

## Comparing the protein of 2-hour and 24-hour urine samples in patients with suspected preeclampsia

E. Haj-Seyed-Javadi\*

S. Asefzadeh\*\*

A.s Lahouti-Eshkevari\*\*\*

\*Assistant Professor of Gynecology and Obstetrics, Department of Gynecology and Obstetrics, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*Professor of Qazvin Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University Of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*\*Resident of Gynecology and Obstetrics, Qazvin University Of Medical Sciences, Qazvin, Iran

### \*Abstract

**Background:** Determining the protein content of a 24-hour urine sample is the gold standard for diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy.

**Objective:** To determine whether the 2-hour urine protein value can be used as a substitute for the 24-hour urine protein value in patients with preeclampsia.

**Methods:** This was a cross sectional study performed on 60 inpatient women with suspected preeclampsia due to positive urinary test strip with minimum protein content of 1+ and  $BP \geq 140/90$  at Kosar Teaching Hospital in Qazvin (Iran) during autumn and winter 2008. Urine samples were collected within 24 hours in successive periods: The first 2-hour and the next 22-hours urine, in separate containers. The protein contents of 2-hour and 24-hour urine samples were calculated and the correlation between both groups was determined using Pearson's correlation. The cut off point for 2-hour urine protein was obtained with ROC curve.

**Findings:** Of 60 patients studied, 42 had proteinuria less than 0.3gr/24h and 18 with proteinuria higher than 0.3gr/24h. No patient with severe proteinuria ( $>2\text{gr}/24\text{h}$ ) was detected. There was a significant correlation between the 2-hour and 24-hour urine protein content in patients' samples. Pearson's correlation coefficient ( $r$ ) was 0.788 ( $p=0.000$ ). The cut off point for mild proteinuria was determined at 0.035gr/2h with sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 63.3%, 89.5%, 77.8%, and 80.95%, respectively.

**Conclusion:** Total protein values of 2-hour samples positively correlated with values of 24-hour samples of preeclamptic women and therefore can be substituted for assessing the protein content of 24-hour urine samples as a more convenient, faster, and cheaper method for diagnosis of preeclampsia.

**Keywords:** Preeclampsia, 2-hour Urine Protein, 24-hour Urine Protein

**Corresponding Author:** Ezatalsadat Hajseidjavadi, Kosar Teaching Hospital of Qazvin, Qazvin, Iran

**Tel:** +98-281-2242452 09121822806

**Email:** e.hajseidjavadi@yahoo.com

**Received:** 2 Sep 2009

**Accepted:** 4 Sep 2010

## مقایسه پروتئین نمونه ادرار ۲ ساعته با نمونه ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مشکوک به پره اکلامپسی

دکتر عزت السادات حاج سیدجوادی\*

دکتر سعید آصف‌زاده\*\*

دکتر آمنه لاهوتی اشکوری\*\*\*

\* استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\* استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\*\* دستیار رشته زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، خیابان طالقانی، مرکز آموزشی- درمانی کوثر، تلفن ۲۲۴۲۴۵۲-۰۲۸۱

E-mail: e.hajseidjavadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۶/۱۱ تاریخ پذیرش: ۸۹/۶/۱۳

### \* چکیده

**زمینه:** استاندارد طلایی تشخیص اختلال‌های پرفشاری خون در حاملگی (پره اکلامپسی) جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته است. **هدف:** مطالعه به منظور مقایسه رابطه پروتئین در نمونه ادرار ۲ ساعته با نمونه ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مشکوک به پره اکلامپسی انجام شد. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه ارزیابی آزمون‌های تشخیصی یک گروهی بر روی ۶۰ بیمار مشکوک به پره اکلامپسی بستری در مرکز آموزشی- درمانی بیمارستان کوثر قزوین طی پاییز و زمستان ۱۳۸۷ انجام شد. تمام بیماران سن حاملگی حداقل ۲۰ هفته، فشار خون حداقل ۱۴۰/۹۰ و پروتئین حداقل ۱+ در نمونه تصادفی ادرار داشتند. نمونه‌های ادراری بیماران یکی در ۲ ساعت اول و دیگری در ۲۲ ساعت بعدی جمع‌آوری شد. پروتئین ادرار نمونه‌های ۲ و ۲۴ ساعته محاسبه شد. نقطه برش میزان پروتئین ادرار ۲ ساعته برای پروتئینوری خفیف با استفاده از نمودار ROC به دست آمد. داده‌ها با آزمون آماری ضریب همبستگی پیرسون تحلیل شدند. **یافته‌ها:** از ۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۴۲ نفر (۷۰٪) پروتئینوری کم تر از ۰/۳ گرم و ۱۸ نفر (۳۰٪) پروتئینوری بیش تر از ۰/۳ گرم در ۲۴ ساعت داشتند. هیچ کدام از بیماران پروتئینوری شدید (بیش تر از ۲ گرم در ۲۴ ساعت) نداشتند. ارتباط معنی‌داری بین پروتئین ادرار ۲ ساعته و ۲۴ ساعته وجود داشت ( $P=0/000$  و  $r=0/778$ ). نقطه برش برای پروتئینوری خفیف ۰/۰۳۵ گرم در دو ساعت با حساسیت ۶۳/۳٪، ویژگی ۸۹/۵٪، ارزش اخباری مثبت ۷۷/۸٪ و ارزش اخباری منفی ۸۰/۹۵٪ تعیین شد. **نتیجه‌گیری:** در زنان حامله مبتلا به پره اکلامپسی، مقدار پروتئین ادرار ۲ ساعته از ارتباط مثبتی با میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته برخوردار است و به نظر می‌رسد می‌تواند جای‌گزین مناسبی باشد که ساده‌تر، سریع‌تر و ارزان‌تر است.

**کلید واژه‌ها:** پره اکلامپسی، پروتئین ادرار ۲ ساعته، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته

### \* مقدمه

معیارهای حداقل برای تشخیص پره اکلامپسی، فشار خون مساوی یا بیش از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بعد از هفته ۲۰ حاملگی و پروتئینوری مساوی یا بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت یا مساوی یا بیش از ۱+ در آزمون نواری ادرار (پروتئینوری ناچیز) است. ترکیب پروتئینوری و پرفشاری خون در حاملگی به طور چشمگیری خطر عوارض و مرگ و میر جنینی، نوزادی و مادری را افزایش می‌دهد. مایر و همکاران در سال ۱۹۹۴ گزارش کردند که بررسی کمی پروتئینوری با آزمون نواری دقیق نیست و بهتر است از سنجش‌های ۲۴ ساعته استفاده شود.<sup>(۱)</sup>

اختلال‌های پرفشاری خون که در سیر حاملگی رخ می‌دهند (پره اکلامپسی) اختلال‌های شایعی هستند و همراه با خون‌ریزی و عفونت سه‌گانه (تریاد)، قسمت اعظم عوارض و مرگ‌ومیر مرتبط با حاملگی را باعث می‌شوند. پره اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی حاملگی قلمداد می‌شود که در آن به علت اسپاسم عروقی و فعال شدن اندوتلیوم، خون‌رسانی به اعضا کاهش می‌یابد. پروتئینوری (دفع پروتئین از ادرار) از نشانه‌های مهم پره اکلامپسی است و در صورت فقدان این نشانه، تشخیص زیر سؤال می‌رود.<sup>(۱)</sup>

در مرکز آموزشی- درمانی کوثر قزوین طی پاییز و زمستان ۱۳۸۷ انجام شد. بیمارانی که در زمان بستری فشار خون اولیه حداقل ۱۴۰/۹۰ داشتند و حداقل سن حاملگی آنها ۲۰ هفته بود تحت آزمون نواری ادرار قرار گرفتند. بیمارانی که دفع پروتئین حداقل ۱+ در آزمون نواری ادراری داشتند (۶۰ نفر) به روش سرشماری وارد مطالعه شدند. بیمارانی که در شرح حال خود سابقه پرفشاری خون مزمن و بیماری‌های کلیوی ذکر کردند یا در بررسی‌های بعد از بستری، این تشخیص روی آنها گذاشته شد از مطالعه حذف شدند. بیمارانی که در آنها ختم حاملگی انجام شد، در صورتی وارد مطالعه شدند که کم‌تر از ۴۸ ساعت از زمان زایمان آنها می‌گذشت. برای هر بیمار اطلاعات مربوط به سن حاملگی، مرتبه حاملگی، سابقه پزشکی، نکته‌های مهم سونوگرافی، علایم هنگام مراجعه و علایم خطر مربوط به پره‌اکلامپسی شدید، نتایج آزمایش‌های اولیه، فشار خون اولیه و میزان دفع پروتئین در نمونه ادرار تصادفی در پرسش‌نامه تهیه شده ثبت شد.

بیماران این مطالعه در وضعیت استراحت نسبی بودند؛ به این معنی که حداکثر نیم ساعت در شبانه روز از تخت خارج می‌شدند. نمونه ادرار هر بیمار در دو ظرف جداگانه جمع‌آوری شد. هر ظرف به وسیله اسم بیمار و زمان جمع‌آوری نمونه مشخص شد. ظرف اول شامل نمونه ادرار ۲ ساعت اول و ظرف دوم شامل ادرار ۲۲ ساعت بعدی بود و نمونه ادرار ۲۴ ساعته از مخلوط کردن دو نمونه فوق به دست می‌آمد. بیمارانی که در آنها ختم حاملگی انجام شده بود و سوند ادراری داشتند، کیسه ادرار آنها مطابق دستور فوق تخلیه می‌شد.

نمونه‌گیری از ساعت ۸ صبح روز مورد نظر شروع و نمونه اول شامل ادرار ساعت ۸ تا ۱۰ صبح و نمونه بعدی شامل ادرار ۱۰ صبح تا ۸ صبح روز بعد بود. به تمام بیماران آموزش داده شد که ساعت ۸ صبح ادرار موجود در مثانه را تخلیه کرده و از آن به بعد شروع به جمع‌آوری نمونه‌های ادرار در ظرف کنند.

اگر در آزمون نواری خانم‌های باردار، نتیجه بیش‌تر یا مساوی ۱+ در غیاب دفع باکتری از ادرار گزارش شود، قدم بعدی جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای اندازه‌گیری کمی مقدار پروتئین است.<sup>(۳)</sup> اگر جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته مقدور نباشد، نمونه ادرار صبحگاهی یا ارزیابی نیمه کمی با استفاده از آزمون نواری توصیه می‌شود. این توصیه‌ها براساس ریتم شبانه‌روزی (سیرکادین) در ترشح پروتئین است.<sup>(۴)</sup> اما در خانم‌های حامله به خصوص اگر در بیمارستان بستری باشند، تغییرات ریتم شبانه‌روزی در ترشح پروتئین کم‌تر است یا اصلاً مشاهده نمی‌شود و ممکن است بتوان زمان جمع‌آوری ادرار را تقلیل داد.<sup>(۳،۴)</sup>

در حال حاضر بیش‌ترین آزمونی که جهت غربال‌گری بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی به کار می‌رود آزمون نواری ادرار روی نمونه تصادفی ادرار بیماران مشکوک به پره‌اکلامپسی است. این آزمون ارزان است و به آسانی انجام و نتایج آن سریع آماده می‌شود، ولی ثابت شده که حساسیت و ویژگی این آزمایش برای تشخیص دفع پروتئین از ادرار کم است.<sup>(۱-۳)</sup>

محققان به منظور تشخیص سریع‌تر بیماری، مطالعه‌هایی در زمینه جمع‌آوری ادرار در محدوده‌های زمانی ۴، ۸ و ۱۲ ساعته و مطالعه‌های محدودتری در محدوده زمانی ۲ ساعته انجام داده‌اند. این مطالعه‌ها تقریباً در تمام موارد تأیید کرده‌اند که جمع‌آوری ادرار در بازه زمانی کوتاه‌تر می‌تواند جای‌گزین جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته جهت ارزیابی مقدار دفع پروتئین در ادرار شود.<sup>(۱۰-۵)</sup>

مطالعه حاضر به منظور مقایسه رابطه پروتئین در نمونه ادرار ۲ ساعته با نمونه ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مشکوک به پره‌اکلامپسی انجام شد.

#### \* مواد و روش‌ها:

این ارزیابی آزمون‌های تشخیصی یک گروهی بر روی تمام خانم‌های حامله مشکوک به پره‌اکلامپسی بستری

از ادرار ۲ ساعته و دفع پروتئین از ادرار ۲۴ ساعته ارتباط معنی داری وجود داشت ( $P=0/000$  و  $I=0/778$ ). با استفاده از منحنی ROC عدد  $0/035$  گرم به عنوان بهترین نقطه برش تعیین شد. این نقطه برش پیشگویی کننده پروتئینوری خفیف با حساسیت  $63/6$  درصد، ویژگی  $89/5$  درصد، ارزش اخباری مثبت  $77/8$  درصد، ارزش اخباری منفی  $80/95$  درصد بود (جدول شماره ۱).

**جدول ۱- تعیین نقاط برش مختلف برای آزمایش دفع پروتئین از ادرار ۲ ساعته**

مثبت در صورت بزرگتر یا مساوی	حساسیت	ویژگی
0/000000	1/000	1/000
0/001500	0/944	0/976
0/002500	0/944	0/952
0/004000	0/944	0/881
0/005500	0/944	0/857
0/007000	0/944	0/833
0/009000	0/944	0/810
0/011000	0/944	0/595
0/014000	0/944	0/548
0/016500	0/944	0/524
0/017500	0/944	0/500
0/019000	0/833	0/500
0/025000	0/778	0/357
0/035000	0/778	0/190
0/045000	0/722	0/167
0/055000	0/667	0/119
0/065000	0/556	0/095
0/075000	0/500	0/095
0/085000	0/500	0/071
0/095000	0/500	0/048
0/110000	0/333	0/024
0/155000	0/278	0/024
0/235000	0/278	0/000
0/290000	0/222	0/000
0/350000	0/111	0/000
1/000000	0/000	0/000

**\* بحث و نتیجه گیری:**

این مطالعه نشان داد که جمع آوری پروتئین ادرار ۲ ساعته می تواند جایگزین خوبی برای ارزیابی کمی دفع پروتئین از ادرار در زنان مبتلا به پره اکلامپسی باشد. از سوی دیگر توان تشخیص آزمایش ادرار ۲ ساعته جهت

نمونه ادرار ۲ ساعته، جهت تکمیل جمع آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته تا صبح روز بعد در یخچال با دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری می شد. نمونه ها صبح روز بعد به آزمایشگاه بیوشیمی بیمارستان منتقل و در آنجا پروتئین ادرار ۲ و ۲۴ ساعته با روش کدورت سنجی با اسید سولفوسالیسیلیک اندازه گیری می شد.

حساسیت، ویژگی و نقطه برش آزمون با استفاده از منحنی ROC (Receiver Operating Characteristic) ارزیابی شد. ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی پروتئین ادرار ۲ ساعته با استفاده از جدول Crosstab محاسبه شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

**\* یافته ها:**

۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ نفر ( $41/7$  درصد) نخست زرا و ۳۵ نفر ( $58/3$  درصد) چند زرا بودند. میانگین سن بیماران  $28/4 \pm 6/37$  سال (با محدوده ۱۵ تا ۴۷ سال) و میانگین سن حاملگی آنها  $33/8 \pm 5/09$  هفته (با محدوده ۲۱ تا ۴۱ هفته) بود.

در نمونه ادرار ۲۴ ساعته، ۴۲ نفر ( $70$  درصد) دفع پروتئین ادرار کم تر از  $0/3$  گرم در ۲۴ ساعت و ۱۸ نفر ( $30$  درصد) دفع پروتئین ادرار بیش تر از  $0/3$  گرم در ۲۴ ساعت داشتند. حداکثر میزان دفع پروتئین از ادرار  $1/7$  گرم در ۲۴ ساعت بود و هیچ کدام از بیماران دفع پروتئین بیش تر از ۲ گرم در ۲۴ ساعت (پروتئینوری شدید) نداشتند. میانگین دفع پروتئین از ادرار ۲ ساعته  $0/02$  گرم و میانگین دفع پروتئین از ادرار ۲ ساعته  $0/06 \pm 0/093$  گرم (با محدوده  $0/001$  تا  $0/4$  گرم) بود.

میانگین دفع پروتئین از ادرار ۲۴ ساعته  $0/160$  گرم و میانگین دفع پروتئین از ادرار ۲۴ ساعته  $0/329 \pm 0/33$  گرم (با محدوده  $0/03$  تا  $1/7$  گرم) بود. بین دفع پروتئین

کوتاه‌تر می‌تواند روش تشخیصی جای‌گزین برای جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مبتلا به اختلال‌های پرفشاری خون در حاملگی باشد.

اگر چه جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته استاندارد طلایی جهت ارزیابی دفع پروتئین از ادرار است، به‌کاربردن زمان کوتاه‌تر برای جمع‌آوری ادرار جهت تشخیص بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی و تعیین شدت بیماری، مزایای بالینی فراوانی مثل تشخیص زودتر و استفاده سریع‌تر از گلوکوکورتیکوئیدها و احتمالاً انجام زایمان سریع‌تر در موارد ضروری خواهد داشت.<sup>(۹)</sup> البته یکی از دلایلی که در دفاع از جمع‌آوری نمونه ادرار طی ۲۴ ساعت ارایه می‌شود این است که دفع پروتئین از کلیه در طول شبانه‌روز تغییر می‌کند که تصور می‌شود به علت انقباض عروق باشد. مطالعه‌های انجام شده در زمان‌های مختلف شبانه‌روز در خانم‌های حامله نشان داده است که تأثیر ریتم سیرکادین در دفع پروتئین در زنان حامله کم‌تر است یا اصلاً مشاهده نمی‌شود.<sup>(۱۱)۳</sup> در مطالعه حاضر با توجه به جمع‌آوری نمونه ۲ ساعته از ساعت ۸ تا ۱۰ صبح، امکان ارزیابی این ریتم بر مقدار دفع پروتئین وجود نداشت. لذا انجام مطالعه‌های دیگری جهت بررسی نمونه‌های ادرار در زمان‌های مختلف شبانه‌روز (صبح، ظهر، عصر و شب) و مقایسه آن با ادرار ۲۴ ساعته پیشنهاد می‌شود.

#### \* مراجع:

1. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, et al. Williams obstetrics. 22<sup>nd</sup>, New York Mc Graw-Hill Co; 2005;774-775
2. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994; 170 (1 pt 1): 137-41
3. Moslemizadeh N, Yousefnejad K, Moghadam TG, et al. Urinary protein

تشخیص بیماران با دفع پروتئین بالا بود. البته هیچ کدام از بیماران مطالعه حاضر پروتئینوری بیش‌تر از ۲ گرم در ۲۴ ساعت نداشتند و به همین دلیل تعیین نقطه برش برای تشخیص پره‌اکلامپسی شدید مقدور نشد.

آدلبرگ و همکاران در یک مطالعه دریافتند که تعیین میزان پروتئین در نمونه‌های ۸ و ۱۲ ساعته، هنگامی که دفع پروتئین از ادرار وجود دارد، از ارتباط مثبتی با نمونه ادرار ۲۴ ساعته برخوردار است.<sup>(۵)</sup> این نتایج با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه وانگ کیتیسوفان و همکاران نیز نمونه‌های ادرار ۴ و ۲۴ ساعته در بیماران از نظر میزان دفع پروتئین با هم مقایسه شدند. نتیجه نهایی این بود که میزان کل دفع پروتئین در ادرار ۴ ساعته از ارتباطی مثبت با میزان دفع پروتئین از ادرار ۲۴ ساعته در بیماران مبتلا به اختلال‌های پرفشاری خون در حاملگی برخوردار بود.<sup>(۱۰)</sup> یافته‌های این مطالعه نیز با مطالعه حاضر همسو بود.

در یک مطالعه بیماران بستری در بیمارستان از نظر پره‌اکلامپسی بررسی شدند و نتایج نشان داد که میزان دفع پروتئین از ادرار ۱۲ ساعته به طور معنی‌داری با میزان دفع پروتئین از ادرار ۲۴ ساعته متناسب است.<sup>(۷)</sup>

مطالعه ربیعی با مقایسه میزان پروتئین ادرار ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعته در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی نشان داد که میزان دفع پروتئین از نمونه‌های ۸ و ۱۲ ساعته با دفع پروتئین از ادرار ۲۴ ساعته متناسب است و می‌تواند جهت تشخیص پره‌اکلامپسی به کار رود.<sup>(۶)</sup> مطالعه سومانتان و همکاران در انگلستان نیز ارتباط معنی‌داری را بین پروتئین ادرار ۲ ساعته با ۲۴ ساعته در زنان باردار مبتلا به اختلال‌های پرفشاری خون در حاملگی نشان داد.<sup>(۸)</sup> که با نتیجه مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه تارا و همکاران در بیمارستان قائم مشهد نیز همچون مطالعه حاضر، ارتباط معنی‌داری بین غلظت پروتئین ادرار ۲ ساعته و ۲۴ ساعته به دست آمد.<sup>(۹)</sup>

در مجموع بر اساس مطالعه حاضر و مطالعه‌های مشابه به نظر می‌رسد جمع‌آوری ادرار در بازه زمانی

- assessment in preeclampsia: which sample is more suitable P J B S 2008; 11(22): 2584-88
4. Koopman MG, Krediet RT, Zuyderhoudt FJ, et al. A circadian rhythm of proteinuria in patients with nephrotic syndrome. Clin Sci (colch) 1985; 69(4): 395-401
  5. Miller J ,Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8-12-and 24-hour urine samples for diagnosis of preeclampsia. AM J Obstet Gynecol 2001; 185(4): 804-7
  6. Rabiee S. Comparson of predictive value of 8, 12 and 24-hour proteinuria in preeclampsia. Pak J Med Sci 2007; 23(2): 182-4
  7. Rinehart BK, Terrone DA, Larmon IE. A 12-hour urine collection accurately assesses proteinuria in the hospitalized hypertensive gravid. J Perinatol 1999; 19(8 pt 1): 556-8
  8. Somanathan N, Farrell T, Galimberti, A. Comparson beetween 24-hour urine protein and 2-hour urine protein collection the determination of proteinuria. Obstet Gynecol 2003; 23(4): 378-80
  9. Tara F, Mansouri A, ShakeriM ,et al. Comparison between quantitative protein measurement in 2-hour and 24-hour urine samples in suspected patients to preeclampsia. Iran J Obstet Gynecol Infertility 2005; 8(1):51-8
  10. Wongkitisophon K, Phupong V, Yamasmit W, et al. Correlation of 4 and 24-hour urine protein in women with initially diagnosed hypertensive disorders in pregnancy. J Med Assoc Thai 2003; 86(6): 529-34
  11. Douma CE, van der Post JA, van Acker BA, et al. Circadian variation of urinary albumin excretion in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1995; 102 (2): 107-10