

# Kyselina fytová – škodí či pomáhá?

Veronika Frýbortová<sup>1</sup>, Eva Anzenbacherová<sup>1</sup>, Pavel Anzenbacher<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav lékařské chemie a biochemie UP, Olomouc

<sup>2</sup>Ústav farmakologie, LF UP, Olomouc

Kyselina fytová (IP6) je nejhojněji se vyskytující inositolfosfát v přírodě, přítomný především v rostlinách, ale také v savcích buňkách. V současnosti je široce studována pro své rozmanité vlastnosti. Má schopnost vázat polyvalentní kationty, což bylo dříve považováno za nevýhodu ve spojitosti se sníženou dostupností minerálů z potravy. Na druhé straně jí tato struktura umožňuje funkci přírodního antioxidantu. Protektivní účinky kyseliny fytové byly popsány u patologických stavů včetně neurodegenerativních onemocnění, urolitiázy a rovněž zhoubného bujení.

**Klíčová slova:** kyselina fytová, fytáty, toxicita, antioxidační účinek, protinádorový účinek.

## Phytic acid – beneficial or not?

Phytic acid (IP6, inositol hexaphosphate) is the most abundant inositol phosphate in nature. It is present mostly in plants but it has been found also in mammalian cells. IP6 is extensively studied because of enormous variety of its properties. It binds polyvalent cations which was formerly considered as disadvantage responsible for lowered bioavailability of minerals in food. On the other hand, its structure allows it to act as a natural antioxidant. Protective effect of IP6 has been found in various pathologies incl. neurodegenerative disorders, urolithiasis as well as in malignancies.

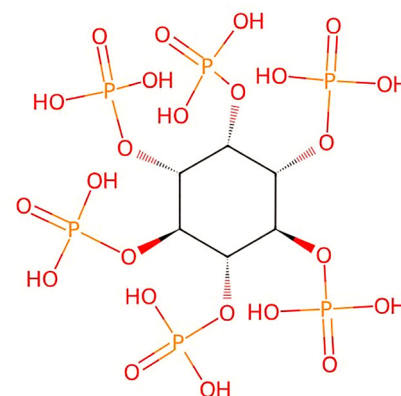
**Key words:** phytic acid, phytates, toxicity, antioxidant, anticancer potential.

Kyselina fytová – škodí či pomáhá? Otázky tohoto typu nejsou, popravdě, příliš šťastné – vždyť již Paracelsus (1) je znám svým výrokem (zkráceně) „dosis facit venenum“, ve volném překladu, „dávka činí látku jedem“. Podobné otázky nejsou tedy ani korektní, i když v literatuře je kategorizace cizorodých látek (látek, které nejsou organismu vlastní), často volně používána. Kyselina fytová, jako zásobní zdroj fosfátu v semenech rostlin, je známa přes sto padesát let, její strukturu určil Anderson (2) jako *myo*-inositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexakis dihydrogenfosfát (IP6), tedy jako jednoduchou cyklickou strukturu se šesti fosfátovými (resp. dihydrogenfosfátovými) skupinami navázanými esterovými vazbami na každou hydroxylovou skupinu šesti atomů uhlíku (Obr. 1). Kyselina fytová je látka vyskytující se především v rost-

linách, ale její biosyntéza byla rovněž popsána u savců včetně člověka (3). Denní příjem kyseliny fytové ze stravy u člověka závisí na geografické lokalizaci, nutričních zvyklostech a ekonomických podmínkách; ve vyspělých zemích činí denně průměrně 200–750 mg, v rozvojových zemích 1800–2100 mg; u veganů významně přes uvedené hodnoty (přes 2600 mg/den) (4).

Ze struktury kyseliny fytové vyplývá, že se jedná o velmi polární látku, schopnou ionizovat dvanáct skupin OH (po dvou z každého fosfátového zbytku), a že bude schopna interagovat s odpovídajícími polárními strukturami (5). Podle hodnoty pH v gastrointestinálním traktu člověka i hospodářských zvířat (od 1,0 do 7,5) (6) mohou fosfátové zbytky kyseliny fytové vázat 4 až 12 vodíkových protonů.

**Obr. 1.** Kyselina fytová. Převzato z: Protein Data Bank in Europe



Aktuální ionizace molekuly kyseliny fytové se může měnit podle fyziologických podmínek, tj. podle iontové síly, přítomnosti elektrolytů apod (5).

Typickým partnerem vážícím se na kyselinu fytovou jsou ionty kovů. Kyselina fytová váže anorganické kationty formou pevných komplexů. Stabilita těchto komplexů je dána opět hodnotou pH, iontovou silou, přítomností dalších elektrolytů, teplotou a také koncentrací a vlastnostmi jednotlivých kationtů. V prostředí s neutrálním pH jsou nejstabilnější komplexy  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  relativně nejméně pak komplexy  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  (5, 7). Interakce kyseliny fytové s kationty kovů vede ke vzniku komplexů, které jsou většinou za fyziologických pH nerozpustné. Tato skutečnost vedla k úvahám o významně snížené biologické dostupnosti těchto kationtů, důležitých pro správnou funkci řady biologických struktur v přítomnosti kyseliny fytové (8, 9). Z tohoto důvodu byla označena jako „antinutrient“ (4, 5) a povědomí o tomto označení, ač velmi zjednodušujícím a neopodstatněném, lze nalézt dodnes.

Negativní efekt kyseliny fytové byl pozorován u vstřebávání železa, a proto bývá spojována s rizikem rozvoje anemických onemocnění, především v rozvojových zemích s populací závislou na jednoduchové stravě, např. na bázi sóji (4, 10). Tato zjištění vedla k rozvoji metod směřujících k odstranění kyseliny fytové z běžných potravin, nejčastěji přidáním enzymu fytázy, která hydrolyzuje vazbu fosfátu na sacharidové hydroxyly.

Naproti tomu existují pokusy využít schopnosti kyseliny fytové vázat ionty kovů k vychytání iontů olovnatých a kadmennatých z krevního oběhu a z potravy (mléka) (4) a úvahy o použití fytátů k odstranění rtuti z kontaminovaného prostředí, vody a půdy (7).

U lidských populací s dostatečně vyváženou stravou nebyl negativní vliv kyseliny fytové pozorován. Jinými slovy, minimalizace příjmu fytátů není zapotřebí, pokud nedochází k deficienci v příjmu minerálů ze stravy (5, 11). Intenzivní studium vlastností kyseliny fytové a fytátů naopak ukázalo, že tato netoxická sloučenina má velký potenciál aplikací v různých oborech, včetně průmyslových oborů, a především pro ochranu zdraví (12, 13).

Řada prospěšných funkcí kyseliny fytové je založena na antioxidačních vlastnostech kyseliny fytové. Ukázalo se, že komplex (chelát) vytvořený při vazbě kyseliny fytové na ionty železa brání reakcím iontů železnatých,

kteří vedou ke tvorbě reaktivních sloučenin např. hydroxylového radikálu. Antioxidační schopnost fytátů brání peroxidaci lipidů a je srovnatelná s účinkem známých antioxidantů, jako je askorbát, EDTA (Chelaton) nebo butylovaný hydroxytoluen (BHT). Vzhledem k antioxidačním vlastnostem zabraňuje kyselina fytová také peroxidaci lipidů v mozku a podílí se na zmírnění zánětu u neurodegenerativních onemocnění, jako je demence či Alzheimerova choroba. Pozitivní korelace mezi denním příjmem fytátů a zlepšením kognitivních funkcí u osob starších 60 let byla nalezena v recentní studii (14).

Použití kyseliny fytové v potravinářském průmyslu je především v ochraně před snížením kvality masa, od změny barvy po prodloužení doby použití (5, 12). Antibakteriální aktivity kyseliny fytové byly pozorovány u dvou gram pozitivních (*Escherichia coli* ATCC11229, *Staphylococcus aureus* ATCC6538P) a dvou gram negativních (*Bacillus subtilis* ATCC6633, *Salmonella typhimurium* CICC27483) bakteriálních kmenů. Možným mechanismem účinku je snížení produkce ATP nebo narušení integrity cytoplazmatické membrány např. peroxidací lipidů (15).

Jednou z mnoha perspektivních a v současné době intenzivně studovaných oblastí aplikace fytátů u člověka je příspěvek fytátů k terapii nádorových onemocnění. Protinádorový účinek fytátů není zatím plně vysvětlen. Bylo prokázáno, že kyselina fytová a inositolfosfáty mohou vstupovat do buněk, včetně rakovinných (16). Hypotézy zahrnují především vliv inositolfosfátů s menším počtem fosfátových skupin na buněčné signály regulující buněčný cyklus, růst a buněčnou diferenciaci; chelatace iontů železa pak vede k potlačení vzniku hydroxylových radikálů a dalších poškození buňky (13, 17). O vlivu fytátů na buněčnou proliferaci a tumorigenitu existovaly předběžné výsledky na buněčných modelech (12). Rovněž epidemiologické studie se středozevní dietou upozorňovaly na možnost, že k pozitivnímu vlivu na zdraví člověka přispívají také další komponenty než vláknina a nízkomolekulární sloučeniny např. flavonoidy. Těmito komponenty by mohla být kyselina fytová a fytáty (18, 19). Klinické studie potvrdily benefičiální efekt kyseliny fytové a fytátů. Kombinace s chemoter-

apeutiky u pacientek s nádory prsu vedla ke zlepšení kvality života a snížení nežádoucích účinků chemoterapie (mj. omezené snížení počtu leukocytů a destiček) (20). Ve dvojité zaslepené randomizované šestiměsíční studii po chirurgickém zásahu a podávání kyseliny fytové bylo vykázáno rovněž významné zlepšení kvality života a funkčních schopností (21). V literatuře je rovněž popsán prospěšný vliv kombinace fytátů a inositolu na terapii melanomu. Pacient s pokročilým melanomem si vyžádal terapii kyselinou fytovou a inositolem, kdy došlo ke kompletní remisi, která trvala další tři roky. Článek upozorňuje na potřebu dalších studií zaměřených na antiproliferativní a imunomodulační účinky obou látek (22).

K prospěšným účinkům kyseliny fytové také patří její regulační role v metabolismu sacharidů. Bylo zjištěno, že kyselina fytová je schopná redukovat hladinu krevní glukózy ovlivněním exprese mRNA některých genů zapojených do glykolýzy a glukoneogeneze (např. fosfoenolpyruvátkarboxykinázy nebo glukózového transportéru typu 4), čímž nabízí potenciál ke zlepšení stavu řady metabolických onemocnění včetně diabetu mellitu 2. typu (DM2T) (3, 23). Klinická studie (24) popisuje signifikantní snížení hladin glykovaného hemoglobinu a produktů pokročilé glykace u pacientů s DM2T po tříměsíční suplementaci 1 100 mg kyseliny fytové. Produkty pokročilé glykace hrají důležitou roli v rozvoji aterosklerózy nejen u pacientů s DM2T.

Vlastnost kyseliny fytové vázat polyvalentní kationty může být využita pro prevenci vzniku ledvinových kamenů, díky její vyšší afinitě k vápenatým kationtům, než má oxalát, který se na vzniku ledvinových kamenů podílí (25). Pro zjištění účinků kyseliny fytové na tvorbu ledvinových kamenů bylo podáváno 380 mg kyseliny fytové pacientům se zvýšenou kostní resorpcí, trpících kalciií a tvorbou ledvinových kamenů. Po tříměsíční léčbě byla hodnota kalciiurie významně snížena u skupiny pacientů konzumujících IP6 (26).

Přehled klinických studií s kyselinou fytovou realizovaných do roku 2022 je uveden v práci Pujola et al. (13).

Práce byla podpořena granty agentury  
UPOL IGA\_LF\_2023\_004 a 017.

## LITERATURA

- Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. Farmakologie, Praha: Grada Publishing; 2018:4.
- Anderson RJ. A contribution to the chemistry of phytin. *J Biol Chem.* 1914;17:171-190.
- Chatree S, Thongmaen N, Tantivejkul K, et al. Role of inositols and inositol phosphates in energy metabolism. *Molecules.* 2020;25:5079.
- Schlemmer U, Frölich W, Prieto RM, et al. Phytate in foods and significance in humans: Food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53:330-375.
- Wang R, Guo S. Phytic acid and its interactions: Contributions to protein functionality, food processing, and safety. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021;20:2081-2105.
- Evans DF, Pye G, Bramley R, et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subject. *Gut.* 1988;29:1035-1041.
- Crea F, De Stefano C, Milea D, et al. Formation and stability of phytate complexes in solution. *Coordination Chem Revs.* 2008;252:1108-1120.
- Angel R, Tamim NM, Applegate TJ, et al. Phytic Acid Chemistry: Influence on Phytin-Phosphorus Availability and Phytase Efficacy. *J Applied Poultry Res.* 2002;11:471-480.
- Kumar V, Sinha AK, Makkar HPS, et al. Dietary Roles of Phytate and Phytase in Human Nutrition. A Review. *Food Chem.* 2010;120:945-959.
- Hurrell RF, Juillerat MA, Reddy MB, et al. Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *Amer J Clin Nutrition.* 1992;56(3):573-578.
- Belmiro RH, Tribst AAL, Cristianini M. Effects of high pressure processing on common beans (*Phaseolus vulgaris* L): Cotyledon structure, starch characteristics, and fytates and tannins contents. *Starch-Stärke.* 2020;72(34):1900212.
- Silva E, Bracarense APFRL. Phytic acid: From antinutritional to multiple protection factor of organic systems. *J Food Sci.* 2016;81(6):R1357-1362.
- Pujol A, Sanchis P, Grases F, et al. Phytate intake, health and disease: „Let thy food be thy medicine and medicine be thy food“. *Antioxidants.* 2023;12:146.
- Larvie DY, Armah SM. Estimated Phytate Intake Is Associated with Improved Cognitive Function in the Elderly, NHANES 2013-2014. *Antioxidants.* 2021;10(7):1104.
- Zhou Q, Zhao Y, Dang H, et al. Antibacterial effects of phytic acid against foodborne pathogens and investigation of its mode of action. *J Food Protection.* 2019;82(5):826-833.
- Vucenik I, Shamsuddin AM. [<sup>3</sup>H]-inositol hexaphosphate (phytic acid) is rapidly absorbed and metabolized by murine and human malignant cells in vitro. *J Nutr Chem.* 1994;861-868.
- Vucenik I, Druzijanic A, Druzijanic N. Inositol hexaphosphate (IP6) and colon cancer: From concepts and first experiments to clinical application. *Molecules.* 2020;25:5931.
- Graf E, Eaton JW. Dietary suppression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer.* 1985;56:717-718.
- Wiśniewski K, Jozwik M, Wojtkiewicz J. Cancer prevention by natural products introduced into the diet – selected cyclitols. *Int J Mol Sci.* 2020;12:146.
- Bačič J, Družijanič N, Karlo R, et al. Efficacy of IP6 + inositol in the treatment of breast cancer patients receiving chemotherapy: Perspective, randomized, pilot clinical study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:12-15.
- Proletti S, Pasta V, Cucina A, et al. Inositol hexaphosphate (InsP6) as an effective topical treatment for patients receiving adjuvant chemotherapy after breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:43-50.
- Khurana S, Baldeo C, Joseph RW. Inositol hexaphosphate plus inositol induced complete remission in stage IV melanoma: a case report. *Melanoma Res.* 2019;29(3):322-324.
- Kim JN, Han SN, Kim HK. Phytic acid and myo-inositol support adipocyte differentiation and improve insulin sensitivity in 3T3-L1 cells. *Nutr Res.* 2014;34(8):723-731.
- Sanchis P, Rivera R, Berga F, et al. Phytate decreases formation of advanced glycation end-products in patients with Type II Diabetes: Randomized crossover trial. *Sci. Rep.* 2018;8:9619.
- Kumar A, Singh B, Raigond P, et al. Phytic acid: Blessing in disguise, a prime compound required for both plant and human nutrition. *Food Res Int.* 2021;142:110193.
- Guimerà J, Martínez A, Bauza JL, et al. Effect of phytate on hypercalciuria secondary to bone resorption in patients with urinary stones: Pilot study. *Urolithiasis.* 2022;50:685-690.