baixos de TnT-us ($\beta = -9,37 \times 10^{-6}$; $p = 0,0537$), sugerindo uma leve tendência à redução dos valores mínimos de TnT-us conforme o progresso dos períodos de gestação (T0, T1) e no puerpério (T2). Nenhuma das outras variáveis analisadas - DMG, HbA1C, HOMA-IR, IMC - apresentou significância estatística nesse quantil, embora a HbA1c tenha mostrado uma tendência positiva discreta ($\beta = 0,00142$; $p = 0,103$) ao longo dos períodos. Além disso, a análise não revelou diferenças estatisticamente significativas no comportamento da TnT-us entre os grupos GC e GDMG ($\beta = 0,000313$; $p = 0,498$).

4.2 Análise do modelo para o quantil mediano da troponina T ($\tau = 0,5$)

A Tabela 3 apresenta os coeficientes estimados, erros-padrão, intervalos de confiança e valores de p para o quantil mediano da distribuição de TnT-us ($\tau = 0,5$).

Tabela 3. Resultados da regressão quantílica mista para $\tau = 0,5$ (mediana da troponina T)

Variável	Coeficiente β	Erro-Padrão	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	Valor de p
Intercepto	-0,005665	0,003485	-0,012668	0,0013	0,111
Tempo (dias)	1,63e-06	0,000003	-4,18e-06	0,0000	0,575
DMG	0,000315	0,000459	-0,000606	0,0012	0,495
HbA1C	0,001429	0,000857	-0,000293	0,0032	0,102
HOMA-IR	1,76e-05	0,000109	-0,000202	0,0002	0,873
IMC	5,11e-05	0,000038	-2,56e-05	0,0001	0,187

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: *índice de homeostatic model assessment*; IMC: índice de massa corporal.

Nenhuma das variáveis analisadas — T, DMG, HbA1C, HOMA-IR e IMC — demonstrou significância estatística, embora tenham sido observadas tendências similares às registradas no quantil 0,05. Apesar de resultado não significativo, a variável T indicou uma associação positiva com os valores de TnT-us ($\beta = 1,63 \times 10^{-6}$; $p = 0,575$). Adicionalmente, os valores medianos da TnT-us permaneceram estáveis entre os GDMG e GC ($\beta = 0,000315$; $p = 0,495$). Já a HbA1c revelou uma tendência de aumento ($\beta = 0,00143$; $p = 0,102$), sugerindo uma possível contribuição para o incremento gradual dos níveis de TnT-us em intervalos intermediários.

4.3 Análise do modelo para o quantil superior da troponina T ($\tau = 0,95$)

A Tabela 4 apresenta os coeficientes estimados, erros-padrão, intervalos de confiança e valores de p para o quantil superior da distribuição de TnT-us ($\tau = 0,95$).

Tabela 4. Resultados da regressão quantílica mista para $\tau = 0,95$ (quantil superior da troponina T)

Variável	Coeficiente β	Erro-Padrão	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	Valor de p
Intercepto	-0,005665	0,003485	-0,012668	0,0013	0,111
Tempo (dias)	1,69e-05	0,000004	9,64e-06	0,0000	0,00002
DMG	0,000315	0,000459	-0,000607	0,0012	0,495

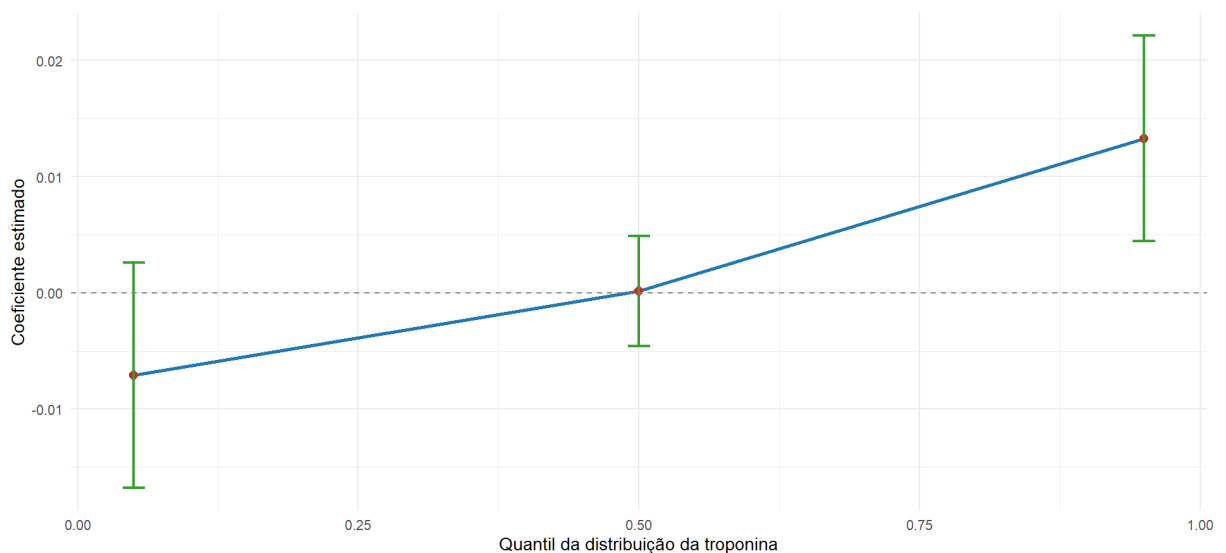
HbA1C	0,001429	0,000857	-0,000293	0,0032	0,102
HOMA-IR	1,79e-05	0,000110	-0,000203	0,0002	0,872
IMC	5,32e-05	0,000039	-2,56e-05	0,0001	0,181

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: *índice de homeostatic model assessment*; IMC: índice de massa corporal.

A variável T apresentou associação estatisticamente significativa com os níveis mais elevados de TnT-us ($\beta = 1,69 \times 10^{-5}$; $p = 0,00002$). As demais variáveis — DMG, HbA1C, HOMA-IR e IMC — não mostraram significância estatística, embora a HbA1c tenha novamente evidenciado uma tendência positiva ($\beta = 0,00143$; $p = 0,102$), indicando consistência no padrão observado nos quantis inferiores.

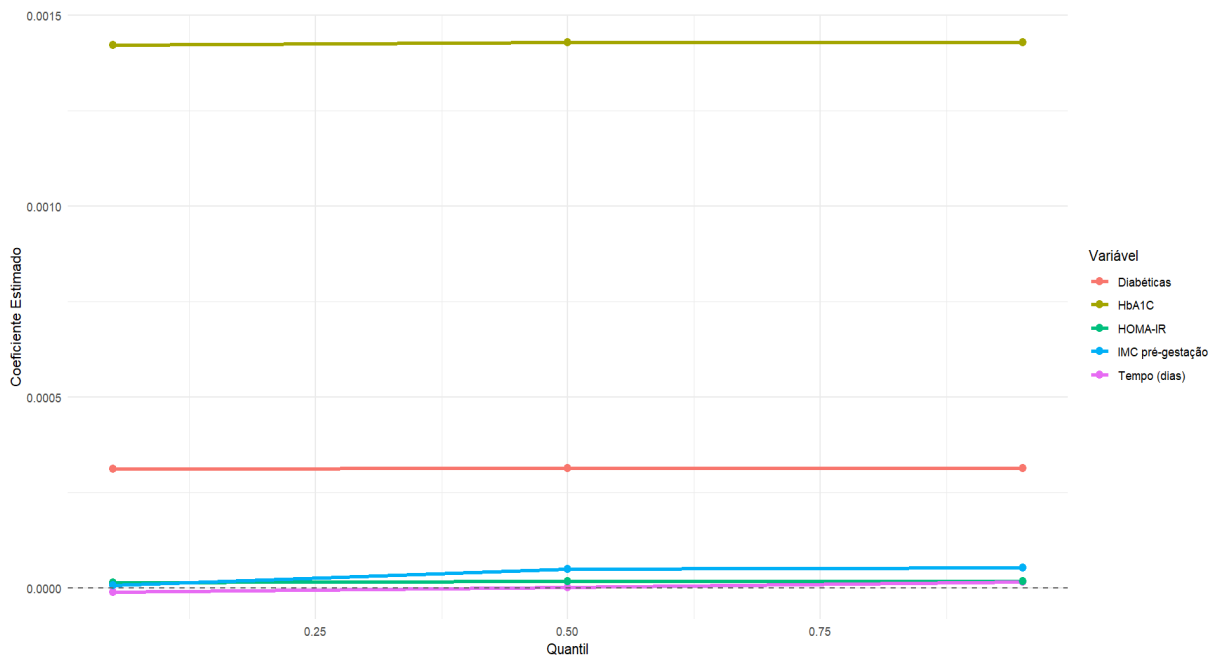
A Figura 2 ilustra em gráfico com barras de erro (IC 95%) a estimativa do efeito do Tempo, expresso em dias, sobre os níveis de TnT-us na população geral, avaliada por regressão quantílica linear mista (LQMM) nos quantis 0,05, 0,5 e 0,95 da distribuição da troponina. Nos quantis extremos, especialmente no superior (0,95), a variável T apresenta um efeito positivo e estatisticamente significativo, refletido pelo coeficiente elevado ($\beta = 0,0133$) e pelo intervalo de confiança que não cruza a linha de nulidade. Em contraste, nos quantis inferior (0,05) e mediano (0,5), os coeficientes estimados são próximos de zero, com intervalos de confiança amplos que abrangem valores negativos e positivos, indicando ausência de associação robusta nesses níveis.

Figura 2. Efeito do tempo na troponina T ultrasensível. Intervalos de confiança de 95% por quantil, utilizando o modelo LQMM ajustado com a variável aleatória tempo.



A Figura 3 mostra em gráfico o efeito das variáveis sobre a TnT-us por quantil. As variáveis presença de DMG, HbA1c, HOMA-IR, IMC pré-gestacional e T, nos três quantis de distribuição da TnT-us mostraram diferenças sutis ao longo da distribuição. A HbA1C mostrou um coeficiente positivo consistente em todos os quantis, sugerindo uma relação linear estável com os níveis de TnT-us, independentemente do ponto da distribuição avaliado. No entanto, os valores permaneceram próximos e constantes, indicando baixa variabilidade do efeito. O tempo apresentou comportamento ascendente nos quantis superiores, sugerindo maior influência nos níveis mais altos de TnT-us, embora o coeficiente ainda se mantenha pequeno. Por outro lado, as variáveis GDMG, HOMA-IR e IMC pré-gestacional mantiveram coeficientes positivos baixos e praticamente constantes ao longo dos quantis, sugerindo um efeito homogêneo e provavelmente não significativo.

Figura 3. Efeito das variáveis sobre a troponina T ultrasensível por quantil

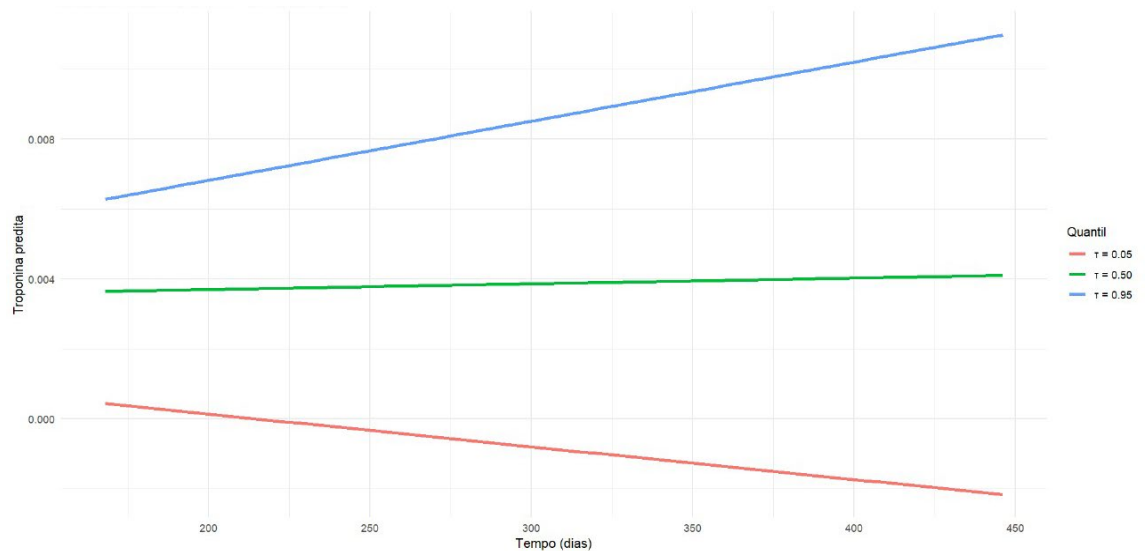


A Figura 4 representa graficamente a análise de um modelo de regressão quantílica linear mista (LQMM) ajustado para três quantis de distribuição. Foi realizada uma predição dos níveis de TnT-us em gestantes com e sem DMG ao longo dos tempos analisados (T0, T1, T2). A análise longitudinal mostrou comportamento divergente da TnT-us nos quantis extremos, com redução ainda maior nos níveis

basais mais baixos (quantil inferior) e aumento nos níveis basais mais elevados (quantil superior) de troponina.

Figura 4. Evolução suavizada da troponina T ultrasensível por tempo

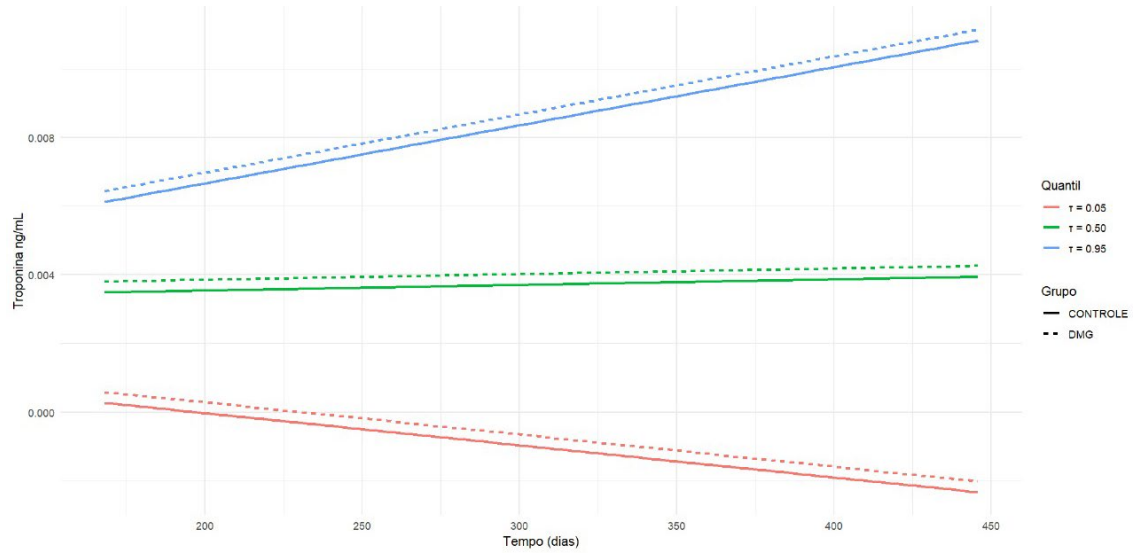
Modelo LQMM ajustado com LOESS para quantis 0,05; 0,5; 0,95.



O gráfico da Figura 5 mostra a evolução predita dos níveis de TnT-us nos GDMG e GC ao longo dos tempos, para os quantis 0,05, 0,5 e 0,95 do modelo LQMM, complementado por curvas de suavização LOESS e com intervalos de confiança de 95%. No GDMG, os níveis preditos de TnT-us tendem a ser discretamente mais elevados em todos os quantis, com maior divergência visível no quantil superior (0,95). As curvas LOESS, paralelas às predições do modelo, reforçam a robustez da tendência observada, especialmente a partir do 2º trimestre gestacional (183 dias), quando há maior elevação da troponina no GDMG. Nos quantis inferiores (0,05), os valores mantêm-se baixos e relativamente constantes, com sobreposição entre os grupos.

Figura 5. Troponina predita por tempo.

Modelos para quantis 0,05, 0,5 e 0,95.



5 REFERÊNCIAS

1. Mingels AM, Mills NL, Müller C, Jaffe AS, Giannitsis E, Daniels LB, et al. Cardiac troponin T and I: back to basics. *Eur Heart J*. 2023;12:631–632.
2. Martins CS. Troponina: estrutura, fisiopatologia e importância clínica para além da isquemia miocárdica. *ArquiMed*. 2023;23(6):221-240.
3. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J*. 1995;9:755–767.
4. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:423-449.
5. Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in cardiovascular disease prevention: updates and future direction. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(3):12.
6. Collinson PO, Garrison L, Christenson RH. Cardiac biomarkers - a short biography. *Clin Biochem*. 2015;48:197–200.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173–2195.
8. Lippi G, Sanchis-Gomar F. “Ultra-sensitive” cardiac troponins: requirements for effective implementations in clinical practice. *Biochem Med*. 2018;28(3):030501.
9. Leite L, Matos P, Leon-Justel A, Espírito-Santo C, Rodríguez-Padial L, Rodrigues F, et al. High sensitivity troponins: a potential biomarkers os cardiovascular risk for primary prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:898415.
10. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503–2512.
11. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2011;58(1):54–61.
12. Marjot J, Kaier TE, Martin ED, Reji SS, Copeland O, Iqbal M, et al. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium. *Clin Chem*. 2017;63(5):990–996.
13. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs A, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population. *Circulation*. 2019;139(24):2754–2764.

14. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):558–568.
15. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol* 2016;221:609–621.
16. Everett BM, Cook NR, Magnone MC, Bobadilla M, Kim E, Rifai N, et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;123(24):2811–2818.
17. Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Coresh J, Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *JACC*. 2012;59(5):484–489.
18. Whelton SP, McEvoy JW, Lazo M, Coresh J, Ballantyne CM, Selvin E. High-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) as a predictor of incident diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes care*. 2017;40(2):261–269.
19. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014;130(16):1374–1382.
20. Gori M, Gupta DK, Claggett B, Selvin E, Folsom AR, Matsushita K, et al. Natriuretic peptide and high-sensitivity troponin for cardiovascular risk prediction in diabetes: the ARIC study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):677–685.
21. Bellia C, Lombardo M, Della-Morte D. Use of troponin as a predictor for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2020;507:54–61.
22. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, Mitsiopoulos G, Barlampa D, Drosos A, et al. Assessing cardiovascular risk in patients with diabetes: an update. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(4):266–274.
23. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113(14):1708–1718.
24. Mrkaic A, Rosenn B, Stojanovic I, Tivari S. Troponins, heat shock proteins and glycogen phosphorylase BB in umbilical cord blood of complicated pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2978–2984.
25. Mert MK, Satar M, Özbarlas N, Yaman A, Özgünen FT, Asker HS, et al. Troponin T and NT ProBNP levels in gestational, type 1 and type 2 diabetic mothers and macrosomic infants. *Pediatr Cardiol*. 2015;37(1):76–83.

26. Jacobsen DP, Røysland R, Strand H, Moe K, Sugulle M, Omland T, et al. Cardiovascular biomarkers in pregnancy with diabetes and associations to glucose control. *Acta Diabetol.* 2022;59(9):1229–36.
27. Magliano DJ, Boyko EJ. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
28. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, et al. *IDF Diabetes Atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by IADSPG criteria.* *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;183(109050):109050.
29. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2019;62(6):905–914.
30. Sodhi NK, Nelson AL. Prevalence of glucose intolerance and metabolic syndrome within one year following delivery of a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Contracept Reprod Med.* 2018;3(1):9.
31. Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, et al. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the CARDIA study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000490.
32. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA.* 2017;177(12):1735-1742.
33. Bassily E, Bell C, Verma S, Patel N, Patel A. Significance of obstetrical history with future cardiovascular disease risk. *Am J Med.* 2019;132(5):567–571.
34. Moe K, Sugulle M, Dechend R, Staff AC. Risk prediction of maternal cardiovascular disease one year after hypertensive pregnancy complications or gestational diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(12):1273–1283.
35. Organização Pan-Americana da Saúde. *Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil.* Brasília: OPAS; 2016. [citado em 2025 Jul 21]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34278>
36. Segre CAW, Hueb W, Garcia RMR, Rezende PC, Favarato D, Strunz CMC, et al. Troponin in diabetic patients with and without chronic coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:94.

37. Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Hiroyuki Iwano, et al. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. *Open Heart*. 2018;5(2):e000850.

6 ARTIGO

Troponin T in women with and without gestational diabetes mellitus: A longitudinal study

Ekaterina Stanislavovna Tairova^{1†*}, Paulo Cury Rezende^{2&}, Jose Mauro Madi^{3&}, Sonia Regina Cabral Madi^{3&}, Luciano da Silva Selistre^{4&}, Whady Armindo Hueb^{2&}, Rosa Maria Rahmi^{5†}

¹Master Degree Student in Health Sciences, Caxias do Sul University, Caxias do Sul, RS, Brazil

²Department of Atherosclerosis, Heart Institute of the University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil

³Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Caxias do Sul, Caxias do Sul University, Caxias do Sul, RS, Brazil

⁴Department of Nephrology, General Hospital of Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brazil

⁵Department of Endocrinology, General Hospital of Caxias do Sul, Caxias do Sul University, Caxias do Sul, RS, Brazil, Department of Atherosclerosis, Heart Institute of the University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil

* Corresponding author

Email: tairovak@gmail.com (Tairova E.S.)

†These authors contributed equally to this work.

&These authors also contributed equally to this work.

Abstract

High-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT) is a well-established biomarker of myocardial injury. While hyperglycemia is associated with subclinical myocardial stress, little is known about hs-TnT dynamics during pregnancy, particularly in women with gestational diabetes mellitus (GDM). We investigated the longitudinal concentration changes in hs-TnT levels in pregnant women with and without GDM. In this prospective observational cohort study, we included 97 pregnant women (56 with GDM and 41 controls) recruited between July 2021 and December 2023. Hs-TnT levels, glycemic and lipid profiles, and clinical parameters were measured at three timepoints: T0 (24–28 gestational weeks), T1 (≥ 34 weeks), and T2 (3–6 months postpartum). Hs-TnT levels were detected by an electrochemiluminescence immunoassay. Data was analyzed with longitudinal quantile mixed models at the 0.05, 0.50, and 0.95 quantiles. Of the 97 participants, 73 completed follow-up. Hs-TnT levels increased significantly over time in women with higher baseline hs-TnT (upper quantile) during pregnancy and postpartum ($\tau = 0.95$; $\beta = 1.69 \times 10^{-5}$; $p = 0.00002$). No statistically significant differences in hs-TnT levels were observed between the GDM and control groups. Glycated hemoglobin showed a consistent, although non-significant, positive association with hs-TnT across all quantiles. In patients with high baseline troponin concentrations, hs-TnT levels rise throughout gestation and persist postpartum, regardless of GDM diagnosis. The absence of group differences may reflect effective glycemic control in the GDM cohort. These findings highlight the potential role of hs-TnT as a biomarker of early cardiac damage in pregnancy.

Introduction

Cardiac troponins (cTn) are proteins specific to myocardial cells, released into the bloodstream as a result of myocardial injury, whether acute or chronic [1-5]. High-sensitivity troponins (hs-Tns) are currently considered the gold-standard biomarkers for detecting myocardial injury [1,5,6]. Modern high-sensitivity immunoassays allow for the detection of very low cTn concentrations, enabling cTn measurements even in asymptomatic and apparently healthy individuals [7-9]. However, even slight elevations have been associated with increased cardiovascular risk and all-cause mortality [8-11].

cTn concentrations are higher in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients than in controls, suggesting a deleterious effect of hyperglycemia on the myocardium [12-14]. In the Women's Health Study cohort, detectable levels of cTn ($\geq 0.003 \mu\text{g/L}$) were associated with cardiovascular disease (CVD) and death in women with T2DM without known coronary artery disease [15]. Moreover, elevated hs-cTn levels have been observed in pregnant women with preeclampsia and diabetes [16,17]. Specifically, those with hyperglycemia (gestational diabetes mellitus [GDM], type 1 diabetes mellitus [T1DM], and T2DM), especially with poor glycemic control, have shown higher pre-delivery cTnT levels than controls [17].

Among hyperglycemic disorders during pregnancy, GDM is the most common metabolic complication, characterized by mild and transient hyperglycemia [18,19] that usually resolves postpartum with placental delivery. GDM is a well-established risk factor for the later development of T2DM, [20] and has been associated with increased CVD risk, independent of T2DM progression [18,21-24].

Given the limited data on cardiac biomarkers in pregnant populations and the increased GDM-associated cardiovascular risk, early identification of these cardiac biomarkers appears as a promising strategy. Therefore, in this study, we evaluated high-sensitivity troponin T (hs-TnT) release during pregnancy and postpartum in women with and without GDM.

Materials and methods

This prospective, observational, longitudinal, and comparative study was conducted with pregnant women referred to the High-Risk Pregnancy and Fetal Medicine Clinic at the General Hospital of the University of Caxias do Sul, Rio Grande

do Sul (RS), Brazil. The study was conducted between July 2021 and December 2023, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the hospital's Scientific and Editorial Board and the university's Research Ethics Committee (approval number: 4.326.719).

Women were screened for GDM according to the Brazilian Ministry of Health criteria. Pregnant women with and without GDM were consecutively included. Exclusion criteria were age < 18 or > 40 years, current or past diagnosis of T1DM or T2DM, history of CVD (including cerebrovascular disease, coronary artery disease, heart failure, or manifest atherosclerosis), chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²), liver dysfunction (alanine aminotransferase [ALT] and/or aspartate aminotransferase [AST] > three times the upper limit of normal), multiple pregnancy, fetal malformations, inability to understand or follow the protocol, or refusal to sign informed consent.

Initially, a total of 115 eligible women were selected; 18 declined participation or did not return for follow-up, resulting in 97 participants. Participants were classified into two groups: the GDM (GDMG; n = 56) and the control (CG; n = 41) groups. Clinical, epidemiological, and laboratory data were collected at three time points: T0 (24–28 weeks), T1 (\geq 34 weeks), and T2 (3–6 months postpartum).

All prenatal care was provided by a multidisciplinary clinical team, independent of the study investigators. Laboratory analyses were conducted in the hospital's laboratory. Hs-TnT levels were measured with an electrochemiluminescence assay (Elecys® Troponin T hs, Roche Diagnostics), with a detection limit of 0.003 ng/mL and a reference value < 0.014 ng/mL.

Hs-TnT, blood pressure, glycated hemoglobin (HbA1c), fasting glucose, insulin, HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride (TG) levels were measured at T0, T1, and T2. Epidemiological data, pre-pregnancy body mass index (BMI), urine protein/creatinine ratio (UPCR), ALT, and AST levels were collected at T0.

Statistical analyses and sample sizes were based on previous data showing a mean troponin difference of 0.004 ng/mL (standard deviation [SD] = 0.007 ng/mL) between adults with and without diabetes. A minimum of 32 participants per group was required (power = 90%, α = 0.05).

The Wilcoxon–Mann–Whitney U test was used for continuous variables, while Pearson's chi-square test was applied for categorical variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. A longitudinal quantile regression model (LQMM) was applied using R version 4.5.0, with random intercepts by patient ID and estimating quantiles $\tau = 0.05, 0.5, \text{ and } 0.95$. Covariates included HbA1c, HOMA-IR, and pre-pregnancy BMI.

Results

Of the 97 women included in the study, 73 completed follow-up (17 lost in the GDMG and seven in the CG). The mean timing of sample collection was as follows: T0 (26 weeks; SD \pm 8.81 days), T1 (35 weeks; SD \pm 8.14 days), and T2 (4 months postpartum; SD \pm 26.3 days).

The baseline characteristics of the population in the GDMG ($n = 39$) and in the CG ($n = 34$) are described in Table 1. The median age was significantly higher in the GDMG than in the CG (33 vs. 29 years, $p < 0.01$). White ethnicity was predominant (60.3%), with no group differences. The GDMG had a higher prevalence of hypertension (25.6% vs. 5.88%, $p < 0.01$), pre-pregnancy BMI (31.6 vs. 26.5, $p < 0.01$), and HbA1c levels (5.0% vs. 4.8%, $p = 0.01$). Interestingly, TG levels were higher in the CG (221 vs. 180, $p = 0.04$). No significant differences were found in UPCR, TC, HDL, or LDL levels.

Table 1. Baseline epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of the study population.

Variables	Population (n = 73)	CG (n = 34)	GDMG (n = 39)	p-value
Age (years)	31 [25–34]	29 [25–37]	33 [25–37]	< 0.01
Ethnicity				
White, n, %	44 [60.3%]	19 [55.8%]	25 [64.1%]	0.49
Others, n, %	29 [39.7%]	15 [44.2%]	14 [35.9%]	
Hypertension, n, %	12 [16.4%]	2 [5.88%]	10 [25.6%]	< 0.01
Pre-gestational BMI, (kg/m ²)	28.6 [19.4–37.8]	26.5 [19.1–33.9]	31.6 [21.5–41.7]	< 0.01
Urinary protein/creatinine index (mg/mg)	0.11 [0.04–0.17]	0.1 [0.04–0.16]	0.11 [0.05–0.18]	0.48

HbA1c (%)	4.9 [4.4–5.4]	4.8 [4.4–5.2]	5.0 [4.4–5.6]	0.01
HOMA-IR	2.70 [0.96–44.4]	2.43 [0.63–4.23]	2.74 [0.89–4.59]	0.84
Total cholesterol (mg/dL)	210 [162–259]	217 [165–269]	208 [164–252]	0.58
Triglycerides (mg/dL)	190 [102–278]	221 [140–302]	180 [109–252]	0.04
HDL-C (mg/dL)	61 [45–77]	59 [41–77]	65 [47–83]	0.30
LDL-C (mg/dL)	107 [57–157]	111 [52–170]	106 [70–142]	0.97

CG, control group; GDMG, gestational diabetes mellitus group; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. Data are medians, Interquartile ranges (IQR) and percentage. P-values were calculated using by Wilcoxon–Mann–Whitney U test and chi-square test.

Analysis of the model for the lower quantile of troponin T ($\tau = 0.05$)

Table 2 shows the estimated coefficients, standard errors, confidence intervals, and p-values for the lower quantile of the hs-TnT distribution. The results indicate that time exhibited a marginally significant association with the lowest hs-TnT levels ($\beta = -9.37 \times 10^{-6}$; $p = 0.0537$), suggesting a slight tendency for minimal hs-TnT values to decrease as gestational (T0, T1) and the postpartum (T2) periods progress. None of the other variables analyzed (GDM status, HbA1c, HOMA-IR, or pre-pregnancy BMI) reached statistical significance at this quantile. However, HbA1c showed a mild positive trend over time ($\beta = 0.00142$; $p = 0.103$). There were no statistically significant differences in hs-TnT behavior between the CG and GDMG ($\beta = 0.000313$; $p = 0.498$).

Table 2. Mixed quantile regression results for $\tau = 0.05$ (lower quantile of troponin T).

Variable	β coefficient	Standard error	95% CI lower bound	95% CI upper bound	p-value
Intercept	-0.005666	0.003485	-0.012669	0.0013	0.110
Time (days)	-9.37e-06	0.000005	-1.89e-05	0.0000	0.053
GDM	0.000313	0.000459	-0.000608	0.0012	0.498
HbA1c	0.001422	0.000857	-0.000299	0.0031	0.103
HOMA-IR	1.41e-05	0.000109	-0.000205	0.0002	0.898

BMI	7.24e-06	0.000041	-0.000075	0.0001	0.861
------------	----------	----------	-----------	--------	-------

BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; HbA1c, glycated hemoglobin; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance.

Analysis of the model for the median quantile of troponin T ($\tau = 0.5$)

Table 3 shows the estimated coefficients, standard errors, confidence intervals, and p-values for the median quantile of the hs-TnT distribution ($\tau = 0.5$). None of the variables (time, GDM status, HbA1c, HOMA-IR, or pre-pregnancy BMI) showed statistical significance, although similar trends to those observed at the 0.05 quantile were noted. Time showed a non-significant positive association with hs-TnT levels ($\beta = 1.63 \times 10^{-6}$; $p = 0.575$). Additionally, median hs-TnT levels remained stable between the GDMG and CG ($\beta = 0.000315$; $p = 0.495$). HbA1c again showed a trend toward increase ($\beta = 0.00143$; $p = 0.102$), suggesting a possible contribution to gradual hs-TnT level increments at intermediate ranges.

Table 3. Mixed quantile regression results for $\tau = 0.5$ (median quantile of troponin T).

Variable	β coefficient	Standard error	95% CI lower bound	95% CI upper bound	p-value
Intercept	-0.005665	0.003485	-0.012668	0.0013	0.111
Time (days)	1.63e-06	0.000003	-4.18e-06	0.0000	0.575
GDM	0.000315	0.000459	-0.000606	0.0012	0.495
HbA1c	0.001429	0.000857	-0.000293	0.0032	0.102
HOMA-IR	1.76e-05	0.000109	-0.000202	0.0002	0.873
BMI	5.11e-05	0.000038	-2.56e-05	0.0001	0.187

BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; HbA1c, glycated hemoglobin; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance.

Analysis of the model for the upper quantile of troponin T ($\tau = 0.95$)

Table 4 displays the estimated coefficients, standard errors, confidence intervals, and p-values for the upper quantile of the hs-TnT distribution ($\tau = 0.95$). Time was significantly associated with higher hs-TnT levels ($\beta = 1.69 \times 10^{-5}$; $p = 0.00002$).

Other variables, GDM status, HbA1c, HOMA-IR, and pre-pregnancy BMI, were not statistically significant. Nevertheless, HbA1c maintained a positive trend across this quantile ($\beta = 0.00143$; $p = 0.102$), consistent with patterns observed at lower quantiles.

Table 4. Mixed quantile regression results for $\tau = 0.95$ (upper quantile of troponin T).

Variable	β coefficient	Standard error	95% CI lower bound	95% CI upper bound	p-value
Intercept	-0.005665	0.003485	-0.012668	0.0013	0.111
Time (days)	1.69e-05	0.000004	9.64e-06	0.0000	0.00002
GDM	0.000315	0.000459	-0.000607	0.0012	0.495
HbA1c	0.001429	0.000857	-0.000293	0.0032	0.102
HOMA-IR	1.79e-05	0.000110	-0.000203	0.0002	0.872
BMI	5.32e-05	0.000039	-2.56e-05	0.0001	0.181

BMI, body mass index; CI, confidence interval; GDM, gestational diabetes mellitus; HbA1c, glycated hemoglobin; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance.

Fig 1 illustrates the estimated effect of time (in days) on hs-TnT levels in the overall population across the 0.05, 0.5, and 0.95 quantiles based on the LQMM model. At extreme quantiles, especially the upper quantile (0.95), time showed a statistically significant positive effect, reflected by a high coefficient ($\beta = 0.0133$) and confidence interval excluding zero. Conversely, the lower (0.05) and median (0.5) quantiles exhibited coefficients near zero, with wide confidence intervals spanning both negative and positive values, indicating no robust association at these levels.

Fig 1. Effect of time on high-sensitivity troponin T. Error bars represent 95% confidence intervals by quantile using the linear quantile mixed model (LQMM) adjusted with time as a random variable.

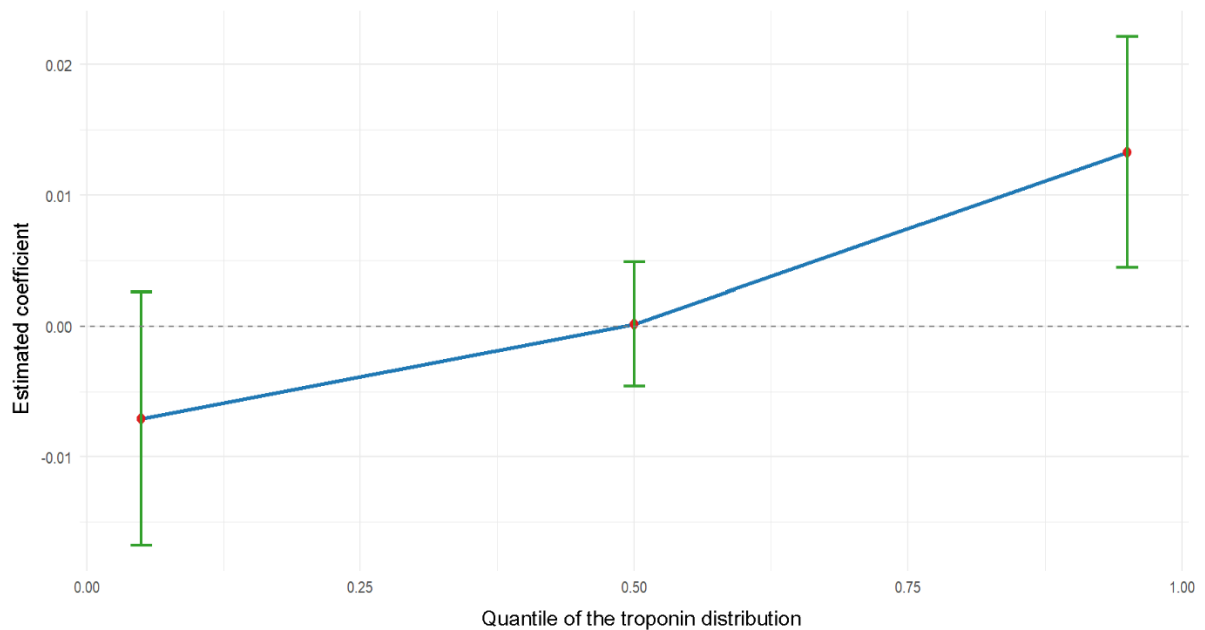


Fig 2 shows the effects of GDM status, HbA1c, HOMA-IR, pre-gestational BMI, and time across the three hs-TnT quantiles. Notably, HbA1c showed a consistent positive coefficient across all quantiles, suggesting a stable linear relationship with hs-TnT levels, regardless of the distribution point; however, the effect size remained small. Time exhibited an ascending trend in the upper quantiles, indicating a stronger influence at higher hs-TnT levels, albeit with small coefficients. GDM status, HOMA-IR, and pregestational BMI maintained low and nearly constant positive coefficients across all quantiles, suggesting a homogeneous and likely non-significant effect.

Fig 2. Effect of variables on troponin by quantile.

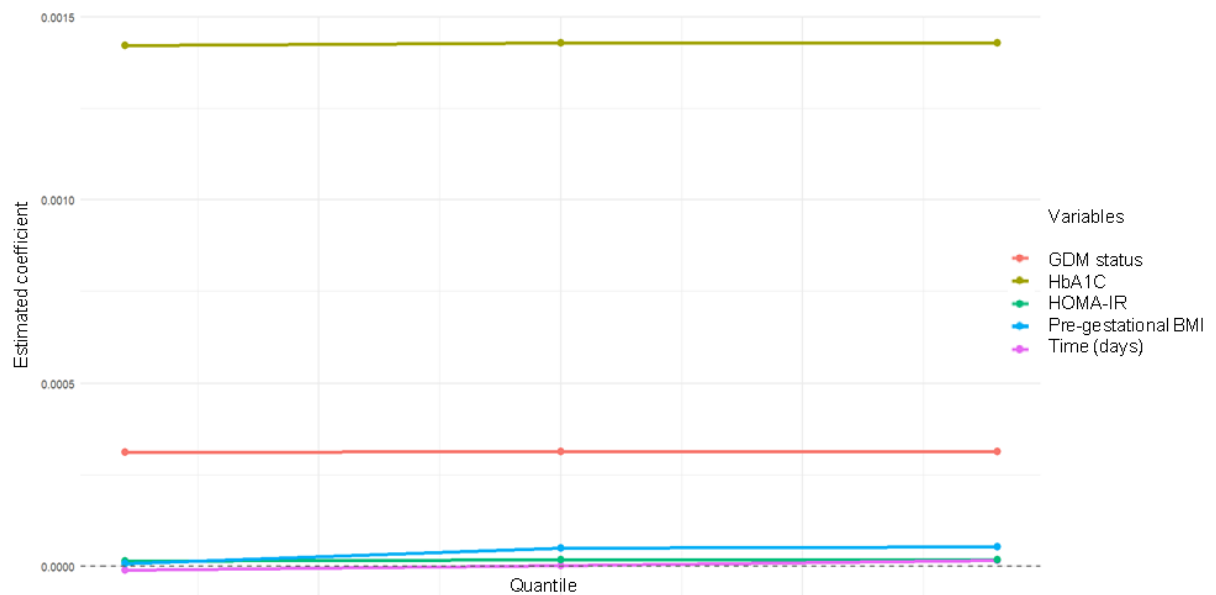
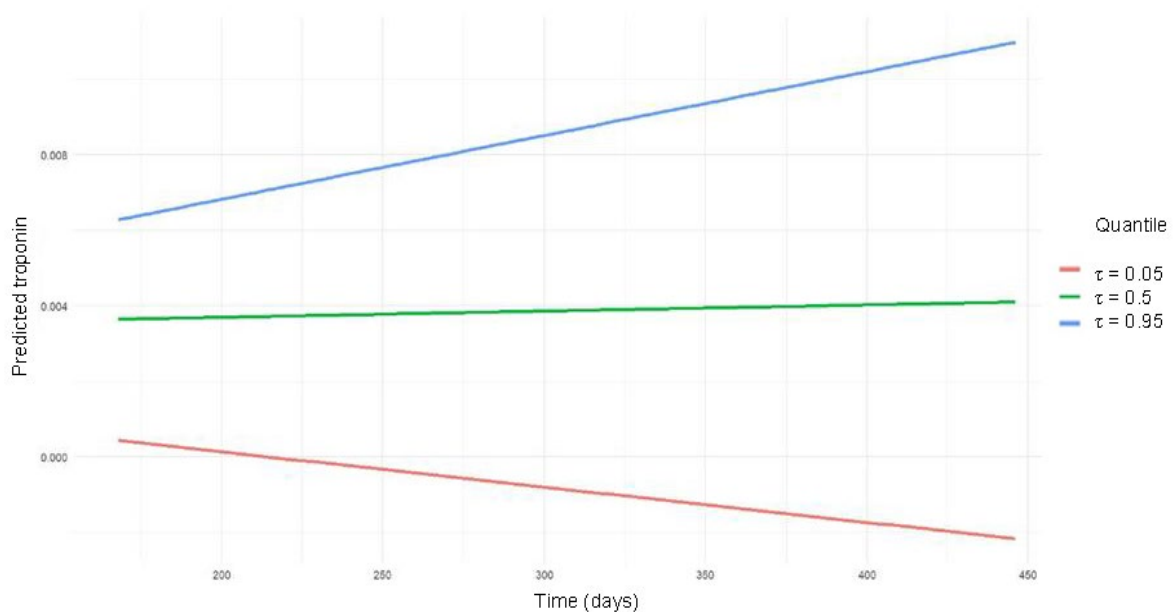


Fig 3 shows a graphical representation of the LQMM model results, adjusted with locally estimated scatterplot smoothing (LOESS) to the 0.05, 0.50, and 0.95 quantiles. The longitudinal analysis revealed divergent hs-TnT behavior at extreme quantiles, with lower baseline levels declining further (lower quantile) and higher baseline levels increasing (upper quantile) over time.

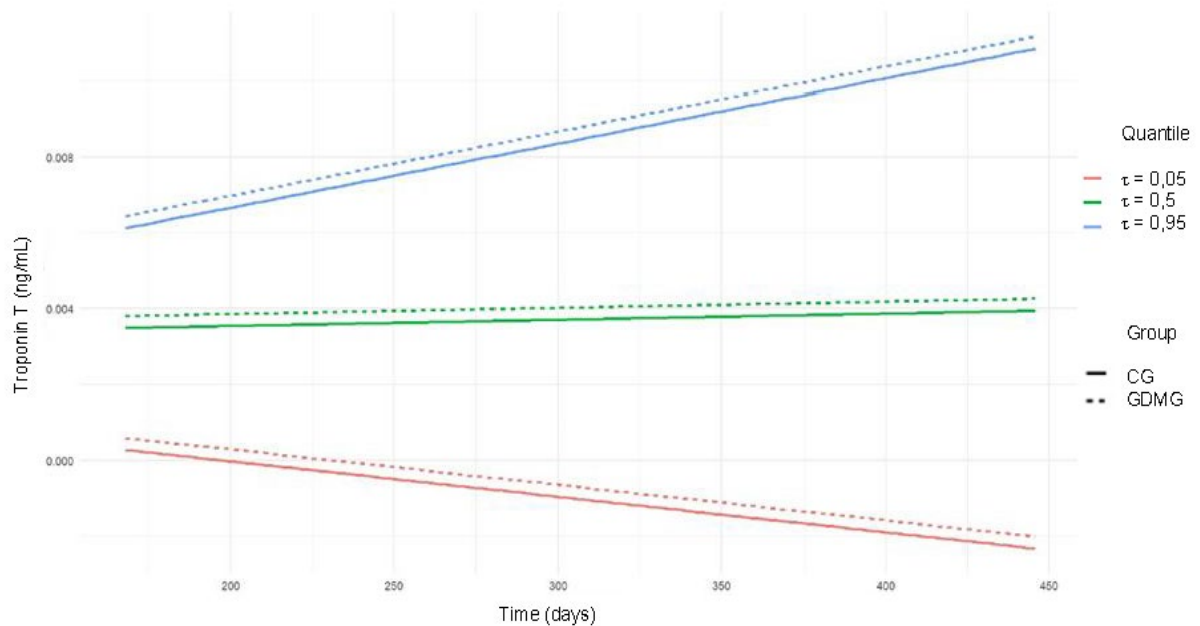
Fig 3. Smoothed evolution of hs-TnT over time.



LOESS-smoothed predictions from the LQMM models at quantiles of 0.05, 0.5, and 0.95 showed divergent longitudinal trends in hs-TnT levels during pregnancy and the postpartum period. LQMM, linear quantile mixed model; LOESS, locally estimated scatterplot smoothing; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T.

Fig 4 shows the predicted hs-TnT levels in the GDMG and CG over time for quantiles 0.05, 0.50, and 0.95 from the LQMM model, complemented with LOESS curves and 95% confidence intervals. The GDMG showed slightly higher predicted hs-TnT levels across all quantiles, with a greater divergence observed at the upper quantile (0.95). The LOESS curves, parallel to the model predictions, reinforced the robustness of the trend, especially from the second trimester onward (183 days) when troponin elevation in GDM becomes more pronounced. The lower quantiles (0.05) remained low and relatively stable, with overlapping trends between groups.

Fig 4. Predicted high-sensitivity cardiac troponin T by time.



Discussion

This study is among the first to report variations in hs-TnT levels from the second trimester through the postpartum period in women with and without GDM. Hs-Tns are considered gold-standard biomarkers for identifying myocardial injury ^[1,5,6], and thus serve as viable tools for the scientific documentation of this clinical condition. In this study, hs-TnT levels increased from the second trimester onward, extending into the

postpartum period (3–6 months). Currently, specific hs-TnT cutoff values for pregnancy have not been established; therefore, reference values from non-pregnant populations were used [25,26].

Previous studies on healthy pregnant women have reported associations between cardiac morphofunctional changes and biomarkers, including troponin I, throughout pregnancy up to 1 month postpartum [27]. Consistent with our results, troponin levels have been shown to increase during pregnancy. Smith et al. reported elevated TnT levels above the 99th percentile (> 14 ng/L) in 4.3% of healthy women immediately postpartum, without suggesting clinical associations [28]. Similarly, our findings showed elevated hs-TnT levels from the second trimester that notably persisted postpartum. The use of quantile regression in our study allowed us to identify hs-TnT heterogeneity over time, despite the modest sample size.

Our findings revealed a distinct pattern in hs-TnT behavior during follow-up; women with GDM and higher baseline hs-TnT levels exhibited increased hs-TnT release from pregnancy through the late postpartum period (3–6 months). Conversely, women with very low or undetectable baseline hs-TnT levels remained relatively stable postpartum, regardless of their GDM status. This pattern suggests the possibility of subclinical myocardial injury that may be associated with future cardiovascular risk. It also raises the hypothesis that pregnancy may trigger or exacerbate myocardial damage, with persistent effects postpartum. However, studies designed with the specific purpose of evaluating the long-term cardiovascular impact of troponin release during pregnancy are needed to validate these findings.

In our study, we compared pregnant women with and without GDM because few prior studies have addressed troponin release in hyperglycemia-complicated pregnancies. Jacobsen et al. (2022) investigated cardiovascular biomarkers and glycemic control in women with prepartum hyperglycemia and found higher circulating TnT levels in women with T1DM, T2DM, or GDM than those in healthy controls [17]. This was more evident in those with poor glycemic control. Additionally, prior studies have reported positive correlations between HbA1c and circulating troponin in patients with diabetes and subsequent cardiovascular events [25,29]. These findings emphasize the importance of strict glycemic control during pregnancy to reduce the circulating markers associated with CVD risk.

HbA1c, which was higher from the start in the GDMG, showed a consistent positive association with hs-TnT levels across quantiles; however, this association was not statistically significant, potentially reflecting a subclinical link between glycemic dysregulation and myocardial injury or endothelial dysfunction, warranting further investigation in larger cohorts.

Interestingly, our results did not show differences in troponin release between the GDMG and CG. It is important to note that women with GDM in this cohort were managed by a specialized multidisciplinary team with strict metabolic control, as reflected in the relatively low HbA1c values (5.0% in the GDMG vs. 4.8% in the CG), possibly attenuating troponin differences. Larger controlled trials are required to confirm these findings.

The application of LQMM enabled the evaluation of anthropometric and metabolic effects on hs-TnT levels. Despite the higher BMI prevalence in the GDMG, BMI did not correlate with hs-TnT at any quantile, potentially because of strict weight monitoring during pregnancy.

GDM has been linked to increased risk of early atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke [21,23,30-32]. Moreover, myocardial injury in women with GDM is predominantly subclinical [30], highlighting the relevance of early screening during pregnancy, a period when women are generally more health-conscious. Biomarker analysis, including troponin analysis, may offer a promising approach for the early detection of cardiovascular alterations. Given that pregnant women represent a predominantly young and vulnerable population, timely interventions to mitigate cardiovascular risks are critical.

Pregnancy studies are challenging. In this study, the relatively small sample size and absence of a T2DM comparison group limited our ability to fully evaluate the correlation between glycemic control and troponin levels. Nonetheless, our findings emphasize the need to expand research on cardiovascular damage biomarkers during pregnancy and their long-term implications.

Conclusion

This study revealed a gradual and consistent increase in hs-TnT levels during late pregnancy that persisted postpartum, independent of a GDM diagnosis. This finding was more evident in women with higher baseline troponin levels, suggesting an

increased risk of myocardial injury. Furthermore, GDM status was not associated with greater troponin release, possibly because of good glycemic control in the study population. Additional studies with larger populations are essential to corroborate these findings and clarify their impact on cardiovascular risk stratification in pregnant women.

References

1. Mingels AM, Mills NL, Müller C, Jaffe AS, Giannitsis E, Daniels LB, et al. Cardiac troponin T and I: back to basics. *Eur Heart J*. 2023;12:631–632.
2. Martins CS. Troponin: structure, pathophysiology and clinical relevance beyond myocardial ischemia. *ArquiMed*. 2023;23(6):221–240.
3. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J*. 1995;9:755–767.
4. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:423–449.
5. Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in cardiovascular disease prevention: updates and future direction. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(3):12.
6. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173–2195.
7. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Ultra-sensitive cardiac troponins: requirements for clinical implementation. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(3):030501.
8. Leite L, Matos P, Leon-Justel A, et al. High sensitivity troponins: a potential biomarker of cardiovascular risk for primary prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:898415.
9. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503–2512.
10. Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population. *Circulation*. 2019;139(24):2754–2764.
11. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):558–568.

12. Gori M, Gupta DK, Claggett B, et al. Natriuretic peptide and high-sensitivity troponin for cardiovascular risk prediction in diabetes: the ARIC study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):677–685.
13. Bellia C, Lombardo M, Della-Morte D. Use of troponin as a predictor for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2020;507:54–61.
14. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, et al. Assessing cardiovascular risk in patients with diabetes: an update. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(4):266–274.
15. Everett BM, Cook NR, Magnone MC, et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;123(24):2811–8
16. Mrkaic A, Rosenn B, Stojanovic I, et al. Troponins, heat shock proteins and glycogen phosphorylase BB in umbilical cord blood of complicated pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2978–2984.
17. Jacobsen DP, Røysland R, Strand H, et al. Cardiovascular biomarkers in pregnancy with diabetes and associations to glucose control. *Acta Diabetol*. 2022;59(9):1229–1236.
18. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. *Brussels*: International Diabetes Federation; 2021.
19. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by IADPSG criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;183:109050.
20. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2009 May;373(9677):1773–1779.
21. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62(6):905–914.
22. Sodhi NK, Nelson AL. Prevalence of glucose intolerance and metabolic syndrome within one year following delivery of a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Contracept Reprod Med*. 2018;3(1):9.

23. Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, et al. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the CARDIA study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000490.
24. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1735–1742.
25. Segre CAW, Hueb W, Garcia RMR, et al. Troponin in diabetic patients with and without chronic coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:94.
26. Sarma AA, Aggarwal NR, Briller JE, Davis M, Economy KE, Hameed AB, et al. The utilization and interpretation of cardiac biomarkers during pregnancy. *JACC Advances.* 2022 Aug 1;1(3):100064–4.
27. Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Hiroyuki Iwano, et al. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. *Open Heart.* 2018;5(2):e000850.
28. Smith R, C Silversides, Downey K, Newton G, Macarthur A. Assessing the incidence of peripartum subclinical myocardial ischemia using the troponin T assay: an observational pilot study. *International journal of obstetric anesthesia.* 2015;24(1):30–34.
29. Šimić S, Svaguša T, Prkačin I, Bulum T. Relationship between hemoglobin A1c and serum troponin in patients with diabetes and cardiovascular events. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2019;18(2):693–704.
30. Zhang Z, Zhang Y, Huang S, Li M, Li L, Qi L, et al. Influence of gestational diabetes mellitus on the cardiovascular system and its underlying mechanisms. *Frontiers in Endocrinology.* 2025;16.
31. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal.* 2009;181(6-7):371–376.
32. Li JW, He SY, Liu P, Luo L, Zhao L, Xiao YB. Association of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2014;14(1).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Apesar de os resultados não identificarem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos DMG e controle, a tendência de elevação da TnT-us nas participantes com DMG — associada aos níveis discretamente mais altos de HbA1c — levanta a hipótese de que o metabolismo glicêmico, ainda que levemente alterado, possa exercer influência sobre o miocárdio durante a gestação. O bom controle glicêmico observado nas participantes com DMG possivelmente contribuiu para a ausência de diferenças marcantes entre os grupos. Este trabalho reforça o potencial da TnT-us como marcador de risco cardiovascular precoce em mulheres, especialmente quando considerada em conjunto com outros parâmetros metabólicos. A dinâmica de liberação da troponina durante a gravidez, com tendência de manutenção no puerpério, aponta para possíveis repercussões de médio e longo prazo que ainda não estão plenamente elucidadas. Nesse cenário, a realização de novos estudos com amostras maiores, seguimento clínico a partir das primeiras semanas gestacionais e em longo prazo, análise de outros marcadores de doenças metabólicas e cardiovasculares são fundamentais para ampliar o conhecimento sobre a utilização desse biomarcador no rastreamento e estratificação de risco cardiovascular em mulheres em idade reprodutiva.