



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5195>

Hipouricemia: una entidad olvidada

Hypouricemia: a forgotten entity.

Herlinda Sánchez-Pérez,¹ Raúl Carrillo-Esper,² Miguel Ángel Zavala-González,¹ Dulce María Carrillo-Córdova³

Resumen

La hipouricemia es un trastorno bioquímico y marcador de tubulopatía primaria, secundaria o de otras afecciones. Se define como concentraciones de ácido úrico en sangre menores de 2 mg/dL. Afecta aproximadamente al 2% de los pacientes hospitalizados y a menos del 0.5% de la población en general. Puede ser causada por disminución en la síntesis de ácido úrico, su oxidación o de la reabsorción tubular. El diagnóstico diferencial se hace en la práctica clínica mediante la determinación de la excreción fraccional de ácido úrico. Quienes padecen hipouricemia tienen mayor riesgo que la población general de insuficiencia renal aguda, en especial relacionada con el ejercicio y reducción en la función renal. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la hipouricemia e insistir en la importancia de su evaluación y seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Ácido úrico; insuficiencia renal aguda.

Abstract

Hypouricemia is a biochemical disorder and marker for primary or secondary tubulopathy and other underlying illnesses, defined as a serum uric acid concentration lesser than 2 mg/dL. It occurs in approximately 2% of hospitalized patients and in lesser than 0.5% of general population. Hypouricemia may be caused by decreased uric acid production, uric acid oxidation or decreased renal tubular reabsorption. Differential diagnosis of hypouricemia is usually made by evaluating the fractional excretion of uric acid. Patients with hypouricemia may have an increased incidence of acute kidney injury related to exercise and reduced kidney function. The aim of this paper is to review current concepts related to hypouricemia and emphasize the importance of its evaluation and follow-up.

KEYWORDS: Uric acid; Acute kidney injury.

¹ Unidad de Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

² Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la División de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Jefe de UTI, Hospital HMG Coyoacán, Ciudad de México.

³ Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 18 de enero 2021

Aceptado: 5 de mayo 2021

Correspondencia

Raúl Carrillo Esper
cmx@revistacomexane.com

Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Pérez H, Carrillo-Esper R, Zavala-González MA, Carrillo-Córdova DM. Hipouricemia: una entidad olvidada. Med Int Mex 2022; 38 (2): 388-396.



INTRODUCCIÓN

La hiperuricemia es una entidad bien reconocida asociada con enfermedad cardiovascular, gota, dislipidemia, síndrome metabólico, diabetes, obesidad, hipertensión arterial sistémica, nefropatía, enfermedad cerebrovascular, demencia vascular y preeclampsia. A diferencia de ésta, las concentraciones bajas de ácido úrico (AU), término al que nos referiremos como hipouricemia, a pesar de su importancia, son poco evaluadas y tomadas en cuenta en la práctica cotidiana a pesar de las importantes implicaciones fisiopatológicas y clínicas que tienen.

El objetivo de este trabajo es presentar de manera puntual los aspectos relevantes de esta entidad clínica que pasa inadvertida.

ANTECEDENTES

El primer caso comunicado de hipouricemia fue en 1950, cuando Praetorius y Kirk informaron de un paciente masculino de 28 años con una concentración de urato sérico que variaba entre 0.2 y 0.6 mg/dL.¹ En 1974, Sperling y colaboradores comunicaron un nuevo síndrome genéticamente determinado, en el que la hipouricemia renal se asociaba con hipercalciuria idiopática y disminución de la densidad ósea.² A partir de estos reportes el estudio clínico y molecular de la hipouricemia ha ido en aumento.

ÁCIDO ÚRICO

En los mamíferos, el ácido úrico se genera a partir del metabolismo de las purinas. En algunas especies y por un proceso de degradación oxidativa mediado por la enzima uricasa, el ácido úrico se transforma en alantoina, compuesto químico más soluble. En los humanos el gen de la uricasa está inhibido por dos mutaciones que introducen codones de paro prematuros. La ausencia y falta de

actividad de uricasa, combinadas con una reabsorción extensa de urato filtrado, producen concentraciones de urato en el plasma que son aproximadamente 10 veces mayores que los de la mayor parte de otros mamíferos. Mientras que los primates, como el chimpancé, comparten las mismas mutaciones de la uricasa, las mutaciones independientes de pérdida de función en el genoma de los gibones sugieren que este gen estuvo sujeto a una presión negativa significativa durante la evolución de los homínidos. La hiperuricemia a través del proceso evolutivo repercute en diferentes vías metabólicas y de señalización celular que se asocian con disminución del estrés oxidativo, menor incidencia de cáncer, inhibición de la oxidación catalizada por hierro, mayor capacidad para sobrevivir bajo condiciones de dieta hiposódica e incluso mejoría en el proceso de inteligencia. Los beneficios conferidos por el ácido úrico se sobrepasan cuando existe hiperuricemia. El riesgo de hiperuricemia en humanos se mitiga genéticamente mediante la represión del gen de la xidoxina reductasa, enzima que media en los dos últimos pasos del metabolismo de la purina. Otros genes implicados en la homeostasia de uratos se conservan o preservan diferencialmente en varias especies de mamíferos, lo que representa la presión evolutiva divergente en estas vías metabólicas.³

Metabolismo del ácido úrico

El metabolismo del ácido úrico es un proceso complejo e implica diversos factores, en los que están involucradas la regulación hepática y la depuración renal e intestinal. El ácido úrico es el producto final del metabolismo exógeno y endógeno de las purinas. El exógeno depende en gran parte de la dieta y de las proteínas animales, la producción endógena de ácido úrico proviene principalmente del hígado, los intestinos y otros tejidos como músculos, riñones y el endotelio vascular.

El ácido úrico es un compuesto orgánico heterocíclico $C_5H_4N_4O_3$ (7,9-dihidro-1H-purina-2,6,8 (3H)-triona), con peso molecular de 169 Da. Varias enzimas están implicadas en la conversión de dos ácidos nucleicos purínicos, adenina y guanina, en ácido úrico. Inicialmente, el monofosfato de adenosina (MFA) se convierte en inosina a través de dos mecanismos diferentes, primero eliminando un grupo amino por desaminasa para sintetizar inosina monofosfato (IMF), seguido de desfosforilación con nucleótido para formar inosina o eliminando primero un grupo fosfato por nucleotidasa, para formar adenosina, seguido de desaminación para formar inosina. El monofosfato de guanina (MFG) se convierte en guanosina por nucleotidasa. Los nucleósidos, inosina y guanosina, se convierten adicionalmente en bases púricas, hipoxantina y guanina, respectivamente, mediante la purino-nucleósido fosforilasa. La xantina se oxida a través de la xantina oxidasa (XO) y la guanina se desamina para formar xantina por la guanina desaminasa. La xantina se oxida de nuevo por la xantina oxidasa para formar el producto final, el ácido úrico. **Figura 1**

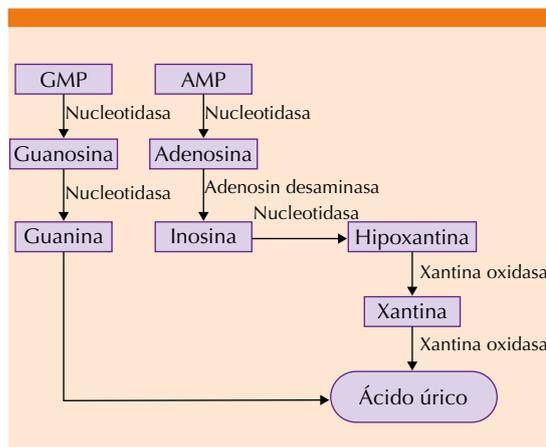


Figura 1. Metabolismo del ácido úrico. GMP: guanina monofosfato; AMP: adenosina monofosfato).

A pH fisiológico, el ácido úrico es un ácido débil con pK de 5.8. El ácido úrico se concentra principalmente como urato, la sal del ácido úrico. A medida que aumenta la concentración de urato en la sangre, aumenta la formación de cristales de ácido úrico. El intervalo de referencia normal de ácido úrico en sangre es de 1.5 a 6.0 mg/dL en mujeres y de 2.5 a 7.0 mg/dL en hombres. La solubilidad del ácido úrico en el agua es baja y en los seres humanos la concentración promedio de ácido úrico en la sangre está cerca del límite de solubilidad (6.8 mg/dL). Cuando la concentración de ácido úrico es superior a 6.8 mg/dL, los cristales de ácido úrico se forman como urato monosódico (UM). Los seres humanos no pueden oxidar el ácido úrico a alantoína, que es más soluble debido a la falta de enzima uricasa. La principal vía de eliminación del ácido úrico es renal.

La concentración de ácido úrico puede medirse en el plasma, orina y en el aire exhalado. La producción y catabolismo de las purinas son relativamente constantes entre 300 y 400 mg por día. Los riñones eliminan aproximadamente dos tercios, mientras que el sistema gastrointestinal elimina un tercio. Casi todo el ácido úrico se filtra en los glomérulos, mientras que la reabsorción y la secreción posglomerular regulan la cantidad de excreción de ácido úrico. El túbulo proximal es el sitio de reabsorción y secreción de ácido úrico, aproximadamente el 90% se reabsorbe en la sangre, principalmente en el túbulo proximal por transportadores que intercambian aniones intracelulares por ácido úrico. Prácticamente toda la reabsorción de ácido úrico se lleva a cabo en el segmento S1 del túbulo proximal. En el segmento S2 del túbulo proximal, el ácido úrico se secreta en mayor medida que el que se reabsorbe. La reabsorción postsecretora ocurre en un sitio más distal del túbulo proximal, y aproximadamente el 10% del ácido úrico filtrado aparece en la orina.



Existen tres transportadores de uratos: URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9 y ABCG2/BCRP, los cuales desempeñan un papel fundamental en la regulación del ácido úrico en el suero y sus disfunciones provocan trastornos del transporte de uratos. La disfunción del transportador ABCG2 ha demostrado ser causa importante de hiperuricemia y gota. La hipouricemia renal es causada por aumento de la excreción de urato renal. URAT1 es el intercambiador de urato apical predominante del túbulo proximal. La proteína URAT1 esta codificada por el gen SCLC22A12, forma parte de la gran familia de transportadores de iones orgánicos SCLC22. URAT1 es un miembro de la rama transportadora de aniones orgánicos de esta familia de genes. La entrada basolateral de urato en las células del túbulo proximal renal está impulsada, al menos parcialmente, por el gradiente dirigido hacia fuera para los dicarboxilatos, como el α -cetoglutarato que, a su vez, se genera por la absorción dependiente de Na^+ a través de SLC13A1. Por tanto, en las vesículas de la membrana basolateral renal, el intercambio de urato se transestimula significativamente por α -cetoglutarato. Los transportadores de aniones orgánicos parecen intercambiar urato, impulsado por α -cetoglutarato intracelular, durante la secreción de urato. El transportador de membrana GLUT9 (SCLC2A9) difiere de entre otros miembros de la familia de transportadores de glucosa (GLUT o SCL2) debido a su especificidad de sustrato e identidad de secuencia. La mayor parte de los 14 miembros de la superfamilia GLUT se encargan de transportar glucosa u otros monosacáridos, GLUT9 transporta esencialmente urato. Los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes SCL2A9 se han asociado con gota, enfermedad arterial coronaria e infarto agudo de miocardio.

Del transportador GLUT9 se han descrito dos isoformas, SCLC2A9a y SCLC2A9b, que codifican las dos proteínas de los dominios N-terminales. GLUT9a se expresa de forma ubicua mientras

que GLUT9b se restringe a los principales órganos implicados en el transporte de uratos, como el hígado y el riñón. Es independiente de la concentración de sodio, cloro y aniones, pero dependiente de voltaje.

Efectos metabólicos del ácido úrico

El ácido úrico induce la expresión genética de quimiocinas y factores de crecimiento, como la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, y estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular. Además, la expresión de MCP-1 inducida por ácido úrico en células musculares lisas vasculares es atenuada por antioxidantes, lo que sugiere una implicación del mecanismo dependiente redox. En las células musculares lisas, el ácido úrico activa las vías proinflamatorias críticas y estimula la proliferación del óxido nítrico e inhibe la migración y estimula la proliferación celular, que está mediada, en parte, por la expresión de la proteína C reactiva. En los adipocitos, los efectos dependientes de redox del ácido úrico están mediados por la activación de la producción de oxidante intracelular a través de NAPH oxidasa.

El incremento del ácido úrico en plasma esta asociado con algunos efectos benéficos. La administración de ácido úrico aumenta la capacidad antioxidante del plasma, reduce el estrés oxidativo asociado con el ejercicio y restablece la función endotelial en pacientes con diabetes tipo 1 y fumadores. El ácido úrico representa hasta el 60% de la capacidad antioxidante del plasma. Elimina radicales libres, estabiliza la vitamina C, inactiva peroxinitrito, previene la inactivación inducida por el peróxido de hidrógeno de la superóxido dismutasa extracelular. Se ha sugerido que el ácido úrico contrarresta el daño oxidativo relacionado con la aterosclerosis y el envejecimiento en seres humanos.

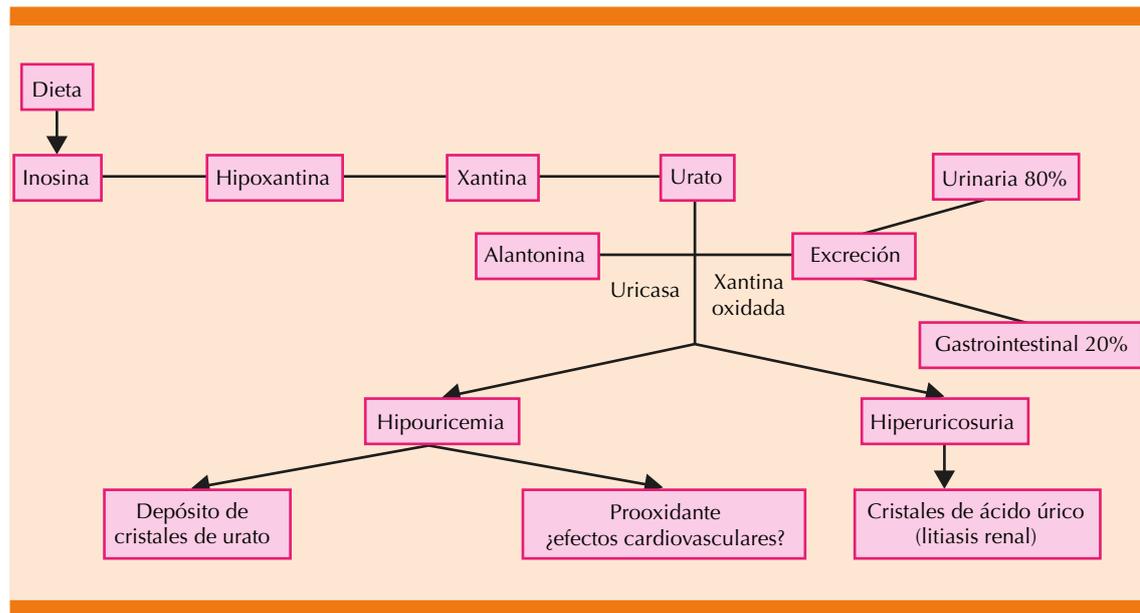


Figura 2. Vías de la homeostasia del urato. Esquema de resumen de las vías para producir ácido úrico, para convertirlo en alantoína por la enzima hepática.

Estos hallazgos implican que el ácido úrico podría actuar de manera positiva en la prevención de la función vascular. Las acciones prooxidantes y proinflamatorias atribuidas al ácido úrico podrían ser resultado de la conversión de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa y de la subsecuente acumulación de especies reactivas de oxígeno que se producen en paralelo con la producción de ácido úrico como efecto de la degradación de ATP bajo condiciones isquémicas. En este caso, la subproducción de especies reactivas de oxígeno podría causar la reacción inflamatoria y el daño de la pared arterial atribuido al exceso de ácido úrico.⁴

HIPOURICEMIA

La hipouricemia se define como una concentración sérica de ácido úrico igual o menor a 2.0 mg/dL. Sperling propuso que debía utilizarse 2.1 mg/dL como punto de corte debajo de la normalidad en mujeres y 2.5 mg/dL en hom-

bres.^{5,6} Su incidencia varía del 0.15 al 3.3% en la población en general y del 1.2 al 2.5% en pacientes hospitalizados.

La hipouricemia no tiene el mismo efecto que la hiperuricemia en la práctica clínica, lo que puede estar relacionado con su menor incidencia y con no tener manifestaciones específicas, lo que condiciona que no se considere en la práctica y que su existencia se considere únicamente una curiosidad. Sin embargo, la hipouricemia es cada vez más frecuente. En general, la hipouricemia es causada por trastornos metabólicos, producción insuficiente de ácido úrico, transporte anormal de ácido úrico o excreción renal de ácido úrico.⁷

El organismo produce alrededor de 700 mg de ácido úrico por día, de los que el 80% son endógenos, mientras que el 20% proviene de alimentos ricos en purinas. Dos terceras partes del ácido úrico (aproximadamente 500 mg) se excretan por el riñón, y el resto (aproximada-



mente 200 mg) se descompone por bacterias en el aparato intestinal. Cualquier anomalía en el proceso del metabolismo del ácido úrico puede provocar hipouricemia o hiperuricemia.⁸

La hipouricemia puede dividirse en dos tipos: por alteración en la síntesis de ácido úrico y por incremento en la eliminación renal. Así, cada tipo puede subdividirse en dos categorías, primaria y secundaria, según la patogénesis.

Disminución de la biosíntesis de ácido úrico

Causas primarias o heredadas: *a*) defectos genéticos en las enzimas: xantinuria tipo I (deficiencia de xantina oxidoreductasa); xantinuria tipo II (deficiencia de cofactor sulfurasa de molibdeno: deficiencias combinadas de xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa); deficiencia de cofactor de molibdeno; *b*) deficiencia de purina nucleósido fosforilasa y *c*) deficiencia de fosforribosilpirofosfato sintetasa. De las causas secundarias destacan la insuficiencia hepática y los inhibidores de xantina oxidoreductasa (por ejemplo, alopurinol, febuxostat).

Diversas enzimas participan en la biosíntesis de ácido úrico. Cualquier defecto enzimático puede provocar insuficiencia en la producción de urato. Las anomalías primarias en la biosíntesis de ácido úrico se deben a enfermedades congénitas hereditarias, como la deficiencia de xantina oxidasa, purina nucleósido fosforilasa y fosforribosilpirofosfato sintetasa.⁹

Los defectos genéticos de xantina oxidasa se dividen en xantinuria tipo I (deficiencia de oxidoreductasa de xantina) y xantinuria tipo II (deficiencia de cofactor de sulfurasa de molibdeno: deficiencias combinadas de xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa). Las anomalías secundarias a la biosíntesis de ácido úrico son causadas por otras enfermedades, como la enfermedad hepática grave o la admi-

nistración de inhibidores de la xantina oxidasa. Las células hepáticas son el sitio principal de la síntesis de ácido úrico y de la síntesis de nucleótido de hipoxantina, nucleótido de adenina (AMP) y nucleótido de guanina (GMP). Cuando se dañan las células hepáticas, se reduce la síntesis de xantina o se inhibe la actividad de la xantina oxidasa. La xantina no puede oxidarse a ácido úrico y la concentración de ácido úrico se reduce en la sangre.¹⁰

Aumento en la excreción de ácido úrico

De las causas primarias destacan: *a*) hipouricemia renal 1 (deficiencia de URAT1/SLC22A12), *b*) hipouricemia renal 2 (deficiencia de GLUT9/SLC22A9). De las secundarias, destacan el síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson (deficiencia de ATP7B); SIADH, diabetes, tumores malignos, nutrición parenteral total, fármacos prescritos como agentes uricosúricos o para bloquear otros aspectos de la excreción del túbulo renal (por ejemplo, sulfinpirazona, probenecid, benzbromarona).

La excreción de ácido úrico por vía renal sucede por la llamada hipótesis de los cuatro componentes, ésta explica cuatro fases para su excreción: filtración glomerular, reabsorción, secreción y reabsorción secretora del túbulo proximal; una lesión tubular renal por diferentes razones en estas vías puede conducir a mayor o menor excreción de ácido úrico.

Una serie de enfermedades pueden ocasionar lesión tubular renal y causar hipouricemia renal secundaria. Las enfermedades tubulares renales congénitas, como la enfermedad de Wilson y el síndrome de Fanconi, pueden dificultar la reabsorción de ácido úrico. Los pacientes con nefropatía asociada con diabetes mellitus pueden manifestar hipouricemia, esto puede deberse a diuresis osmótica y a reabsorción reducida de urato en los túbulos proximales. La reducción en

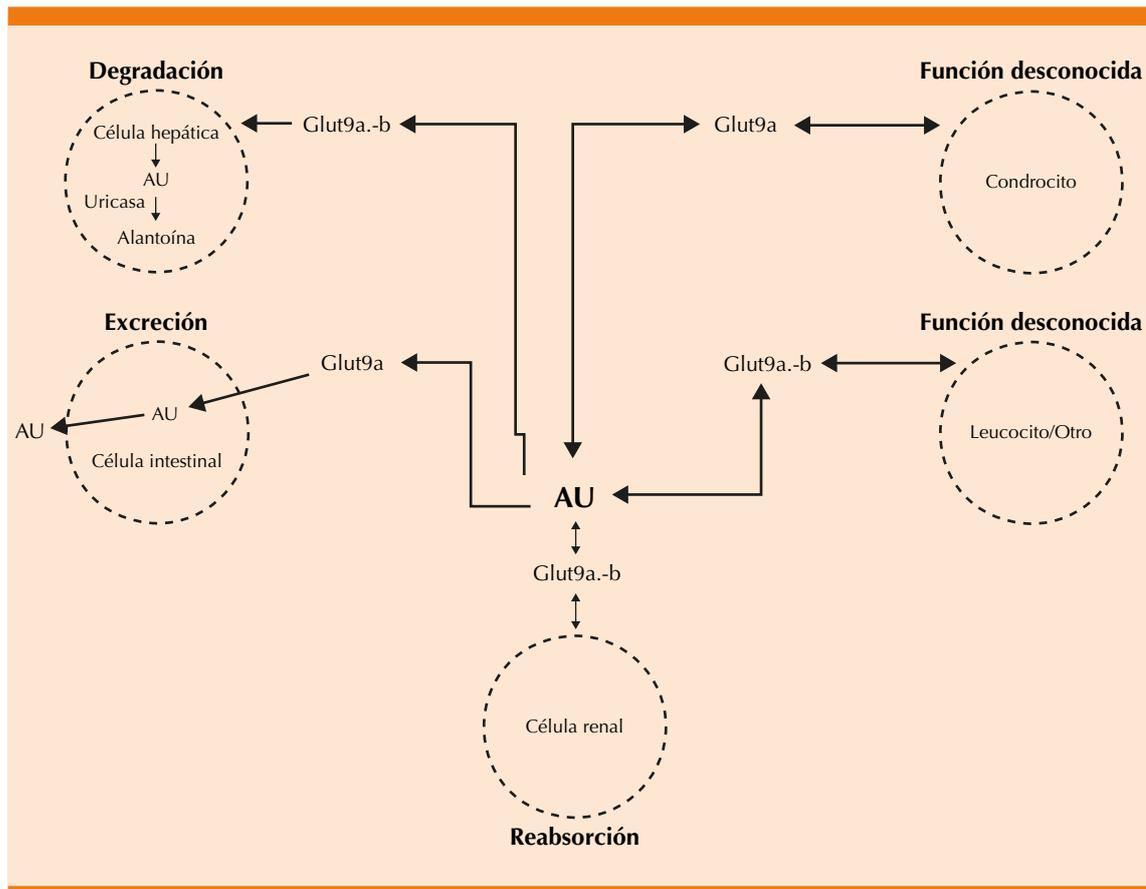


Figura 3. Expresión y función de Glut-9. El transportador Glut-9 juega un papel importante en el control de la homeostasia del urato en varios órganos.

el ácido úrico en plasma se debe a incremento en su aclaramiento renal. La hipouricemia es también un dato importante para el diagnóstico del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).¹¹ Además, medicamentos como la benzbromarona, probenecid, ácido salicílico y medio de contraste pueden causar hipouricemia al inhibir la absorción de ácido úrico en los túbulos renales.¹²

La hipouricemia renal primaria es una mutación genética conocida como hipouricemia renal hereditaria. Se divide en dos tipos de acuerdo con el gen mutado.

El tipo 1 es causado por mutaciones en la familia de portadores de soluto 22 (transportador de aniones orgánicos/catión), miembro 12 (SLC22A12), mientras que el tipo 2 (RHUC2) es causado por mutaciones en la familia de portadores de soluto 2, miembro 9 (Gen SLC2A9). URAT1 se expresa en la membrana luminal de las células tubulares proximales. El urato se transporta a través de URAT1 mediante la membrana apical de las células tubulares proximales. La alteración mutacional de SLC22A12 es la que ocasiona hipouricemia renal familiar. Se han descrito mutaciones en el gen SLC22A12 en pacientes japoneses que padecen



hipouricemia renal. Las mutaciones en este gen también se han descrito en familias israelíes de origen iraquí.¹³⁻¹⁶

El transportador GLUT9 se identificó como otro transportador de urato de alta capacidad, se considera el principal regulador de las concentraciones de urato en humanos. Es un transportador de ácido úrico dependiente de voltaje ubicado en células epiteliales tubulares renales. Participa en la reabsorción de ácido úrico en el riñón. GLUT9 es codificado por SLC2A9, por lo que una mutación del gen SLC2A9 puede conducir a una excreción más alta o más baja de ácido úrico, que puede causar hipouricemia o hiperuricemia que recientemente se ha asociado por hipouricemia familiar.^{17,18}

ESTUDIOS CLÍNICOS

Nam Son y colaboradores evaluaron las concentraciones séricas de ácido úrico en 30,000 personas. La prevalencia de hipouricemia fue del 4.4% en pacientes hospitalizados y del 0.53% en pacientes ambulatorios, con prevalencia general del 1.39%, las causas de hipouricemia en este estudio fueron: neoplasias sólidas, neoplasias hematológicas, diabetes mellitus y fármacos, como alopurinol, bloqueadores del receptor de angiotensina II, ácido acetilsalicílico, febuxostat y warfarina; sin embargo, en el 46% de los pacientes no se encontró ninguna causa evidente asociada con la disminución sérica de ácido úrico.¹⁹

Kuwabara realizó un estudio retrospectivo que incluyó aproximadamente a 90,000 pacientes en un periodo de seis años, la prevalencia de hipouricemia fue del 0.58%. Ésta fue mayor en mujeres que en hombres. En los sujetos con hipouricemia, la tasa de urolitiasis y enfermedad renal crónica fue del 1.2 y 2.3%, respectivamente. Los hombres con hipouricemia tuvieron

nueve veces más frecuencia de enfermedad renal previamente documentada que los sujetos sin hipouricemia.²⁰

Wakasugi y su grupo, en un estudio de cohorte, transversal, que utilizó datos del sistema de control y evaluación de salud de Japón en 2008, y en el que incluyeron 200,000 individuos, se demostró que la prevalencia de hipouricemia fue del 0.6%. La prevalencia de hipouricemia disminuyó con la edad en las mujeres, pero no en los hombres. La hipouricemia se asoció con disminución de la función renal en los hombres, pero no en las mujeres.²¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El ácido úrico es uno de los antioxidantes más importantes en el plasma humano, se correlaciona positivamente con la esperanza de vida en primates. La hipouricemia se vincula con mayor riesgo de enfermedades ateroscleróticas y cáncer, debido a la disminución del potencial antioxidante. Los escenarios clínicos asociados con la disminución en las concentraciones séricas de ácido úrico son urolitiasis, enfermedad renal e insuficiencia renal aguda relacionada con ejercicio extenuante. La hipouricemia es un predictor de la disminución de la función renal.^{21,22}

Sugihara y colaboradores evaluaron la función endotelial de 26 pacientes con hipouricemia y 13 sujetos control sanos, evidenciando que los pacientes con hipouricemia por mutaciones en los transportadores, principalmente SLC22A12 (URAT1), tenían disfunción endotelial.²³ Se ha mostrado que la hipouricemia es marcador temprano de disfunción renal en enfermos con diabetes. De esta manera, las manifestaciones clínicas más frecuentes de la hipouricemia son disfunción endotelial, litiasis renal y enfermedad renal.^{5,24,25}

CONCLUSIONES

La hipouricemia es una entidad que va más allá de una mera curiosidad clínica, representa un marcador de lesión renal que debe evaluarse de manera integral con base en su complejo sustrato genético y bioquímico, de lo que dependerá su interpretación, manejo y seguimiento adecuados.

REFERENCIAS

1. Praetorius E, Kirk JE. Hypouricemia: With evidence for tubular elimination of uric acid. *J Lab Clin Med* 1950; 35:865-868.
2. Sperling O, Weinberger A, Oliver I, Liberman U, De Vries A. Hypouricemia, hypercalciuria, and decreased bone density. A new hereditary syndrome. *Purine Metabolism in Man*. Springer US 1974; 717-721.
3. Mount DB, Kwon CY, Zanid-Nejad K. Renal urate transport. *Rheums Dis Clin N Am* 2006; 32: 313-331. doi: 10.1016/j.rdc.2006.02.006.
4. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016; 213: 8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
5. Esparza-Martin N, Garcia Nieto V. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia* 2011; 31: 44-50. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10588.
6. Sperling O, Scriver CR, Beaudet AL, Sky WS, Valle D. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw Hill 1989; 6: 2605-2619.
7. Ramsdell CM, Kelley W. The clinical significance of hypouricemia. *Ann Intern Med* 1973; 78: 239-422. doi: 10.7326/0003-4819-78-2-239.
8. Sebesta I, Stiburkova B, Bartl J, Ichida K, Hosoyamada M, Taylor J, Marinaki A. Diagnostic tests for primary renal hypouricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011; 30: 1112-1116. doi: 10.1080/15257770.2011.611483.
9. Mayaudon H, Burnat P, Eulry F, Payen C, Dupuy O, Ducorps M, Bauduceau B. Hereditary xanthinuria, rare cause of hypo-uric acidemia. 2 cases. *Presse Med* 1998; 27: 661-663.
10. Garcia-Amorin Z, Perez-Mendez C, Perez-Garcia I, Alonso-Bernardo L, Ramos-Polo E, Lopez-Sastre J, et al. Hypouricemia and cellular immunodeficiency associated with purine-nucleoside phosphorylase deficiency. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 472-474.
11. De Coek NM. Serum urate and urate clearance in diabetes mellitus. *Australas Ann Med* 1965; 14: 205-209.
12. Passeron A, Blanchard A, Capron L. Hypo-uricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: A prospective study. *Rev Med Interne* 2010; 31: 665-669. doi: 10.1016/j.revmed.2010.05.001.
13. Eraly SA, Vallon V, Rieg T, Gangoiti JA, Wikoff WR, Siuzdak G, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008; 33: 180-192. doi: 10.1152/physiolgenomics.00207.2007.
14. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447-452. doi: 10.1038/nature742.
15. Hamajima N, Okada R, Kawai S, Hishida A, Morita E, Yin G, Asai Y. Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 378-382. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.001.
16. Dinour D, Bahn A, Ganon L. URAT1 mutations cause renal hypouricemia type 1 in Iraqi Jews. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2175-2181. doi: 10.1093/ndt/gfq722.
17. Li S, Sanna S, Maschio A, Busonero F, Usala G, Mulas A, Bandinelli S. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet* 2007; 3: 194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194.
18. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008; 40: 437-442. doi: 10.1038/ng.106.
19. Son CN, Kim JM, Kim SH, Cho SK, Choi CB, Sung YK, et al. Prevalence and possible causes of hypouricemia at a tertiary care hospital. *Korean J Intern Med* 2016; 31 (5): 971. doi: 10.3904/kjim.2015.125.
20. Kuwabara M, Niwa K, Ohtahara A, Hamada T, Miyazaki S, Mizuta E, et al. Prevalence and complications of hypouricemia in a general population: A large scale cross-sectional study in Japan. *Plos One* 2017; 27: 12. doi: 10.1371/journal.pone.0176055.
21. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol* 2015; 41: 138-146. doi: 10.1159/000381106.
22. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K. Uric acid level has a U-shaped association with loss of kidney function in healthy people: A prospective cohort study. *PLoS One* 2015; 10.2: e0118031. doi: 10.1371/journal.pone.0118031.
23. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M, et al. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. *Circ J* 2015; 79: 1125-1132. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1267.
24. Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol* 1990; 10: 115-122. doi: 10.1159/000168065.
25. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hiperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 318-321. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00812.x.