

Biotransformări oxidative ale compușilor endogeni și exogeni

Sistemul citocromilor P450

Citocromul P450 este un complex de tip hemoproteină asemănător citocromilor din catena respiratorie. Numele provine de la pigment (P), iar 450 de la lungimea de undă $\lambda=450$ nm, lungime la care pigmentul legat de monoxidul de carbon prezintă un maxim de absorbție. Există mai multe subfamiii de citocromi P 450, codificați de peste 300 de gene diferite și care sunt denumiți prin abrevierea CYP (CY de la citocrom, P de la pigment), de exemplu CYP2, CYP4, CYP17, CYP21, etc. Acest lucru permite existența unui mare număr de izoenzime CYP a căror caracteristică comună este specificitatea redusă, fapt ce le permite să acționeze asupra unui număr mare de substraturi. CYP se găsește în toate tipurile de celule, cu excepția hematiilor mature și a celulelor din mușchii scheletici. Cea mai mare concentrație este în ficat, unde, localizați în microzomi, reprezintă până la 20% din totalul proteinelor hepatice. Un alt organ unde CYP se găsește în cantitate mare este glanda suprarenală, unde localizarea este atât la nivelul microzomilor cât și la nivelul mitocondriilor.

Principala reacție catalizată de CYP este reacția de hidroxilare a compușilor ce urmează a fi transformați, reacție de tipul:

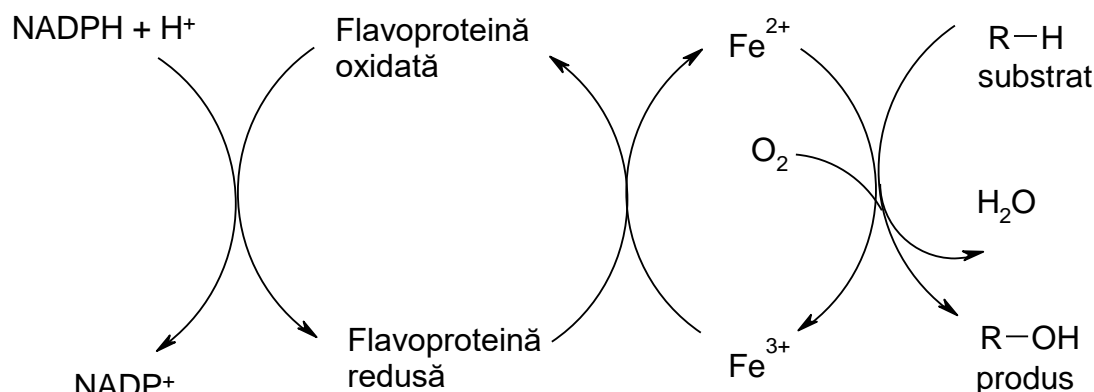
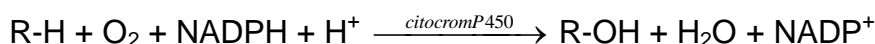
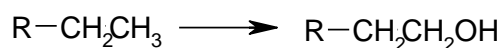


Figura 98. Acțiunea de tip monooxigenază a complexului oxidativ citocrom P450

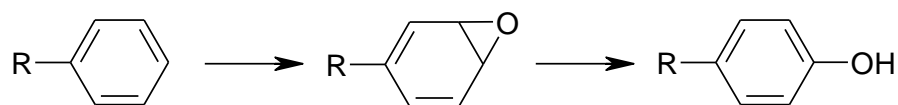
În această reacție, un atom de oxigen este introdus în molecula de substrat și din acest motiv, CYP face parte din categoria enzimelor numite monooxigenaze. Cel de-al doilea atom din molecula de oxigen, este redus de către NADPH, H cu formare de apă.

Acțiunea CYP se realizează asupra unui număr foarte mare de substanțe, conform unor reacții diverse, dar care au același element comun, introducerea mai întâi a unui atom de oxigen în moleculă – acțiune caracteristică unei monooxigenaze (vezi figura 98). Se constată din aceste reacții că CYP oxidează atomi de carbon, azot, sulf, fosfor, realizând inclusiv reacții de dehalogenare cu eliminare de halogeni. În urma acestor reacții, compușii chimici cu reactivitate redusă, sunt transformați în compuși cu reactivitate crescută ca: alcooli, fenoli, amine, tioli sau epoxizi, compuși care în continuare pot fi transformați ușor în cadrul diferitelor căi metabolice.

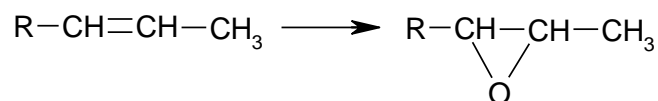
Hidroxilare alifatică



Hidroxilare aromatică



Epoxidare

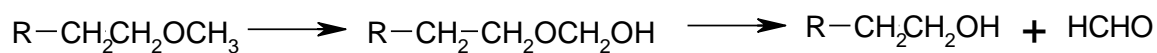


Reacții de dealchilare

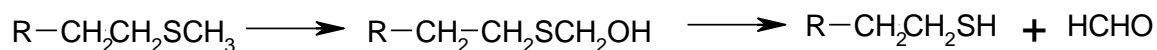
N-dealchilare



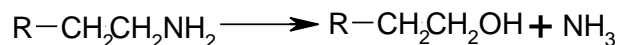
O-dealchilare



O-dealchilare

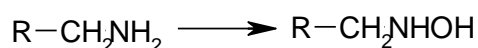


Deaminare

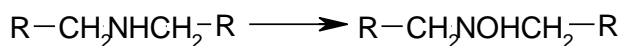


Reacții de N-oxidare

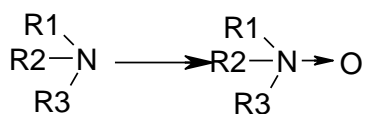
Amine primare



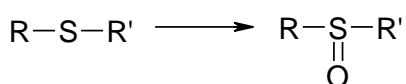
Amine secundare



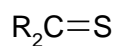
Amine terțiare



Sulfoxidare



Desulfurare



Declorinare

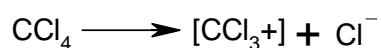


Figura 99. Tipuri de reacții chimice catalizate de CYP

Se consideră că sistemul citocromilor P450 este sistemul ce acționează asupra celui mai mare număr de compuși chimici cât și asupra numărului celui mai divers de tipuri de compuși chimici. În cazul contactului organismului uman cu compușii străini nealimentari (xenobioticele) acest lucru este vital pentru organism.

În epoca postindustrială, în urma activității umane, în mediul înconjurător au fost identificați peste 200000 de compuși chimici proveniți din activități umane diverse: gaze de eșapament, particule și gaze din arderi de combustibili fosili primari, deșeuri de fabricație, intermediari de descompunere ai compușilor chimici industriali, erbicide, pesticide, agenți de conservare, potențatori de gust și miros, deșeuri menajere și industriale, etc.

Este uimitor cum sistemul CYP reușește să neutralizeze o gama permanent nouă de compuși chimici deși sistemul a fost creat în decursul evoluției pe o perioadă de milioane de ani. O adaptare în câteva sute de ani este exclusă pentru sistemele biologice complexe, așa că, ce explicație ar fi pentru această flexibilitate?

Explicația constă în competiția pentru supraviețuire între sistemul vegetal și cel animal. În tendința de a rezista atacului animalelor, plantele dezvoltă permanent arme chimice (substanțe toxice ca terpene, alcaloizi etc.) care să descurajeze posibili consumatori. În cazul animalelor competiția pentru supraviețuire va fi câștigată de specia al cărei metabolism va fi mai adaptabil, reușind să neutralizeze acest gen de substanțe și astfel să aibă acces la un număr cât mai mare de surse de hrană. Creerea acestui sistem versatil a permis omului să supraviețuiască (cel puțin până acum !) mediului toxic, creat de el însuși!

În organismul uman CYP îndeplinește mai multe roluri și anume:

- a. biosinteza hormonilor steroizi, proces localizat la nivelul glandei suprarenale și a glandelor sexuale.
- b. neutralizarea și eliminarea xenobioticelor (exotoxine).
- c. eliminarea produșilor de catabolism endogeni (endotoxine).

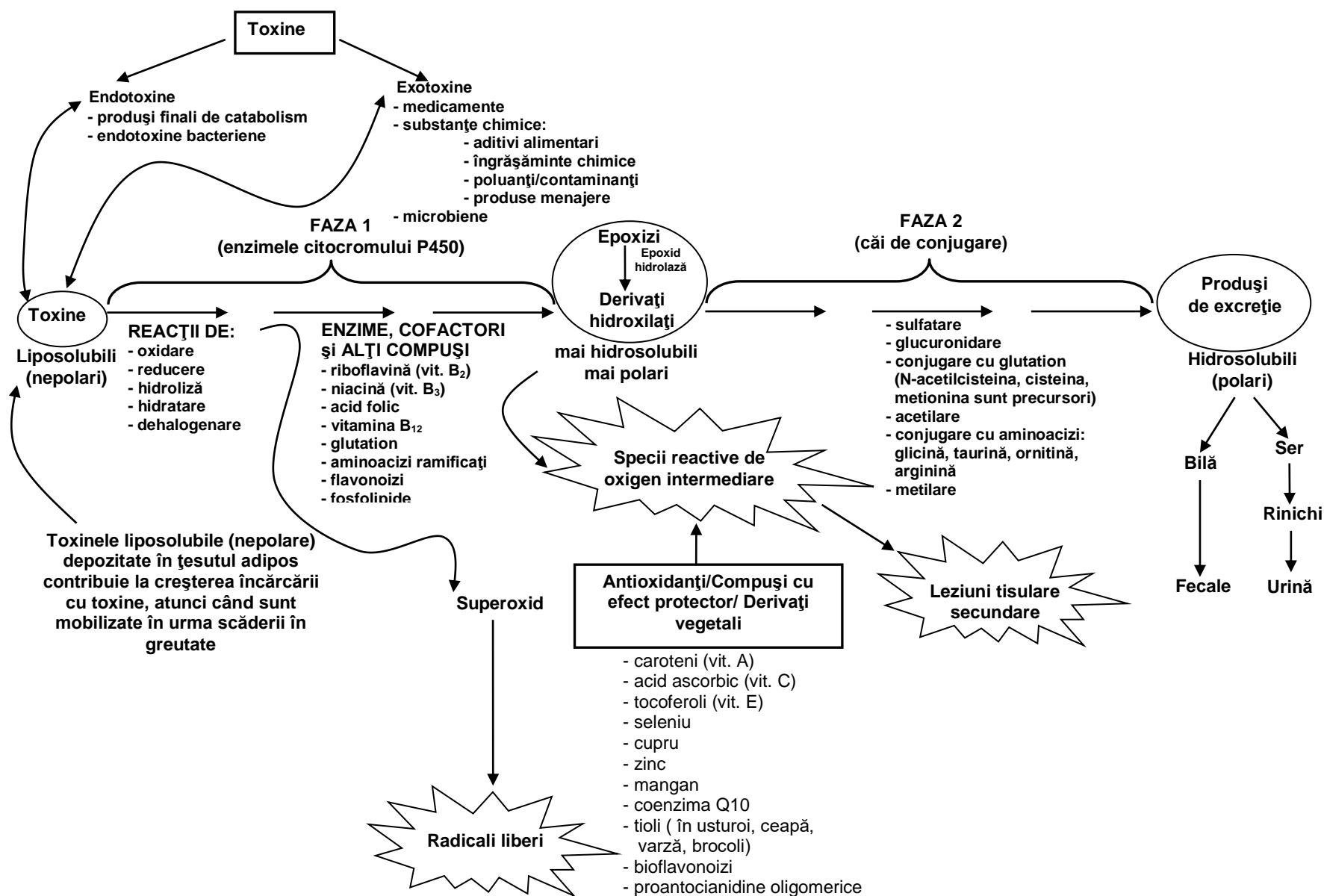


Figura 100. Schema generală a metabolismului endotoxinelor și exotoxinelor în organism

Biosinteza hormonilor steroizi

Hormonii steroizi au ca și caracteristică structurală comună existența nucleului steranic, o structură puternic hidrofobă, cu reactivitate scăzută. Nucleul steranic se produce în organism în cadrul sintezei colesterolului, acest compus fiind în continuare precursorul comun al tuturor derivaților steranici: hormoni steroizi, colecalfiferolul, acizii biliari. Transformarea colesterolului în diverși derivați steranici, prin reacții de dealchilare sau hidroxilare se realizează sub acțiunea sistemului citocromilor P450 (CYP). Aceste transformări se desfășoară în special la nivelul glandei suprarenale, fapt ce explică cantitatea mare de CYP la acest nivel, unde localizarea este atât la nivelul microzomilor cât și la nivelul mitocondriilor.

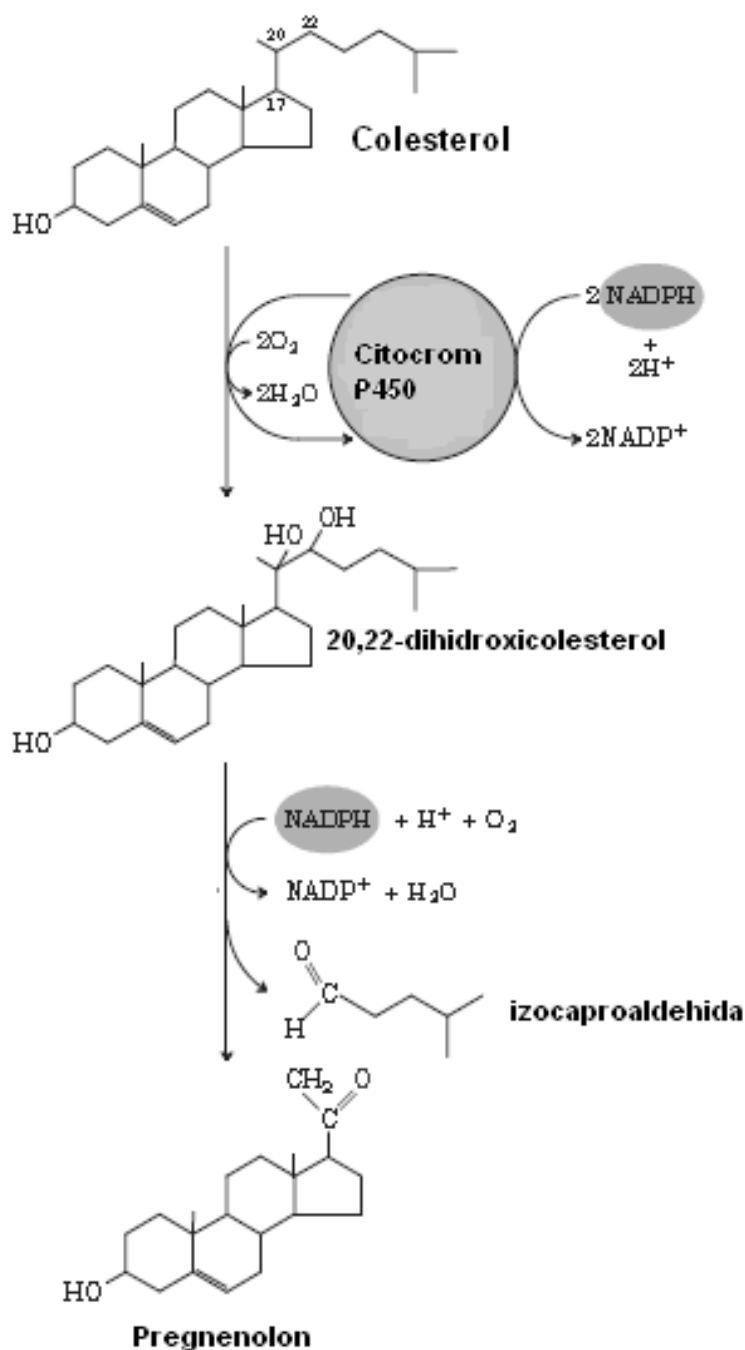


Figura 101. Reacție de dealchilare mediata de CYP în transformarea colesterolului (27 C) în pregnenolon (21 C)

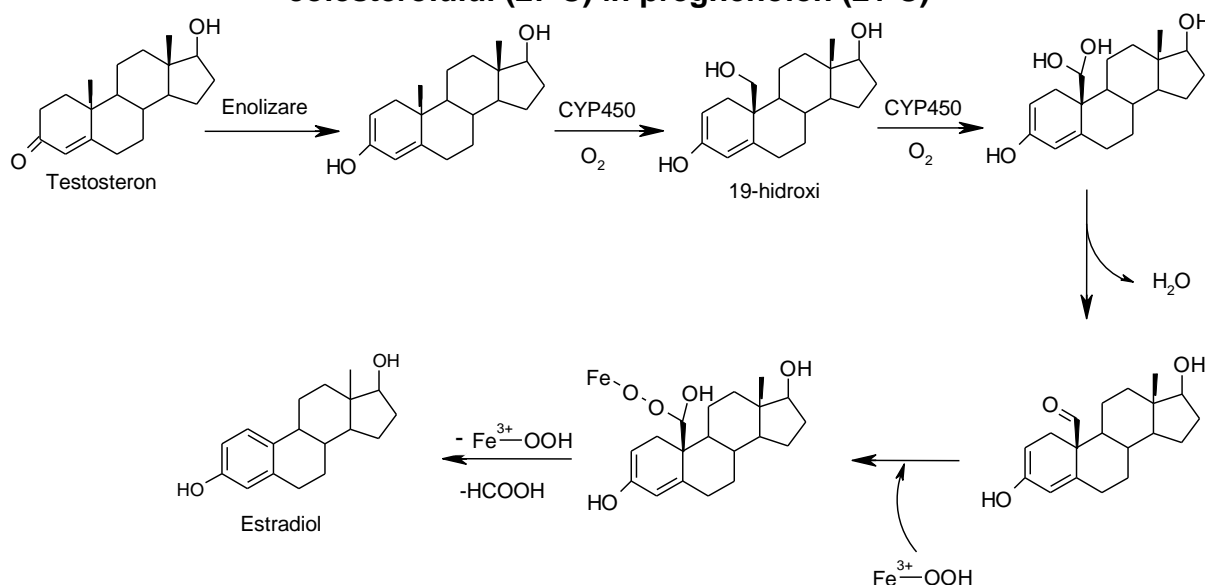


Figura 102. Reacții de hidroxilare și de dealchilare în transformarea testosteronului în estradiol

În cadrul biosintezei hormonilor steroizi se poate considera că CYP este elementul cheie, care face posibilă introducerea grupărilor hidroxil în poziția și orientarea sterică specifică fiecărui tip de hormon steroid. Hormonii steroizi sunt esențiali pentru organismul uman, astfel că buna funcționare a sistemului citocromilor P450 este vitală pentru organism.

Cercetări recente au arătat implicarea CYP și în alte tipuri de biotransformări utile în fiziologie, cum ar fi: metabolizarea acidului arahidonic la formarea de prostaglandine, oxidarea retinalului la acid retinoic, hidroxilarea vitaminei D₃ la forma activată 1,25-colecalcitriol, oxidarea tiraminei în creier (proces de reglare a neuromediatorilor).

Metabolismul xenobioticelor. Neutralizarea și eliminarea exotoxinelor.

VIII.3.1. Generalități

Cuvântul **xenobiotic** provine din grecescul *xenos* ce desemnează ceva **străin corpului**. Compușii cu masă moleculară mare, au potențial de antigen și sunt neutralizați de sistemul imunitar. Compușii cu masă moleculară mică sunt neutralizați și eliminați prin acțiunea concertată a mai multor sisteme enzimatice, în care inițierea este realizată de complexul citocrom P450 (CYP).

Organismul uman ingeră permanent un mare număr de compuși chimici toxici, alții decât cei implicați în procesul de nutriție și susținere al proceselor fiziologice. Acești compuși toxici includ medicamente, pesticide, erbicide, compuși rezultați în urma proceselor de ardere (gaze de eșapament, gaze ardere compuși fosili, compuși din fumul de țigară, etc.), deșeuri industriale, polimeri, coloranții din haine, chimicale din alimente (potențiatori de gust și miros, agenți de conservare,

indulcitori, coloranți, etc). Majoritatea acestora sunt insolubili în apă și fiind hidrofobi pot traversa membranele celulelor acumulându-se în special în picăturile lipidice din celulele țesutului adipos. Acumularea la acest nivel generează stări toxice și procese patologice. Pentru a preîntâmpina aceste procese, organismul posedă o serie de sisteme enzimatice prin care modifică structura acestui gen de compuși, crescându-le gradul de polaritate și astfel facilitând eliminarea lor din organism.

VIII.3.2. Etapele procesului

Procesul prin care se realizează neutralizarea și eliminarea xenobioticelor cuprinde 3 faze (vezi figura 103) :

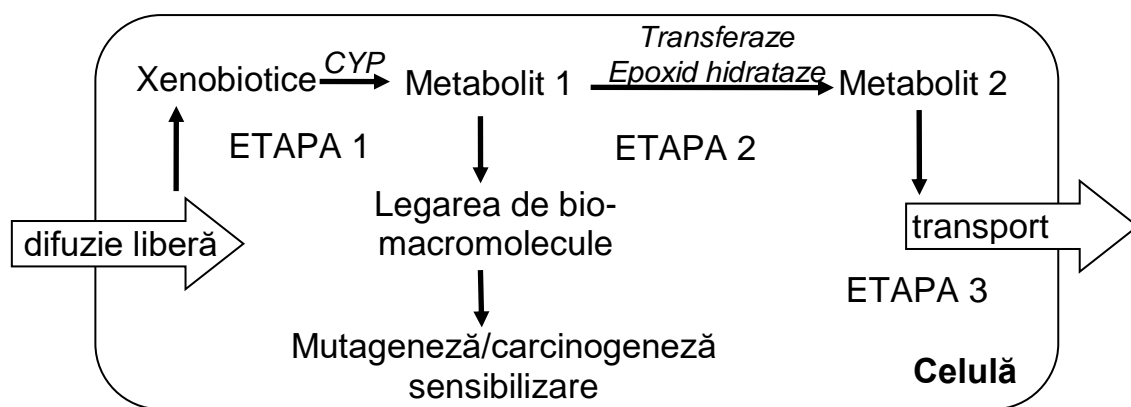


Figura 103. Schema generală a eliminării unui xenobiotic

- a. **faza I de oxidare** – realizată de CYP, care acționând ca o monooxigenază, introduce un atom de oxigen în structura compusului xenobiotic, rezultând un derivat hidroxiilat sau un epoxid. În cazul producerii de epoxid, acești intermediari sunt foarte toxici, cu potențial carcinogen și din acest motiv, intervine imediat enzima epoxid hidratază care rupe și reduce ciclul epoxi cu obținerea unui derivat hidroxiilat. Pe lângă acest proces majoritar de hidroxiilare, în această etapă mai pot funcționa și reacții de deaminare, dehalogenare, desulfurare sau peroxidare .
- b. **faza II de conjugare** – realizată de mai multe tipuri de enzime de tip transferaze, care atașează de compusul activat în faza I diverse grupări chimice cu solubilitate ridicată, fapt ce crește polaritatea compusului și astfel posibilitatea de eliminare a acestuia. Aceste enzime sunt :
 - glucuronil- transferazele ce atașează un rest de acid glucuronic de la donorul UDP-acid glucuronic. Este cea mai utilizată dintre reacțiile de conjugare;
 - sulfokinazele atașează un rest sulfat de la donorul PAPS (3'-fosfoadenozin-5'-fosfosulfat);
 - glutation-S-transferazele atașează o moleculă de glutation redus (GSH);
 - acetil-transferazele atașează o grupare acetil de la donorul acetil-CoA;
 - metil-transferazele atașează o grupare metil de la donorul S-adenozilmetionină;

- aminoacid transferazele atașează molecule de aminoacizi ca glicină, taurină.

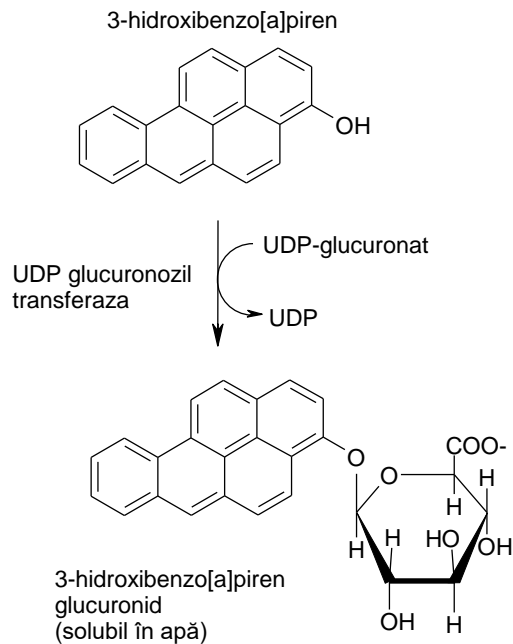


Figura 104. Conjugarea 3-hidroxi benzo[a]pirenului (produs al fazei I) cu acid glucuronic

- c. faza III de eliminare** - constă în eliminarea xenobioticelor din organism. Există două mecanisme, unul majoritar prin care produșii de conjugare din faza II, cu solubilitate crescută, sunt eliminați pe cale urinară sau biliară, și un mecanism de transport în afara celulei a xenobioticelor nemodificate, ce au pătruns în celulă datorită hidrofobicității. În membrana enterocitelor există o glicoproteină specifică P care transportă xenobiotice lipofile intrate în enterocit prin difuzie liberă afară în lumenul intestinal.

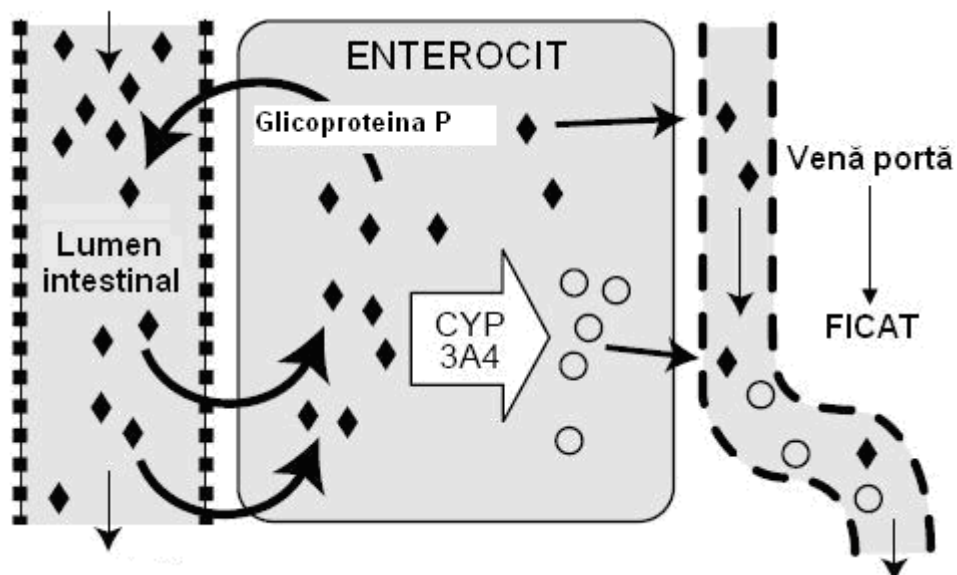


Figura 105. Sisteme de transport al substanțelor lipofile la nivel intestinal

La nivelul glandelor suprarenale există un altfel de transportor de substanțe lipofile din celule în afara celulelor, numit transportor de rezistență multiplă la medicamente, deoarece elimină din celulă mai multe tipuri de medicamente și datorită acestui fapt generează fenomenul de rezistență la medicamente (fenomenul a fost descoperit în cadrul studiilor de inducere de rezistență la tratamentul cu citostatice). S-a constatat că pe lângă medicamente și alte tipuri de xenobiotice sunt eliminate din celulă, singurul element comun al substanțelor transportate fiind caracterul amfipatic cu solubilitate mai mare în lipide. Acest sistem de transport este prevalent la nivelul suprarenalelor, unde transportă steroizii afară din celule, acesta fiind probabil rolul de bază.

În figura 106 se prezintă mecanismul de neutralizare și eliminare al unui xenobiotic întâlnit foarte frecvent, benzopirenul.

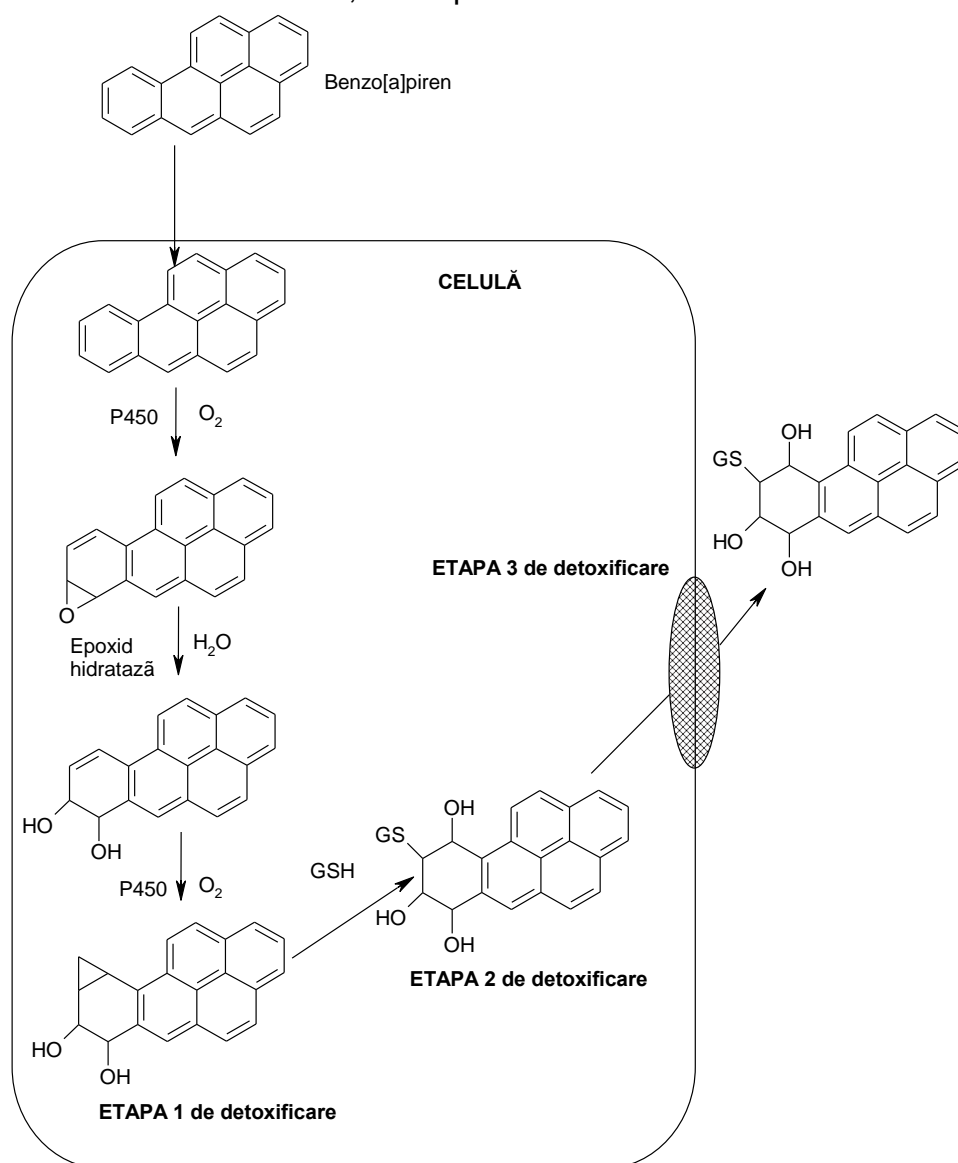


Figura 106 .Schema neutralizării și eliminării benzopirenului.

Benzopirenul este un poluant comun, rezultat din arderea tutunului, a cărbunelui, a hranei pregătite pe grătar. Xenobioticul traversează liber membrana celulară datorită caracterului puternic lipofil. În interiorul celulei devine substratul

citocromilor P450 rezultând un epoxid care hidrolizează cu formare de diol în prezența epoxid hidratazei. Diolul devine un nou substrat pentru P450 rezultând un epoxid-diol, compus cu caracter mutagen și carcinogen. Atât citocromii P450 cât și hidrataza sunt enzime microzomale ce asigură desfășurarea fazei 1 a detoxificării. Glutation transferaza (GST) este localizată în citosol și catalizează conjugarea cu glutation (GSH). Conjugatul GSH-xenobiotic are un caracter puternic hidrofil și nu poate difuza liber prin membrana celulară având nevoie de un mecanism activ de transport ce este asigurat de o ATPază transmembranară de tip pompă GS-X. Acest mecanism asigură un transport unidirecțional, conjugatul hidrofilic nu mai poate să redifuzeze prin membrana celulară în interiorul celulei. În final acest conjugat este excretat de organism sub formă de acizi mercapturici.

Controlul metabolismului xenobioticelor

Activitatea majorității speciilor de CYP poate fi intensificată (indusă) sau diminuată (inhibată). De exemplu administrarea de fenobarbital produce la nivel hepatic o hipertrofie a reticulului endoplasmic neted, însoțită de o creștere de 3-4 ori a cantității de CYP în următoarele 3-4 zile. Alți inductori (activatori) cunoscuți sunt:

- a. hidrocarburile policiclice aromatice, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxină (TCDD), benzoflavone, DDT, benzopiren, dibenzantracen. Acești compuși se leagă de un receptor specific, Ah, localizat citoplasmatic, după care complexul receptor ligant trece în nucleu unde activează transcripția genelor CYP.
- b. etanol, acetona, pirazolul, cloroform, clordan, nicotina.
- c. medicamente, de exemplu: corticoizi de sinteză (dexametazonă, pregnenolon), izoniazidă, clofibratul, agent hipolipemiant activator al peroxizomilor, carbamazepina, rifampicina, troglitazona, felbamatul etc.

Rezultatul global al acestei stimulări a activității enzimatice a CYP este creșterea capacității metabolice de a neutraliza și elimina cât mai rapid xenobioticul.

Inhibiția activității CYP poate fi realizată de compuși diverși ca:

- a. inhibitori ai sintezei CYP.
- b. inhibitori ai sintezei hemului.
- c. monoxidul de carbon.
- d. medicamente ca: eritromicina, claritromicina, ketoconazol, nefazodon, verapamil, cloramfenicol, metronidazol, imanitib, norfloxacin, cimetidina.
- e. sucul de grapefruit.

VIII.3.3.1. Implicarea CYP în metabolismul medicamentelor

Un medicament introdus în corpul uman este perceput ca un xenobiotic și tratat ca atare, astfel că acesta va fi metabolizat sub acțiunea CYP (aproximativ 75% din totalul metabolismului medicamentelor). Acțiunea CYP va produce următoarele efecte asupra medicamentului:

- a. **Inactivare.** Sub acțiunea enzimelor din faza I și II compusul își pierde activitatea biologică și este eliminat ca un compus inactiv. Este cazul medicamentelor: propanolol, procainamida, amfetamina, clorpromazină, paracetamol.

- b. **Activare.** Medicamentul administrat trebuie sa fie modificat de enzimele CYP din faza I pentru a deveni biologic activ. De exemplu tamoxifenul, un inhibitor al receptorilor pentru estrogeni, utilizat în terapia adjuvantă a cancerului de sân, este transformat sub acțiunea CYP în faza I, în endoxifen, un compus de 100 de ori mai activ biologic.
- c. **Modificare a activității biologice .**
- I. În urma metabolizării medicamentului se obține un **metabolit cu acțiune diferită** de cea a medicamentului inițial. De exemplu diazepamul este o benzodiazepină cu acțiune sedativă. Prin metabolizare, demetilare și hidroxilare, se obține oxazepamul, un compus cu acțiune anticonvulsivă.
 - II. Administrarea concomitentă a mai multor medicamente, cu efecte diferite asupra CYP (inductor sau inhibitor), va modifica **perioada de activitate a medicamentelor**. Acest lucru a produs chiar accidente fatale. De exemplu administrarea de dicumarol sau warfarină urmărește reducerea coagulabilității sângelui. În cazul administrării concomitente de fenobarbital (în tratamentul unor forme de epilepsie) acesta va induce puternic sistemul CYP (fenobarbitalul este un inductor puternic al sistemului CYP), fapt ce va antrena metabolizarea mai intensă a tuturor xenobioticelor, inclusiv a anticoagulantelor și deci reducerea acțiunii farmacologice a acestora. În aceste condiții se impune creșterea dozei de anticoagulate pentru a contracara metabolismul mai intens. După un timp s-a oprit administrarea de fenobarbital. Acest lucru a scăzut intensitatea metabolizării, dar dozele de anticoagulate au rămas ridicate și unele cazuri pacienții au decedat în urma unor hemoragii acute.
 - III. În urma metabolismului se obține un **metabolit toxic** (figura 10). Efectele toxice produse de xenobiotice acoperă un spectru larg, existând trei tipuri principale: **leziuni celulare, acțiunea tip haptenă** a xenobioticului, activarea unor compuși chimici și transformarea lor în **produși carcinogeni**. De exemplu prin metabolizarea în faza I a izoniazidei (antituberculos) sau a halotanului (anestezic) se obțin metaboliți toxici care afectează ficatul.
 - IV. În urma metabolismului rezultă **radicali liberi**. Utilizarea oxigenului ca reactant în cursul metabolizării xenobioticelor, implică automat generarea de radicali liberi, care pot genera leziuni celulare și tisulare. Ca și în cazul radicalilor liberi generați de alte surse, există mecanisme de neutralizare eficiente (vezi capitolul VI).

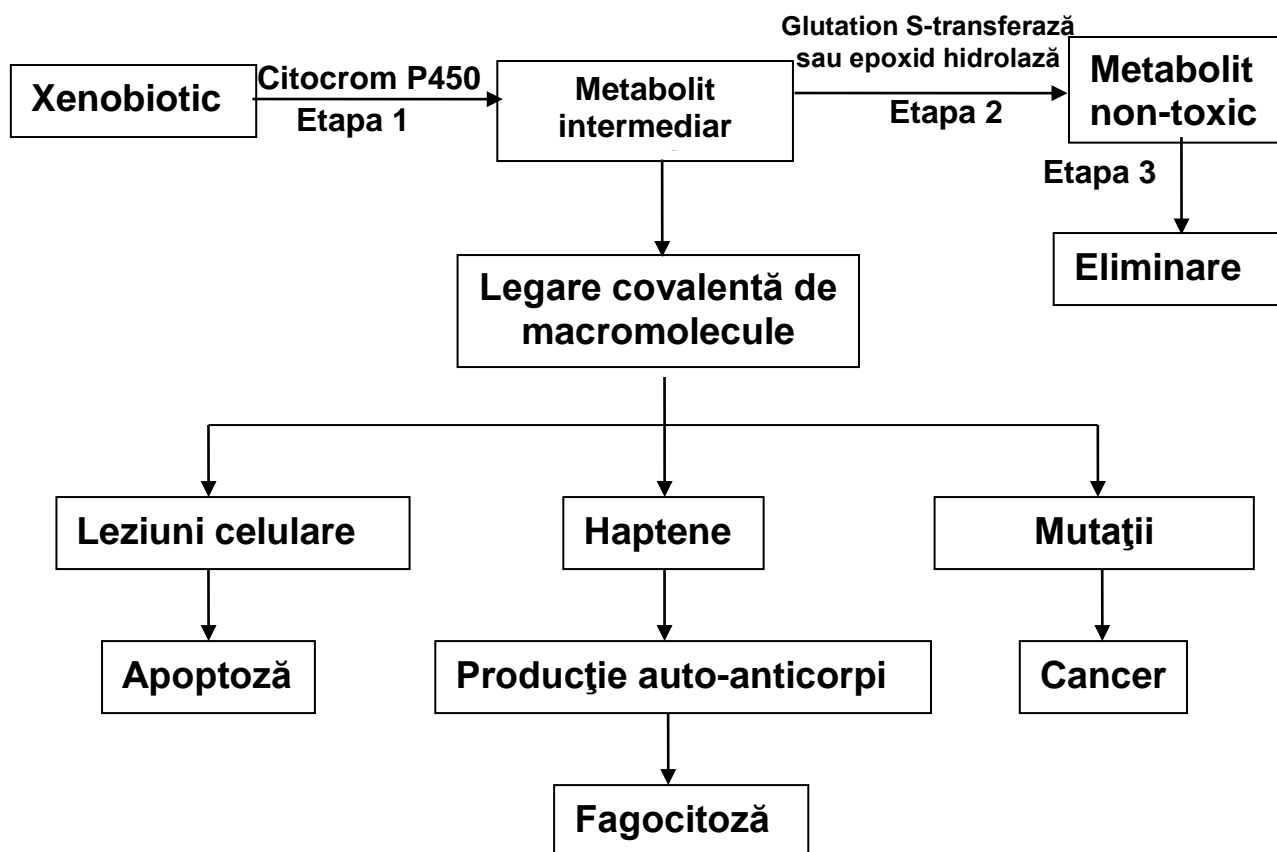


Figura 107. Efectele metaboliților toxici la nivelul organismului.

Leziunile celulare au grade diferite de gravitate putând determina și moartea celulară (apoptoza). Există numeroase mecanisme prin care se induce leziunea celulară, un mecanism frecvent fiind legarea covalentă a xenobioticelor reactive produse prin metabolizare de macromoleculele din celulă (ADN, ARN și proteine). Dacă macromolecula de care se leagă xenobioticul reactiv este esențială pentru supraviețuirea celulei (proteine sau enzime implicate în funcții celulare esențiale, cum ar fi fosforilarea oxidativă sau reglarea permeabilității membranare) atunci efectul toxic al xenobioticului se va produce rapid inducând moartea celulară.

Acțiunea tip haptenă. Speciile reactive de xenobiotice se pot lega de proteine într-un mod în care permite xenobioticului să se transforme în antigen. În această situație xenobioticul acționează ca o haptenă - o moleculă mică ce ca atare nu poate induce sinteza de anticorpi, dar prin atașarea de o proteină produce o reacție imună prin care se vor sintetiza anticorpi împotriva moleculei nou formată, care devine un antigen. Anticorpul produs are ca țintă structuri proprii ale organismului, deci sunt autoanticorpi, care vor leza celula prin mecanisme imunologice specifice.

Producția de compuși carcinogenici. Unele specii de xenobiotice activate pot reacționa cu ADN, proces care este considerat foarte important în carcinogeneza chimică. Unele substanțe chimice cum ar fi benzipirenul necesită o activare prealabilă de către monooxigenaze în reticulul endoplasmic (faza I de metabolizare) pentru a putea deveni carcinogenice. În acest caz acest tip de substanțe se numesc carcinogeni indirecti, spre deosebire de alți compuși chimici, de exemplu diverși

agenți alchilanți, care pot reacționa direct cu ADN (carcinogeni direcți), fără a suferi o activare intracelulară.

Farmacogenetica citocromilor P450

Se cunoaște că persoane diferite la care s-a administrat același medicament au dezvoltat reacții diferite. Această variabilitate individuală, pe lângă alți factori, se datorește și diferențelor legate de metabolizarea xenobioticelor. Această diferență se explică prin polimorfismul genelor ce codifică enzimele CYP. Astfel există variante genice ce generează un **metabolism ultrarapid** (când există mai multe copii ale genei CYP), **metabolism rapid** (gena normală) și **metabolism lent** (genă parțial sau total inactivă).

Există peste 300 de variante CYP, astfel că variabilitatea genică existentă la nivelul acestora, va genera un fenotip global de metabolizare al medicamentelor. Astfel, s-a constatat că la populația caucaziană din Europa și Statele Unite, între 5-10% din populație are un fenotip de metabolism lent, 1% metabolism ultrarapid, iar restul un metabolism rapid, normal.

Pe plan clinic, pacienții cu metabolism lent riscă o exagerare a efectelor farmacodinamice ale medicamentului, inclusiv cele secundare, necesitând reducerea dozei de medicament, în timp ce pacienții cu metabolism ultrarapid nu vor beneficia de acțiune terapeutică a medicamentului, acesta fiind metabolizat foarte rapid și ca urmare vor necesita doze crescute de medicament. Investigarea tipului de metabolism al xenobioticelor va deveni obligatorie în cadrul aplicării unei terapii personalizate, cu eficacitate maximă.

Eliminarea produșilor de catabolism endogeni (endotoxine)

Procesul de conjugare, catalizat de transferaze, din faza II a metabolismului xenobioticelor, este utilizat și în procesul de biotransformare și eliminare al unor produși proprii de sinteză sau catabolism.

De exemplu, în sinteza acizilor biliari, pentru a crește caracterul amfipatic al acestora, se atașează o grupare puternic hidrofilă (taurină, glicină), sub acțiunea enzimei aminoacid transferază. Astfel, acidul colic devine acid taurocolic sau glicocolic.

În catabolismul hemului, principalul catabolit este bilirubina. Pentru a putea fi eliminată pe cale biliară suferă o reacție de transfer de acid glucuronic sub acțiunea enzimei glucuronil transferază, rezultând un compus mult mai solubil, bilirubina diglucuronată, care este eliminată pe cale biliară.

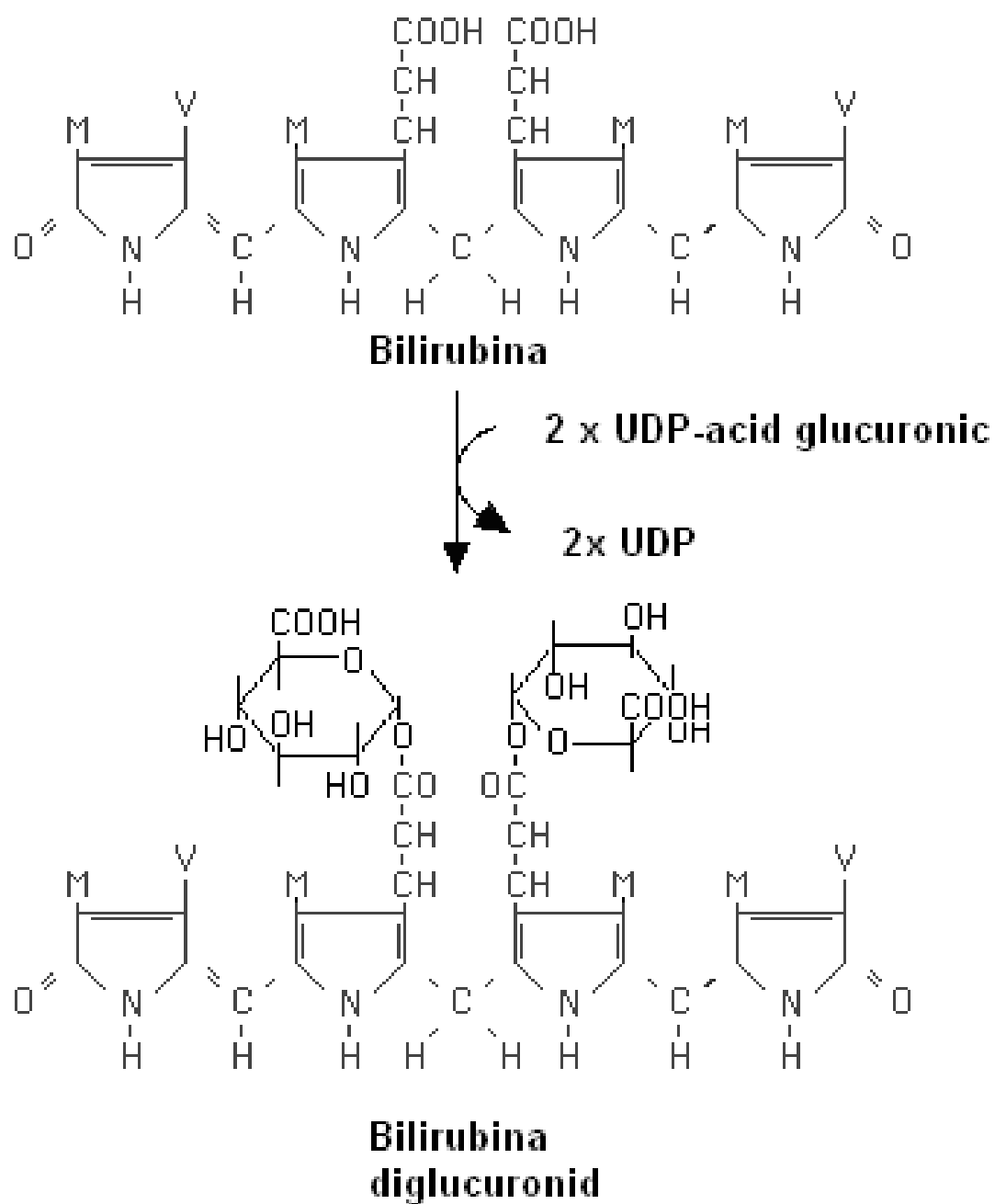


Figura 108. Procesul de solubilizare al bilirubinei

ANEXE

**Valori patologice ale analizelor de laborator care pun viața în pericol dacă nu se intervine imediat
(valori „critice”, „de panică”, „de alarmă”)**

Componentul determinat din:	Valori critice mici	Valori critice Mari
SÂNGE		
Amoniac	nu există	> 100 $\mu\text{mol/l}$
Amilază	nu există	> 200U/l
Bicarbonat	< 10 mmol/l	> 40 mmol/l
Bilirubină totală nou născuți	nu există	> 15 mg/dl
Calciu	< 3 mmol/l	> 6,5 mmol/l
Clor	< 80 mmol/l	> 115 mmol/l
CK	nu există	>3-5 x limita superioară a normalului
CKMB	nu există	> 5%
Creatinină (cu excepția pacienților dializați)	nu există	> 5,0mg/dl
Fosfor seric	< 0,30 mmol/l	nu există
Glucoză	< 40 mg/dl	> 450 mg/dl
Glucoză nou născuți	< 30 mg/dl	> 300 mg/dl
Magneziu	< 1,0 mg/dl	> 4,7 mg/dl
P _{CO₂} arterial	< 20 mmHg	> 70 mmHg
pH arterial	< 7,20	> 7,60
P _{O₂} arterial adulți	< 40 mmHg	nu există
P _{O₂} arterial nou născuți	< 37 mmHg	> 92 mmHg
Potasiu	< 2,8 mmol/l	> 6,2 mmol/l
Potasiu nou născuți	< 2,5 mmol/l	> 8,0 mmol/l
Sodiu	< 120 mmol/l	> 160 mmol/l
Troponina T cardiacă	nu există	>0,1 $\mu\text{g/l}$
Troponina I cardiacă	nu există	> 1,6 $\mu\text{g/l}$
Uree (cu excepția pacienților dializați)	< 2 mg/dl	> 80 mg/dl
URINĂ		
Glucoză	nu există	intens pozitiv
Corpi cetonic	nu există	intens pozitiv
LCR		
Glucoză	< 80% din valoarea sanguină	nu există
Proteine totale	nu există	> 45 mg/dl

Valorile normale ale principalilor parametri biochimici investigați în practica curentă de laborator clinic*

PARAMETRU	MATERIAL BIOLOGIC INVESTIGAT	VALORI NORMALE (unități convenționale)
α_1 -antitripsină	Ser	85-200 mg/dl
β -caroten	Ser	90-350 μ g/dl
γ -Glutamil transferază	Ser	Bărbați: < 28 U/l Femei: < 18 U/l
17- cetosteroizi	Urină	< 6 ani: < 2 mg/24 h Adolescenți: 3 – 10 mg/24h Bărbați: 7 - 25 mg/24h Femei: 4 - 15 mg/24 ore (1mg = 3,5 μ mol)
Acetonă	Ser	< 2 mg/dl
Acetoacetat	Plasmă	< 1 mg/dl
Acid ascorbic	Ser	0,4 - 1,0 mg/dl
Acid uric	Ser	Bărbați: 2,5 - 8 mg/dl Femei: 1,5 - 6 mg/dl
Acid vanililmandelic	Urină	3,3 – 6,5 mg/24 h
ACTH	Plasmă	< 80 pg/ml
Adrenalină	Plasmă	30 - 85 ng/l
ALAT(GPT)	Ser	0 - 23 U/L
Aldosteron	Plasmă	< 8 ng/dl
Amilază	Ser	60 - 180 U/L
Amoniac	Plasmă	15 - 60 μ g/dl
ASAT(GOT)	Ser	0 - 19 U/L
Bicarbonat actual	Sânge venos	20 - 26 mEq/l
Bilirubină	Ser	Totală: 0,3 – 1,0 mg/dl Directă (conjugată): 0,1 - 0,3 mg/dl
Calcitonină	Ser	< 50 pg/ml
Calciu total	Ser	4,5 - 6,5 mEq/l
Calciu ionizat	Ser	2,2 - 2,8 mEq/l
Ceruloplasmina	Ser	20 - 60 mg/dl
CGH (Hormon coriogonadotropic) Subunitatea beta	Ser	Bărbați: < 3 mU/ml Femei gravide (săptămâna 9-11): < 280000 mU/ml
Clor	Ser	98 - 106 mEq/l
CO ₂	Sânge arterial	49 - 54 ml/dl
Colesterol total	Ser	< 200 mg/dl – valoare ideală
Cortizol	Plasmă	Dimineața: 5 – 25 μ g/dl Seara: 3 – 12 μ g/dl
Creatin kinază (CK)	Ser	Femei: 10 - 70 UI/l Bărbați: 25 - 90 UI/l
Creatinină	Ser	< 1,36 mg/dl

	Urină	1,0 – 1,6 g/24h
Cupru	Ser	70 - 140 µg/dl
Dopamină	Plasmă	30 - 60 ng/l
Estradiol	Plasmă	Bărbați: 6 - 44 pg/ml Femei ciclu menstrual: - Faza foliculară: 10 – 50 pg/ml - Platoul ovulatoriu: 50 – 375 pg/ml - Faza luteală: 60 – 200 pg/ml Postmenopauză: < 14pg/ml
Feritină	Ser	Femei: 10 – 200 ng/ml Bărbați: 15 - 400 ng/ml Copii < 15 ani: 7 - 140 ng/ml
Fier	Ser	50 - 150 µg/dL
Fosfatază acidă totală	Ser	0 – 5,5 U/L
Fosfatază alcalină	Ser	55 – 170 U/L
Fosfolipide	Ser	124 - 302 mg/dl
Fosfor anorganic	Ser	3 - 4,5 mg/dl
FSH	Plasmă	Prepubertal: 0,3 – 3,9 mU/ml Bărbați: 1 – 22 mUI/ml Femei: 1 – 30 mUI/ml postmenopauză: 12 – 30 mU/ml
Glucagon	Plasmă	50 - 100 pg/ml
Glucoză a jeun	Ser	65 - 110 mg/dl
Haptoglobină	Ser	50 - 220 mg/dl
Hemoglobină	sânge	Bărbați: 14 – 18 g/dl Femei: 12 – 16 g/dl
Hormon de creștere	Plasmă	1 - 5 ng/ml
IGF-1	Plasmă	400 - 2000 U/l
Insulină	Plasmă	6 - 26 µU/ml
Lactat	Plasmă	5 - 15 mg/dl
Lactat dehidrogenază (LDH)	Ser	120 - 240 UI/l
LH	Plasmă	Prepubertal: < 0.9 mU/ml Bărbați: 1,5 – 9,2 mU/ml Femei: 1 – 30 mU/ml post menopauză: > 50 mU/ml
Lipază	Ser	< 190 U/l
Lipide totale	Ser	500 - 800 mg/dl
HDL colesterol	Ser	Bărbați: 35 - 55 mg/dl Femei: 45 - 65 mg/dl
LDL colesterol		< 130 mg/dl
Magneziu	Ser	2 – 3 mg/dl
Noradrenalină	Plasmă	185 – 275 ng/l
Osmolalitate	Plasmă	285 - 295 mosm/kg apă
Oxigen		Capacitate sânge: 16 - 24 vol% Conținut arterial: sânge: 15 - 23 vol%

		Saturație arterială: 94 - 100% din capacitate PO ₂ (PaO ₂) arterial: 80 - 100 mm Hg
PaCO ₂	Sânge arterial	35 - 45 mm Hg
Peptid - C	Ser	0,9 - 4,2 ng / mL
pH	Sânge arterial	7,35 - 7,45
Piruvat	Plasmă	0,5 – 1,5 mg/dl
Plumb	Urină	< 80 µg/24 ore
Potasiu	Ser	3,5 - 5,0 mEq/l
Progesteron	Plasmă	Bărbați: < 0,6 ng/ml Femei ciclu menstrual: Faza foliculară: < 1,4 ng/ml Faza luteală: 5 – 30 ng/ml Postmenopauză: < 0,91 ng/ml
Prolactină	Ser	0,62 – 12,5 ng/ml Femei în sarcină < 203 ng/ml
Proteine	Ser	Totale: 5,5 - 8 g/dL Fibrinogen (sânge cu citrat): 180 - 350 mg/dl Separare prin electroforeză: Albumine: 50 - 60% α ₁ -globuline: 4 - 7% α ₂ -globuline: 6 - 12% β-globuline: 9 - 12% γ-globuline: 13 - 23%
	LCR Urină	Totale: 20 - 45 mg/dl < 200 mg/24 ore
Serotonină	Sânge venos	Bărbați: 80 - 292 µg/l Femei: 110 – 330 µg/l
Sodiu	Ser	136 - 146 mEq/L
Testosteron (total)	Ser	Bărbați: 3 - 10 ng/ml Femei: < 1,0 ng/ml
Tiroxină liberă (FT ₄)	Ser	0,8 - 2,0 ng/dl
Tiroxină (T ₄)	Ser	5 - 12 µg/dl
Transferină	Ser	250 - 450 mg/dl
Trigliceride	Ser	< 160 mg/dL
Triiodotironină (T ₃)	Ser	0,7 – 1,8 ng/ml
Triiodotironină liberă (FT ₃)	ser	2,5 – 6,0 pg/ml
TSH	Ser	0,3 – 3,50 µU/ml
Uree	Ser Urină	23 - 44 mg/dl 18 – 33 g/24h
Urobilinogen	Urină	1 - 3,5 mg/24 ore
Vitamina D	Ser	25-Hidroxicolecalciferol: 8 - 80 ng/ml 1,25-Dihidroxicolecalciferol: 16 - 65 pg/ml

Volum sanguin total - metoda cu albastru Evans		Adulți: 2990 - 6980 ml Femei: 46,3 - 85,5 ml/kg Bărbați: 66,2 - 97,7 ml/kg
Zinc		75-120 µg/dl

* - valorile au fost preluate din „Valori de referință în medicină” de Michael Jakob, Editura FarmaMedia, 2009