

## نقش دوگانه اسید فیتیک: از ترکیب ضد مغذی تا عامل محافظتی در بیماری ها؛ یک

### مطالعه مروری

#### فائزه قنبری گوهری

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

#### چکیده

اینوزیتول هگزا فسفات یا فیتیک اسید منبع اصلی ذخیره فسفات در سلول های گیاهی و پستانداران می باشد. حدود ۶۰-۹۰٪ فسفات کل سلول در این ترکیب ذخیره شده است. فیتیک اسید به سبب خواص ساختاری خود می تواند به ترکیبات مغذی از قبیل انواع مواد معدنی، پروتئین ها، نشاسته و حتی آنزیم های هضمی متصل گشته و روی عملکرد، هضم و جذب آن ها تاثیر گذار باشد. به همین علت فیتیک اسید را جزو ترکیبات ضد مغذی طبقه بندی نموده اند. با این حال مطالعات مختلفی اثرات مفید فیتیک اسید را در پیشگیری، مدیریت و درمان بیماری های مزمن از قبیل بیماری های قلبی عروقی، دیابت شیرین، پوکی استخوان، سنگ کلیه و انواع سرطان ها نشان داده و آن را به عنوان یک غذا-دارو معرفی نموده اند. مطالعات همچنین نشان داده اند که فیتیک اسید می تواند روی تعادل ردوکس در بدن تاثیر گذار بوده و تشکیل رادیکال های هیدروکسیل موثر در فرایندهای پراکسیداسیون لیپید، اکسیداسیون پروتئین و تخریب DNA را کاهش دهد. همچنین فیتیک اسید با اثر بر فرایندهای التهابی میتواند التهاب سیستمی ایجاد شده در بیماری های مزمن را تعدیل نماید. بنابراین با توجه به اثرات متناقض فیتیک اسید در شرایط بالینی مختلف و اثرات آن بر وضعیت سلامتی و بیماری ها هدف این مطالعه بررسی اثرات دوگانه فیتیک اسید در شرایط سلامتی و بیماری می باشد.

**واژگان کلیدی:** فیتیک اسید، اینوزیتول هگزا فسفات، ضد مغذی، دیابت، سرطان

## مقدمه

اخیرا مطالعات زیادی فواید سلامتی غذاهای گیاهی را به سبب وجود ترکیبات ضد مغذی زیر سوال برده اند ( Samtiya, ۲۰۲۰). یکی از این ترکیبات که به عنوان ضد مغذی شناخته شده است اینوزیتول هگزا فسفات (فیتیک اسید) است (Samtiya et al., ۲۰۲۰). فیتیک اسید ترکیب طبیعی حلقه اینوزیتول با فسفات بوده که تقریبا در تمام سلول های گیاهی و پستانداران دیده می شود (Blood, Kalschne, Amaral, Baraldi, & Canan, ۲۰۲۳). این ترکیب منبع اصلی ذخیره فسفات در بسیاری از منابع غذایی می باشد (Victor Raboy, ۲۰۰۱). این ترکیب بین ۰.۵-۳ درصد وزن خشک اغلب مواد غذایی را تشکیل داده و حدود ۹۰-۶۰ درصد کل ذخایر فسفات را شامل می شود (Grases & Costa-Bauza, ۲۰۱۹). فیتیک اسید معمولا به صورت نمک غیر محلول کلسیم/منیزیم (فیتین) در بسیاری از دانه های خوراکی، حبوبات، مغزی جات و غلات کامل یافت می شود (Blood et al., ۲۰۲۳). ساختار فیتیک اسید به صورتی است که امکان اتصال آن را به انواع مواد معدنی از قبیل آهن، کلسیم، مس و زینک فراهم می سازد (Singh & Prasad, ۲۰۲۳). اتصال فیتات در PH خنثی به مواد معدنی منجر به تشکیل ترکیبات نامحلولی می گردد که توسط آنزیم های هضمی بدن تجزیه نمی گردند (Gibson, Raboy, & King, ۲۰۱۸). به همین علت فیتیک اسید به عنوان یک ترکیب ضد مغذی شناخته می شود. دریافت روزانه فیتات در رژیم های گیاهخواری و همچنین در افراد ساکن مناطق روستایی کشور های در حال توسعه بین ۲۶۰۰-۲۰۰۰ میلی گرم در روز تخمین زده می شود. این در حالی است که رژیم های مختلط حاوی حدود ۶۵۰ میلی گرم فیتات در روز می باشند (Vashishth, ۲۰۱۷). روش های آماده سازی و طبخ غذا نیز می توانند بر محتوای فیتات آنها تاثیر گذار باشند (Ram, & Beniwal, ۲۰۱۷). روش های آماده سازی و طبخ غذا نیز می توانند بر محتوای فیتات آنها تاثیر گذار باشند (Lestienne, Icard-Vernière, Mouquet, Picq, & Trèche, ۲۰۰۵). روش های خیساندن، تخمیر، جوانه زنی و پخت می توانند محتوای فیتات غذاها را تا حدی کاهش داده و منجر به افزایش زیست دسترسی مواد معدنی گردند (Lestienne et al., ۲۰۰۵).

علی رغم اینکه بسیاری از مطالعات از اثر شلاته کنندگی فیتات به عنوان عامل منفی و موثر در کاهش زیست دسترسی مواد معدنی یاد می کنند، مطالعات دیگری این ویژگی ساختاری فیتات را در بروز فواید سلامتی در بیماری های مزمن غیر واگیردار از قبیل دیابت، سرطان، بیماری های قلبی عروقی، پوکی استخوان سنگ کلیه و فواید ضد التهابی و آنتی اکسیدانی آن دخیل می دانند و از فیتات به عنوان غذا-دارو نام می برند (Kumar, Sinha, Makkar, & Becker, ۲۰۱۰; Pujol, Sanchis, Grases, ۲۰۲۳). مطالعات زیادی عنوان نموده اند که فیتات به علت اثر شلاته کنندگی آهن می تواند از جذب مقادیر اضافی آهن و متعاقب آن بروز واکنش های فنتون و افزایش رادیکال های آزاد هیدروکسیل جلوگیری کرده و زمینه بروز بیماری های مرتبط با استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (Canan et al., ۲۰۱۲). بروز عوارض جانبی مرتبط با بیماری های مزمن غیرواگیر دار عمدتا ناشی از کشیده شدن ماشه التهاب در بدن و شروع آبشارهای التهابی بوده که منجر به حفظ مداوم التهاب سیستمی سطح پایین در افراد مبتلا می گردد (León-Pedroza et al., ۲۰۱۵). به نظر می رسد فیتات با تاثیر بر فرایندهای التهابی و تعدیل سیتوکین های پیش التهابی و ضد التهابی میتواند تا حدودی از شدت التهاب در بدن بکاهد (Cholewa et al., ۲۰۰۸). از آنجا که بروز بیماری های مزمن غیر واگیر در دنیا در حال افزایش است و عوارض جانبی مرتبط با این بیماری ها، علاوه بر کاهش کیفیت زندگی فرد، بار مالی بسیار زیادی بر سیستم بهداشت و درمان تحمیل نموده و درصد بالایی از مرگ و میرهای سالانه را به خود اختصاص می دهند (Biener, Cawley, & Meyerhoefer, ۲۰۱۷). استفاده از هر نوع درمان جایگزین و تکمیلی در راستای مدیریت بیماری و عوارض بالقوه آن منطقی به نظر می رسد. از طرفی به سبب منابع

غذایی گسترده آن، فیتات کم و بیش در رژیم غذایی روزانه تمام افراد موجود می باشد (Oatway, Vasanthan, & Helm, ۲۰۰۱). بنابراین هدف این مطالعه بررسی اثرات دوگانه فیتیک اسید و منابع غذایی آن در بیماری های مختلف می باشد.

## یافته ها

### اثر فیتات بر بیماری های قلب و عروق

مصرف فیتات می تواند پروفاایل لیپیدی را تحت تاثیر قرار دهد. این ترکیب علاوه بر کاهش کلسترول تام و LDL کلسترول، منجر به افزایش HDL کلسترول نیز می گردد (S.-H. Lee et al., ۲۰۰۷). فیتات به اسیدهای صفراوی موجود در روده متصل شده و از بازجذب آنها جلوگیری می کند. افزایش دفع اسیدهای صفراوی منجر به تحمیل کبد جهت استفاده از منابع کلسترول خود در راستای تشکیل اسیدهای صفراوی جدید می گردد و در نهایت کلسترول خون کاهش می یابد (Pallauf & Rimbach, ۱۹۹۷). فیتات همچنین منجر به کاهش سطوح تری گلیسیرید به میزان ۰.۰۲ درصد در رژیم می گردد (Onomi, Okazaki, & Katayama, ۲۰۰۴).

از طرف دیگر فیتات به عنوان منبع اصلی فسفر در بدن بدون دخالت مستقیم بر سطوح خونی کلسیم و فسفر از تشکیل و رشد کریستال های هیدروکسی آپاتیت جلوگیری کرده و به این صورت در پیشگیری از کلسیفیکاسیون عروقی موثر است (Ferrer et al., ۲۰۱۸). فرمولاسیون دارویی میواینوزیتول هگزافسفات تحت عنوان Sanifit's SNF۴۷۲ در مطالعات بالینی جهت پیشگیری و مدیریت کلسیفیکاسیون عروقی مورد استفاده قرار گرفته و فواید فیتات را در این زمینه تایید نموده است (Ferrer et al., ۲۰۱۸).

### اثر فیتیک اسید بر دیابت

دیابت شیرین در نتیجه نبود انسولین و یا مقاومت گیرنده های انسولین ایجاد می شود که در نهایت منجر به اختلال متابولیسم درشت مغذی ها از قبیل کربوهیدرات، چربی و پروتئین می گردد (Yang, Jiang, & Guo, ۲۰۲۳). مدیریت عوارض جانبی دیابت از قبیل رتینوپاتی، نوروپاتی و نوروپاتی هزینه بر بوده و بر کیفیت زندگی بیماران نیز تاثیر بسزایی دارد (Khalil, ۲۰۱۷). با اثر فریک اسید روی پروتئین ها، ترکیبات نهایی گلیکاسیون یا AGEs تولید می گردند که در ایجاد این عوارض جانبی دخیل می باشند (J. Lee, Yun, & Ko, ۲۰۲۲). مطالعات نشان داده اند که فیتیک اسید می تواند با شلاته کردن فریک اسید و کاهش دسترسی پروتئین ها به این ماده معدنی بروز واکنش های گلیکاسیون را کند نموده و میزان ترکیبات نهایی گلیکاسیون پروتئین ها را در افراد دیابتی کاهش دهد (Sanchis et al., ۲۰۱۸). همچنین مطالعات نشان دادند که مصرف فیتات منجر به افزایش فعالیت آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز می گردد (L. Dilworth, Stennett, & Omoruyi, ۲۰۲۳).

فیتات میتواند هضم نشاسته را به صورت اتصال مستقیم و غیر مستقیم کاهش دهد. فیتات در اتصال مستقیم به آنزیم آلفا آمیلاز در روده میزان هضم و زیست دسترسی نشاسته را در روده کاهش می دهد (V. Raboy, ۲۰۲۰). همچنین اتصال آن به یون کلسیم به عنوان کوفاکتور این آنزیم کلیدی منجر به کاهش فعالیت آلفا آمیلاز می گردد (Yilmaz et al., ۲۰۲۴).

دیابت منجر به ایجاد التهاب سیستمی سطح پایین در بدن می گردد که می تواند در تشدید عوارض جانبی دیابت دخیل باشد (Stone, Basit, Zubair, & Burns, ۲۰۲۴). خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی فیتات در حفظ تعادل ردوکس و تعدیل

سیتوکین های پیش التهابی می تواند عوارض جانبی احتمالی را در افراد دیابتی مدیریت نماید (L. Dilworth et al., ۲۰۲۳). اثرات آنتی اکسیدانی فیتات در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی نیز موثر است (Wee, Yang, Chen, Yen, & Wang, ۲۰۲۱). به همین علت فیتات می تواند به عنوان یک راه درمانی در دیابت مورد بررسی قرار گیرد. (Zajdel, Wilczok, Węglarz, & Dzierżewicz, ۲۰۱۳).

#### اثر فیتیک اسید بر سلامت استخوان

استئوپروز یکی از اختلالات مهم استخوانی مخصوصا در خانم ها پس از سنین یائسگی می باشد (Asadi et al., ۲۰۲۲; Kanis et al., ۲۰۲۳). این بیماری می تواند روی کیفیت زندگی افراد تاثیر منفی گذاشته و امکان انجام امور روزانه فرد را محدود نماید. از طرفی کلسیفیکاسیون های اکتوپیک علاوه بر تاثیر منفی در بافت کلسیفیه شده، منجر به برداشت کلسیم و جذب استخوان به عنوان منبع اصلی کلسیم بدن می گردد (Sanchis et al., ۲۰۲۱). فیتات با فرایندی مشابه داروهای ضد استئوپروز از قبیل پیروفسفات ها و بیس فسفونات ها به طور فیزیکی به کریستال های هیدروکسی آپاتیت متصل شده و از حلالیت و جذب آنها در استخوان جلوگیری می کند (Drake, Clarke, & Khosla, ۲۰۰۸; Sanchis et al., ۲۰۲۱). از طرفی فیتات بروز کلسیفیکاسیون های پاتولوژیک را در سایر بافت ها از قبیل عروق، قلب و کلیه کاهش داده و از اتلاف کلسیم استخوان نیز جلوگیری می نماید (Sanchis et al., ۲۰۲۱).

#### اثر فیتیک اسید بر سرطان ها

مطالعات متعددی عنوان می کنند که فیتیک اسید و سایر اینوزیتول فسفات ها می توانند با تعدیل فرایندهای زیستی مانند التهاب، آپوپتوز، آنژیوژنز، تکثیر، پیام رسانی سلولی و بیان ژن در پیشگیری از بروز سرطان ها دخیل باشند (Kandzari et al., ۲۰۱۰; Suzuki, Nishioka, Ishizuka, & Hara, ۱۹۹۷; Shamsuddin, Vucenik, & Cole, ۲۰۱۳). فرض بر این است که اینوزیتول فسفات ها در مسیرهای پیام رسانی ترانس می توانند روی تنظیم چرخه سلولی، رشد و تمایز سلول های بدخیم موثر باشند (Vucenik & Shamsuddin, ۲۰۰۳).

بیان بیش از حد ژن نیتریک اکسید سنتاز قابل القاء (iNOS) که در ارتباط با سرطان های مختلف می باشد با مصرف فیتات مهار می گردد (Kapral, Wawarczyk, Sośnicki, & Węglarz, ۲۰۱۵). فیتات با شلاته کردن آهن و جلوگیری از واکنش فنتون در جهت تشکیل رادیکال آزاد هیدروکسیل منجر به کاهش سطح التهاب سیستمی در بدن و بروز بدخیمی می گردد (Canan et al., ۲۰۱۲). اثرات آنتی اکسیدانی فیتات از افزایش رادیکال های آزاد اکسیژن جلوگیری کرده و بروز فرایندهای نامطلوب مانند پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون پروتئین و تخریب DNA را کاهش می دهد (Sharma, Jha, Dubey, & Pessarakli, ۲۰۱۲). همچنین فیتات با کاهش بیان TNF $\alpha$  و تعدادی از گیرنده های آن التهاب را تعدیل می نماید (Sudheer Kumar et al., ۲۰۰۴). فیتات با افزایش بیان گیرنده TNFR1 منجر به افزایش مرگ برنامه ریزی شده سلولی در سلول های بدخیم می گردد (Sudheer Kumar et al., ۲۰۰۴). از طرفی بیان گیرنده TNFR2 که مسئول واکنش های التهابی و ناخواسته TNF $\alpha$  الفا است با تاثیر فیتات کاهش می یابد (Sudheer Kumar et al., ۲۰۰۴). تعدیل پیام رسانی Cascade های داخل سلولی مانند فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز ۳، پروتئین کیناز C، فعال کننده پروتئین-۱ و NF $\kappa$ B در اثرات ضد سرطانی فیتات دخیل هستند (Matejuk & Shamsuddin, ۲۰۱۰; Vučenik & Stains, ۲۰۱۰). علاوه بر آن فیتات منجر به کاهش سطوح

لپتین و افزایش آدیپونکتین می‌گردد (Berridge & Irvine, ۱۹۸۴). افزایش غلظت آدیپونکتین منجر به تقویت اثرات آنتی کسیدانی شده و پروتئین واکنشی C و اینترلوکین ۶ مرتبط با التهاب را نیز کاهش می‌دهد (L. L. Dilworth, Omoruyi, Simon, Morrison, & Asemota, ۲۰۰۵).

فیتات فعالسازی NFkB را در سرطان های دهانه رحم و پروستات مهار می‌کند (Agarwal, Dhanalakshmi, Singh, & ۲۰۰۲). همچنین غذاهای غنی از فیتات شروع و پیشرفت سرطان کولون را به میزان زیادی به تعویق می‌اندازند (Matejuk & Shamsuddin, ۲۰۱۰; Navarro et al., ۲۰۱۶). همچنین فیتات در پیشگیری از سرطان پستان نیز دخیل است (Al-Fatlawi, Moshahid, Rizvi, & Ahmad, ۲۰۱۴). فیتات میتواند ساخت سلول های بدخیم سرطانی سینه را مهار نموده و با تعدیل ژن های تنظیم کننده آپوپتوز منجر به مرگ برنامه ریزی شده سلولی گردد (Al-Fatlawi et al., ۲۰۱۴). همچنین می‌تواند عوارض جانبی القا شده توسط کروماتوگرافی را در خانم های با سرطان پستان کاهش دهد (Proietti et al., ۲۰۱۷).

#### اثر فیتیک اسید بر سنگ های کلیه

حدود ۸۰-۷۰ درصد سنگ های کلیه از نوع کلسیم فسفات و کلسیم اگزالات می‌باشند (Prieto et al., ۲۰۱۹). در شرایطی که غلظت یون از میزان اشباع آن در محلول فراتر رود، فرایند کریستاله شدن اتفاق می‌افتد (Alealign & Petros, ۲۰۱۸). رژیم غنی از فیتات می‌تواند سطوح ادراری کلسیم را کنترل نموده و از کریستالیزه شدن کلسیم اگزالات در کلیه و مجاری ادراری جلوگیری کند (Zhou & Erdman, ۱۹۹۵). اینوزیتول فسفات ۲ و اینوزیتول فسفات ۳ می‌توانند از تشکیل کریستال هیدروکسی آپاتیت که به عنوان هسته تشکیل سنگ های کلیوی است جلوگیری کنند (Zhou & Erdman, ۱۹۹۵).

#### اثرات ضد تغذیه ای فیتیک اسید

مطالعات متعددی نشان داده اند که مصرف فیتات در مقادیر بالا به تنهایی بدون هیچ آماده سازی و پخت می‌تواند جذب مواد معدنی را کاهش دهد (Perez-Gregorio & Simal-Gandara, ۲۰۱۷). با این حال این اثر صرفا در مطالعات آزمایشگاهی تایید شده است (Perez-Gregorio & Simal-Gandara, ۲۰۱۷). ساختار فیتات امکان اتصال آن به مواد معدنی، پروتئین، نشاسته و حتی آنزیم های هضمی را می‌دهد (Nissar, Ahad, Hussain, & Naik, ۲۰۱۷). این اتصال منجر به تشکیل ترکیبات نامحلول گشته و هضم، جذب و زیست دسترسی مواد مغذی را تحت تاثیر قرار می‌دهد (Nissar et al., ۲۰۱۷). زینک، کلسیم، سدیم، آهن، منیزیم، منگنز و فلوراید مواد معدنی اصلی تحت تاثیر فیتات هستند (Nissar et al., ۲۰۱۷). اتصال فیتات به ترکیبات معدنی در PH فیزیولوژیک منجر به تشکیل ترکیبات غیر محلول و جلوگیری از جذب آنها در روده کوچک می‌گردد (Nissar et al., ۲۰۱۷). این موضوع مخصوصا در کشورهای در حال توسعه که سریال ها و حبوبات به عنوان غذای اصلی مصرف می‌شوند اهمیت بالایی دارد (Solomons, ۲۰۰۰). از طرفی رژیم غذایی افراد در این کشورها به اندازه کافی برای تامین میزان مواد معدنی مهم از قبیل آهن، زینک و منیزیم غنی نمی‌باشد (Solomons, ۲۰۰۰). به همین علت کاهش جذب مواد معدنی می‌تواند عوارض شدیدی مخصوصا در زمینه سلامت مادر و کودک داشته و منجر به بروز زایمان های زودرس، عقب ماندگی ذهنی نوزاد و کاهش عملکرد ایمنی و شناختی و اثرات منفی در رشد نرمال کودک گردد (Allen, ۲۰۰۰; Gupta, Gangoliya, & Singh, ۲۰۱۵; Shah & Sachdev, ۲۰۰۶).

آنمی یک سوم جمعیت کل دنیا را تحت تاثیر قرار داده است که نیمی از این افراد از کمبود آهن رنج می برند (Gupta et al., ۲۰۱۵). مصرف فیتات در این شرایط می تواند وضعیت افراد در معرض خطر را تشدید نماید. زینک نیز به عنوان یک فاکتور کلیدی در رشد و تمایز با فیتات اتصالات محکمی برقرار کرده و از دسترس بدن خارج می گردد (Gupta et al., ۲۰۱۵). دریافت کلسیم برای حفظ سلامت استخوان و دندان ها اهمیت بالایی دارد (Capozzi, Scambia, & Lello, ۲۰۲۰). زیست دسترسی پایین کلسیم، که توسط مصرف فیتات القا می شود، میتواند بروز پوکی استخوان را تسریع و یا پوکی استخوان ایجاد شده را تشدید نماید (Dendougui & Schwedt, ۲۰۰۴). گرچه قبل تر گفته شد در صورت رعایت نسبت مصرف کلسیم و فیتات، خود فیتات می تواند اثرات محافظتی و پیشگیرانه در بروز استئوپروز را ایفا نماید. در غیاب فیتات، بدن تا ۲۰٪ زینک بیشتر و تا ۶۰٪ منیزیم بیشتر از غذا جذب می نماید (Coulibaly, Kouakou, & Chen, ۲۰۱۱). توصیه می گردد فیتات کمتر از ۲۵ میلی گرم در هر ۱۰۰ گرم غذا مصرف گردد تا از دست دهی مواد معدنی به حداقل برسد (Nissar et al., ۲۰۱۷).

### بحث و نتیجه گیری

فیتات به علت ویژگی های ساختاری و توانایی شلاته کردن ترکیبات مغذی از قبیل انواع مواد معدنی، پروتئین ها، نشاسته ها و آنزیم های هضمی به عنوان یک ترکیب ضد مغذی معرفی گردیده است (Singh & Prasad, ۲۰۲۳). با این حال مطالعات متعددی فواید اثر شلاته کردن فیتات را در پیشگیری و بروز بیماری های پرخطر از قبیل بیماری های قلبی عروقی، دیابت، استئوپروز، سرطان ها و سنگ کلیه نشان داده اند (Kumar et al., ۲۰۱۰; Pujol et al., ۲۰۲۳; Sanchis et al., ۲۰۲۱; Sanchis et al., ۲۰۱۸). البته مصرف فیتات در یک سری از جوامع خاص مانند کشورهای درحال توسعه که رژیم غذایی غنی ندارند میتواند مشکل زا باشد (Solomons, ۲۰۰۰). از دست دهی مواد معدنی یک روند چند علتی است و باید اثر همه عوامل از قبیل فیبرها، پروتئین ها و سایر مواد معدنی را در زیست دسترسی و جذب آنها در نظر گرفت (Cai et al., ۲۰۲۴). همچنین فیتات طی فرایند های آماده سازی و پخت غذا مانند خیساندن، جوانه زدن و تخمیر کاهش می یابد (Lestienne et al., ۲۰۰۵). فیتات با اثر بر فرایندهای سلولی و مسیرهای پیام رسانی میتواند التهاب را در بدن کنترل نموده و از بروز بیماری های مزمن جلوگیری کرده و یا شروع آن ها را به تعویق بیندازد (Cholewa et al., ۲۰۰۸).

در نهایت فیتات در اغلب منابع گیاهی از قبیل غلات کامل، حبوبات و مغزی جات وجود داشته و افراد با توجه به تنوع رژیم غذایی خود در معرض دریافت آن هستند (Oatway et al., ۲۰۰۱). با توجه به ویژگی های ساختاری فیتات و اثرات متناقض آن در شرایط بالینی مختلف اینطور به نظر می رسد که تصمیم گیری جهت استفاده از آن به عنوان غذا-دارو یا تدبیر اقداماتی جهت کاهش آن در غذاها به سبب اثرات ضد تغذیه ای به وضعیت سلامتی و رژیم دریافتی فرد و جمعیت استفاده کننده می باشد.

مطالعات قبل اثرات ضد تغذیه ای فیتات را در شرایط آزمایشگاهی نشان داده اند اما مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری لازم است تا اثرات ضد تغذیه ای فیتات بررسی گردد. پیشنهاد می گردد مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری به تفکیک نوع بیماری صورت گیرد. همچنین جهت ارزیابی میزان دقیق اثرات مفید و یا مضر فیتات بهتر است عوامل مخدوش گر مانند نوع خاک، نوع فیتات، روش های آماده سازی و طبخ غذا، وضعیت رژیم غذایی و اثرات منفی سایر ترکیبات ضد تغذیه ای بر میزان جذب مغذی ها نیز در مطالعات لحاظ گردد.

### منابع



- Agarwal, C., Dhanalakshmi, S., Singh, R. P., & Agarwal, R. (۲۰۰۳). Inositol hexaphosphate inhibits constitutive activation of NF- kappa B in androgen-independent human prostate carcinoma DU145 cells. *Anticancer Res*, 23(5a), ۳۸۵۵-۳۸۶۱.
- Al-Fatlawi, A., Moshahid, M., Rizvi, M., & Ahmad, A. (۲۰۱۴). Anticarcinogenic activity of rice bran phytic acid against human breast cancer cell line (MCF-۷). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7, ۵.
- Alelign, T., & Petros, B. (۲۰۱۸). Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Adv Urol*, ۲۰۱۸, ۳۰۶۸۳۶۵. doi:۱۰.۱۱۵۵/۲۰۱۸/۳۰۶۸۳۶۵
- Allen, L. H. (۲۰۰۰). Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 71(۵ Suppl), ۱۲۸۰s-۱۲۸۴s. doi:۱۰.۱۰۹۳/ajcn/۷۱۵۰۱۲۸۰s
- Asadi, M., Razi, F., Fahimfar, N., Shirani, S., Behzad, G., & Salari, P. (۲۰۲۲). The Association of Coronary Artery Calcium Score and Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *J Bone Metab*, 29(۴), ۲۴۵-۲۵۴. doi:۱۰.۱۱۰۵/jbm.۲۰۲۲.۲۹.۲۴۵
- Berridge, M. J., & Irvine, R. F. (۱۹۸۴). Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature*, 312(۵۹۹۲), ۳۱۵-۳۲۱. doi:۱۰.۱۰۳۸/۳۱۲۳۱۵a
- Biener, A., Cawley, J., & Meyerhoefer, C. (۲۰۱۷). The high and rising costs of obesity to the US health care system. *Journal of general internal medicine*, 32, ۶-۸.
- Bloot, A. P. M., Kalschne, D. L., Amaral, J. A. S., Baraldi, I. J., & Canan, C. (۲۰۲۳). A Review of Phytic Acid Sources, Obtention, and Applications. *Food Reviews International*, 39(۱), ۷۳-۹۲. doi:۱۰.۱۰۸۰/۸۷۵۵۹۱۲۹,۲۰۲۱,۱۹.۶۶۹۷
- Cai, C., Liu, Y., Xu, Y., Zhang, J., Wei, B., Xu, C., & Wang, H. (۲۰۲۴). Mineral-element-chelating activity of food-derived peptides: influencing factors and enhancement strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, ۱-۱۵. doi:۱۰.۱۰۸۰/۱۰۴۰۸۳۹۸,۲۰۲۴,۲۳۶۱۲۹۹
- Canan, C., Delaroza, F., Casagrande, R., Baracat, M., Shimokomaki, M., & Ida, E. (۲۰۱۲). Antioxidant capacity of phytic acid purified from rice bran. *Acta Scientiarum. Technology*, 34. doi:۱۰.۴۰۲۵/actascitechnol.v۳۴i۴,۱۶۳۵۸
- Capozzi, A., Scambia, G., & Lello, S. (۲۰۲۰). Calcium, vitamin D, vitamin K۲, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas*, 140, ۵۵-۶۳. doi:۱۰.۱۰۱۶/j.maturitas.۲۰۲۰.۵۰۲۰
- Cholewa, K., Parfiniewicz, B., Bednarek, I., Swiatkowska, L., Jezienicka, E., Kierot, J., & Weglarz, L. (۲۰۰۸). The influence of phytic acid on TNF-alpha and its receptors genes' expression in colon cancer Caco-۲ cells. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 65(۱), ۷۵-۷۹.
- Coulibaly, A., Kouakou, B., & Chen, J. (۲۰۱۱). Phytic Acid in Cereal Grains: Structure, Healthy or Harmful Ways to Reduce Phytic Acid in Cereal Grains and Their Effects on Nutritional Quality. *American Journal of Plant Nutrition and Fertilization Technology*, 1, ۱-۲۲. doi:۱۰.۳۹۲۳/ajpnft.۲۰۱۱,۱,۲۲
- Dendougui, F., & Schwedt, G. (۲۰۰۴). In vitro analysis of binding capacities of calcium to phytic acid in different food samples. *European Food Research and Technology*, 219, ۴۰۹-۴۱۵. doi:۱۰.۱۰۰۷/s۰۰۲۱۷-۰۰۴۰۹۱۲-۷
- Dilworth, L., Stennett, D., & Omoruyi, F. (۲۰۲۳). Cellular and Molecular Activities of IP۶ in Disease Prevention and Therapy. *Biomolecules*, 13(۶). doi:۱۰.۳۳۹۰/biom۱۳۰۶۰۹۷۲
- Dilworth, L. L., Omoruyi, F. O., Simon, O. R., Morrison, E. Y., & Asemota, H. N. (۲۰۰۵). The effect of phytic acid on the levels of blood glucose and some enzymes of carbohydrate and lipid metabolism. *West Indian Med J*, 54(۲), ۱۰۲-۱۰۶. doi:۱۰.۱۵۹۰/s۰۰۴۳-۳۱۴۴۲۰۰۵۰۰۰۲۰۰۰۳
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (۲۰۰۸). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 83(۹), ۱۰۳۲-۱۰۴۵. doi:۱۰.۴۰۶۵/۸۳,۹,۱۰۳۲
- Ferrer, M. D., Ketteler, M., Tur, F., Tur, E., Isern, B., Salcedo, C., . . . Perelló, J. (۲۰۱۸). Characterization of SNF4۷۲ pharmacokinetics and efficacy in uremic and non-uremic rats models of cardiovascular calcification. *PLoS One*, 13(۵), e۰۱۹۷۰۶۱. doi:۱۰.۱۳۷۱/journal.pone.۰۱۹۷۰۶۱

- Ferry, S., Matsuda, M., Yoshida, H., & Hirata, M. (۲۰۰۲). Inositol hexakisphosphate blocks tumor cell growth by activating apoptotic machinery as well as by inhibiting the Akt/NFkappaB-mediated cell survival pathway. *Carcinogenesis*, 23(۱۲), ۲۰۳۱-۲۰۴۱.  
doi:۱۰.۱۰۹۳/carcin/۲۳,۱۲,۲۰۳۱
- Gibson, R. S., Raboy, V., & King, J. C. (۲۰۱۸). Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutr Rev*, 76(۱۱), ۷۹۳-۸۰۴. doi:۱۰.۱۰۹۳/nutrit/nuy.۰۲۸
- Grases, F., & Costa-Bauza, A. (۲۰۱۹). Key Aspects of Myo-Inositol Hexaphosphate (Phytate) and Pathological Calcifications. *Molecules*, 24(۲۴). doi:۱۰.۳۳۹۰/molecules۲۴۲۴۴۴۳۴
- Gupta, R. K., Gangoliya, S. S., & Singh, N. K. (۲۰۱۵). Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *J Food Sci Technol*, 52(۲), ۱۷۷-۱۸۴.  
doi:۱۰.۱۰۰۷/s۱۳۱۹۷-۰۱۳-۰۹۷۸-y
- Kandzari, S. J., Riggs, D., Jackson, B., Luchey, A., Oliver, C., & Zaslau, S. (۲۰۱۳). In vitro regulation of cell growth and angiogenesis by inositol hexaphosphate in bladder cancer. *Curr Urol*, 6(۴), ۱۹۹-۲۰۴. doi:۱۰.۱۱۵۹/۰۰۰۳۴۳۵۳۹
- Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Harvey, N. C., Cooper, C., Rizzoli, R., Dawson-Hughes, B., . . . Reginster, J. Y. (۲۰۲۳). The need to distinguish intervention thresholds and diagnostic thresholds in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 34(۱), ۱-۹. doi:۱۰.۱۰۰۷/s۰۰۱۹۸۰-۰۲۲-۰۶۵۷۷-۹
- Kapral, M., Wawarczyk, J., Sośnicki, S., & Węglarz, L. (۲۰۱۵). DOWN-REGULATION OF INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE EXPRESSION BY INOSITOL HEXAPHOSPHATE IN HUMAN COLON CANCER CELLS. *Acta Pol Pharm*, 72(۴), ۷۰۵-۷۱۱.
- Khalil, H. (۲۰۱۷). Diabetes microvascular complications—A clinical update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S۱۳۳-S۱۳۹.  
doi:<https://doi.org/۱۰.۱۰۱۶/j.dsx.۲۰۱۶,۱۲,۰۲۲>
- Kumar, V., Sinha, A. K., Makkar, H. P. S., & Becker, K. (۲۰۱۰). Dietary roles of phytate and phytase in human nutrition: A review. *Food Chemistry*, 120(۴), ۹۴۵-۹۵۹.  
doi:<https://doi.org/۱۰.۱۰۱۶/j.foodchem.۲۰۰۹,۱۱,۰۵۲>
- Lee, J., Yun, J. S., & Ko, S. H. (۲۰۲۲). Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type ۲ Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 14(۱۵). doi:۱۰.۳۳۹۰/nu۱۴۱۵۳۰۸۶
- Lee, S.-H., Park, H.-J., Chun, H.-K., Cho, S.-Y., Jung, H.-J., Cho, S.-M., . . . Lillehoj, H. S. (۲۰۰۷). Dietary phytic acid improves serum and hepatic lipid levels in aged ICR mice fed a high-cholesterol diet. *Nutrition research*, 27(۸), ۵۰۵-۵۱۰.
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (۲۰۱۵). Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 83(۶), ۵۴۳-۵۵۱.
- Lestienne, I., Icard-Vernière, C., Mouquet, C., Picq, C., & Trèche, S. (۲۰۰۵). Effects of soaking whole cereal and legume seeds on iron, zinc and phytate contents. *Food Chemistry*, 89(۳), ۴۲۱-۴۲۵.  
doi:<https://doi.org/۱۰.۱۰۱۶/j.foodchem.۲۰۰۴,۰۳,۰۴۰>
- Matejuk, A., & Shamsuddin, A. (۲۰۱۰). IP۶ in cancer therapy: past, present and future. *Current Cancer Therapy Reviews*, 6(۱), ۱-۱۲.
- Navarro, S. L., Neuhouser, M. L., Cheng, T.-Y. D., Tinker, L. F., Shikany, J. M., Snetselaar, L., . . . Chapkin, R. S. (۲۰۱۶). The interaction between dietary fiber and fat and risk of colorectal cancer in the women's health initiative. *Nutrients*, 8(۱۲), ۷۷۹.
- Nissar, J., Ahad, T., Hussain, S., & Naik, H. R. (۲۰۱۷). A review phytic acid: As antinutrient or nutraceutical.
- Oatway, L., Vasanthan, T., & Helm, J. H. (۲۰۰۱). PHYTIC ACID. *Food Reviews International*, 17(۴), ۴۱۹-۴۳۱. doi:۱۰.۱۰۸۱/FRI-۱۰۰۱۰۸۵۳۱



- Onomi, S., Okazaki, Y., & Katayama, T. (۲۰۰۸). Effect of dietary level of phytic acid on hepatic and serum lipid status in rats fed a high-sucrose diet. *Biosci Biotechnol Biochem*, 68(۶), ۱۳۷۹-۱۳۸۱. doi:۱۰.۱۲۷۱/bbb.۶۸.۱۳۷۹
- Pallauf, J., & Rimbach, G. (۱۹۹۷). Nutritional significance of phytic acid and phytase. *Archiv für Tierernaehrung*, 50(۴), ۳۰۱-۳۱۹. doi:۱۰.۱۰۸۰/۱۷۴۵۰.۳۹۹۷.۹۳۸۶۱۴۱
- Perez-Gregorio, R., & Simal-Gandara, J. (۲۰۱۷). A Critical Review of Bioactive Food Components, and of their Functional Mechanisms, Biological Effects and Health Outcomes. *Curr Pharm Des*, ۲۳(۱۹), ۲۷۳۱-۲۷۴۱. doi:۱۰.۲۱۷۴/۱۳۸۱۶۱۲۸۲۳۶۶۱۷.۳۱۷۱۲۹۱۳
- Prieto, R. M., Rodriguez, A., Sanchis, P., Morey, M., Fiol, M., Grases, F., . . . Romaguera, D. (۲۰۱۹). Association of Adherence to The Mediterranean Diet with Urinary Factors Favoring Renal Lithiasis: Cross-Sectional Study of Overweight Individuals with Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 11(۸). doi:۱۰.۳۳۹۰/nu۱۱۰۸۱۷۰۸
- Proietti, S., Pasta, V., Cucina, A., Aragona, C., Palombi, E., Vucenik, I., & Bizzarri, M. (۲۰۱۷). Inositol hexaphosphate (InsP<sub>6</sub>) as an effective topical treatment for patients receiving adjuvant chemotherapy after breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(۲ Suppl), ۴۳-۵۰.
- Pujol, A., Sanchis, P., Grases, F., & Masmiquel, L. (۲۰۲۳). Phytate Intake, Health and Disease: "Let Thy Food Be Thy Medicine and Medicine Be Thy Food". *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12. doi:۱۰.۳۳۹۰/antiox۱۲۰۱۰۱۴۶
- Raboy, V. (۲۰۰۱). Seeds for a better future: 'low phytate' grains help to overcome malnutrition and reduce pollution. *Trends in Plant Science*, 6(۱۰), ۴۵۸-۴۶۲. doi:[https://doi.org/۱۰.۱۰۱۶/S۱۳۶۰-۱۳۸۵\(۰۱\)۰۲۱۰۴-۵](https://doi.org/۱۰.۱۰۱۶/S۱۳۶۰-۱۳۸۵(۰۱)۰۲۱۰۴-۵)
- Raboy, V. (۲۰۲۰). Low phytic acid Crops: Observations Based On Four Decades of Research. *Plants (Basel)*, 9(۲). doi:۱۰.۳۳۹۰/plants۹۰۲۰۱۴
- Samtiya, M., Aluko, R. E., & Dhewa, T. (۲۰۲۰). Plant food anti-nutritional factors and their reduction strategies: an overview. *Food Production, Processing and Nutrition*, 2(۱), ۶. doi:۱۰.۱۱۸۶/۵۴۳۰۱۴-۰۲۰۰۰۰۲۰۰۵
- Sanchis, P., López-González Á, A., Costa-Bauzá, A., Busquets-Cortés, C., Riutord, P., Calvo, P., & Grases, F. (۲۰۲۱). Understanding the Protective Effect of Phytate in Bone Decalcification Related-Diseases. *Nutrients*, 13(۸). doi:۱۰.۳۳۹۰/nu۱۳۰۸۲۸۵۹
- Sanchis, P., Rivera, R., Berga, F., Fortuny, R., Adrover, M., Costa-Bauza, A., . . . Masmiquel, L. (۲۰۱۸). Phytate Decreases Formation of Advanced Glycation End-Products in Patients with Type II Diabetes: Randomized Crossover Trial. *Sci Rep*, 8(۱), ۹۶۱۹. doi:۱۰.۱۰۳۸/۵۴۱۵۹۸-۰۱۸-۲۷۸۵۳-۹
- Shah, D., & Sachdev, H. P. (۲۰۰۶). Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev*, 64(۱), ۱۵-۳۰. doi:۱۰.۱۱۱۱/j.۱۷۵۳-۴۸۸۷.۲۰۰۶.tb۰۰۱۶۹.x
- Shamsuddin, A. M., Vucenik, I., & Cole, K. E. (۱۹۹۷). IP<sub>6</sub>: a novel anti-cancer agent. *Life Sci*, 61(۴), ۳۴۳-۳۵۴. doi:۱۰.۱۰۱۶/s۰۰۲۴-۳۲۰۵(۹۷)۰۰۹۲-۱
- Sharma, P., Jha, A., Dubey, R., & Pessarakli, M. (۲۰۱۲). Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. *Journal of Botany*, 2012. doi:۱۰.۱۱۵۵/۲۰۱۲/۲۱۷.۳۷
- Singh, P., & Prasad, S. (۲۰۲۳). A review on iron, zinc and calcium biological significance and factors affecting their absorption and bioavailability. *Journal of Food Composition and Analysis*, 123, ۱۰۵۵۲۹. doi:<https://doi.org/۱۰.۱۰۱۶/j.jfca.۲۰۲۳.۱۰۵۵۲۹>
- Solomons, N. W. (۲۰۰۰). Plant-based diets are traditional in developing countries: ۲۱st century challenges for better nutrition and health. *Asia Pac J Clin Nutr*, 9 Suppl 1, S۴۱-۵۴. doi:۱۰.۱۰۴۶/j.۱۴۴۰-۶۰۴۷.۲۰۰۰.۰۰۱۶۵.x
- Stone, W. L., Basit, H., Zubair, M., & Burns, B. (۲۰۲۴). Pathology, inflammation. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.

- Sudheer Kumar, M., Sridhar Reddy, B., Kiran Babu, S., Bhilegaonkar, P. M., Shirwaikar, A., & Unnikrishnan, M. K. (۲۰۰۴). Antiinflammatory and antiulcer activities of phytic acid in rats. *Indian J Exp Biol*, 42(۲), ۱۷۹-۱۸۵.
- Suzuki, T., Nishioka, T., Ishizuka, S., & Hara, H. (۲۰۱۰). A novel mechanism underlying phytate-mediated biological action-phytate hydrolysates induce intracellular calcium signaling by a Gαq protein-coupled receptor and phospholipase C-dependent mechanism in colorectal cancer cells. *Mol Nutr Food Res*, 54(۷), ۹۴۷-۹۵۵. doi:۱۰.۱۰۰۲/mnfr.۲۰۰۹۰۰۲۷۹
- Vashishth, A., Ram, S., & Beniwal, V. (۲۰۱۷). Cereal phytases and their importance in improvement of micronutrients bioavailability. *3 Biotech*, 7(۱), ۴۲. doi:۱۰.۱۰۰۷/s۱۳۲۰۵-۰۱۷-۰۶۹۸-۵
- Vucenik, I., & Shamsuddin, A. M. (۲۰۰۳). Cancer inhibition by inositol hexaphosphate (IP۶) and inositol: from laboratory to clinic. *J Nutr*, 133(۱۱ Suppl ۱), ۳۷۷۸s-۳۷۸۴s. doi:۱۰.۱۰۹۳/jn/۱۳۳,۱۱,۳۷۷۸S
- Vučenik, I., & Stains, J. (۲۰۱۰). Cancer Preventive and Therapeutic Properties of IP۶: Efficacy and Mechanisms. *Periodicum Biologorum*, 112, ۴۵۱-۴۵۸.
- Wee, Y., Yang, C. H., Chen, S. K., Yen, Y. C., & Wang, C. S. (۲۰۲۱). Inositol hexaphosphate modulates the behavior of macrophages through alteration of gene expression involved in pathways of pro- and anti-inflammatory responses, and resolution of inflammation pathways. *Food Sci Nutr*, 9(۶), ۳۲۴۰-۳۲۴۹. doi:۱۰.۱۰۰۲/fsn۳,۲۲۸۶
- Yang, W., Jiang, W., & Guo, S. (۲۰۲۳). Regulation of Macronutrients in Insulin Resistance and Glucose Homeostasis during Type ۲ Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 15(۲۱). doi:۱۰.۳۳۹۰/nu۱۵۲۱۴۶۷۱
- Yilmaz, B., Sirbu, A., Altıntaş Başar, H. B., Goksen, G., Chabı, I. B., Kumagai, H., & Ozogul, F. Potential roles of cereal bioactive compounds in the prevention and treatment of type ۲ diabetes: A review of the current knowledge. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, ۱-۱۸. doi:۱۰.۱۰۸۰/۱۰۴۰۸۳۹۸,۲۰۲۳,۲۲۹۲۷۹۰
- Zajdel, A., Wilczok, A., Węglarz, L., & Dzierżewicz, Z. (۲۰۱۳). Phytic acid inhibits lipid peroxidation in vitro. *Biomed Res Int*, 2013, ۱۴۷۳۰۷. doi:۱۰.۱۱۵۵/۲۰۱۳/۱۴۷۳۰۷
- Zhou, J. R., & Erdman, J. W., Jr. (۱۹۹۵). Phytic acid in health and disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 35(۶), ۴۹۵-۵۰۸. doi:۱۰.۱۰۸۰/۱۰۴۰۸۳۹۹۵۰۹۵۲۷۷۱۲

# The Dual Role of Phytic Acid: From Antinutrient to Protective Agent in Disease: A Review Study

Faezeh Ghanbari-Gohari<sup>۱</sup>

Endocrinology and Metabolism Research Center, Kerman University of Medical Science, Kerman,  
Iran

۱-۱-

## ۱-۲- Abstract

Inositol hexaphosphate, often referred to as phytic acid, is the main form of phosphate storage in both plant and animal cells, with around ۶۰٪-۹۰٪ of cellular phosphate existing in this compound. Its structural characteristics allow phytic acid to interact with a variety of nutrients, including minerals, proteins, starches, and digestive enzymes, thereby affecting their function, digestion, and absorption. This interaction is why phytic acid is often labeled as an anti-nutrient.

Despite its classification, a wealth of research has highlighted the positive roles of phytic acid in preventing and managing chronic conditions such as cardiovascular diseases, diabetes, osteoporosis, kidney stones, and certain types of cancer, which has led to its acknowledgement as a functional food. Studies indicate that phytic acid can influence the body's redox balance and decrease the production of harmful hydroxyl radicals that contribute to lipid peroxidation, protein damage, and DNA deterioration. Furthermore, it appears to play a role in regulating systemic inflammation linked to chronic diseases by affecting inflammatory pathways.

Considering the mixed effects of phytic acid across different health states and its significance for overall well-being, this study aims to explore both the advantages and disadvantages of phytic acid within the realms of health and disease.

۱-۳- **Keywords:**” phytic acid”, “inositol hexaphosphate”, “anti-nutrient”, “diabetes”, “cancer”

---

<sup>۱</sup> Corresponding Author