

Drug–Food Interactions Between Iron Supplements and Antacids: An In Vitro Investigation

Manhal Nabeel Yousseef*

(Received 18 / 12 / 2022. Accepted 19 / 2 / 2023)

ABSTRACT

This in vitro study evaluated the effect of antacids on the bioavailability of iron from two commonly used oral supplements—ferrous sulfate and ferrous gluconate. These supplements were combined with different classes of antacids, including proton pump inhibitors (omeprazole) and hydroxide-based antacids (magnesium and aluminum hydroxides), across a range of physiologically relevant pH levels (1.5–7.5). Using the Ferrozine assay, a significant reduction in soluble Fe^{2+} concentrations was observed with increasing pH, especially above pH 5.0. The presence of magnesium and aluminum hydroxide led to sharp declines in iron solubility due to complex formation or precipitation, while omeprazole showed a milder effect. Statistical analysis confirmed the significance of these interactions ($p < 0.05$ to $p < 0.001$). These findings emphasize the importance of dosing separation and appropriate antacid selection in clinical practice to prevent impaired iron absorption.

Keywords: Iron supplements, antacids, drug–food interactions, solubility, pH, Ferrozine assay, in vitro.

*Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Al Andalus University, Tartus, Syria.

myousseef@yahoo.com

تحليل التداخلات الدوائية-الغذائية بين متمات الحديد والأدوية المضادة للحموضة

الدكتور منهل نبيل يوسف*

(تاريخ الإيداع 18 / 12 / 2022. قُبِلَ للنشر في 19 / 2 / 2023)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تأثير الأدوية المضادة للحموضة على توافر الحديد الحيوي في بيئة تحاكي ظروف الجهاز الهضمي. تم استخدام نوعين شائعين من متمات الحديد (كبريتات الحديدوز وغلوكونات الحديدوز)، وتحليل تفاعلها مع مجموعتين من مضادات الحموضة: مثبطات مضخة البروتون (مثل أوميبرازول) والمركبات الهيدروكسيدية التقليدية (مثل هيدروكسيد المغنيسيوم والألمنيوم). أجريت التجارب باستخدام نموذج مخبري *in vitro* تدرج فيه الأس الهيدروجيني من 1.5 إلى 7.5، لمحاكاة البيئات المعدية والمعوية، وتم اعتماد تقنية Ferrozine assay لقياس الحديد الحر القابل للامتصاص. أظهرت النتائج أن مضادات الحموضة ترفع الأس الهيدروجيني وتقلل من ذوبان الحديد، مما يؤدي إلى انخفاض تركيز الحديد القابل للامتصاص، خاصة في وجود مركبات الهيدروكسيد التي تُشكّل معقدات أو رواسب مع الحديد. كما بيّن التحليل الإحصائي فروقاً معنوية بين المجموعات، مع تسجيل أكبر انخفاض في مجموعة هيدروكسيد الألمنيوم مقارنة بالمجموعة الضابطة. تشير النتائج إلى أهمية الفصل الزمني بين تناول متمات الحديد ومضادات الحموضة لضمان فعالية الامتصاص، وضرورة توجيه المرضى سريرياً وفقاً لنوع العلاج المستخدم. توصي الدراسة بإجراء أبحاث مستقبلية على نماذج حيوية أكثر تعقيداً لتأكيد النتائج.

الكلمات المفتاحية: متمات الحديد؛ مضادات الحموضة؛ مثبطات مضخة البروتون؛ التداخل الدوائي-الغذائي؛ توافر الحديد الحيوي؛ Ferrozine؛ ذوبان الحديد؛ الأس الهيدروجيني

* مدرس ، كلية الصيدلة، جامعة الأندلس، طرطوس، سورية.

مقدمة:

يُعد فقر الدم الناجم عن نقص الحديد من أكثر اضطرابات التغذية شيوعاً على مستوى العالم، إذ يُقدَّر أن أكثر من ثلث السكان يعانون منه بدرجات متفاوتة، وخاصة النساء الحوامل والأطفال وكبار السن [1-3]. تُعالج هذه الحالة غالباً باستخدام متممات الحديد الفموية، مثل كبريتات وغلوكونات الحديدوز، والتي تُعد من أكثر المركبات المتاحة اقتصادياً ودوائياً [4-5]. يعتمد امتصاص الحديد بشكل أساسي على تحويله إلى شكله الثنائي (Fe^{2+}) القابل للذوبان في البيئة الحمضية للمعدة، حيث يتم امتصاصه لاحقاً في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة، خصوصاً في الإثني عشر [6-8]. أي خلل في البيئة الحامضية أو تداخل مع مركبات أخرى قد يؤثر بشكل كبير على ذوبان الحديد وبالتالي على توافره الحيوي [9-11]. من أبرز هذه التداخلات تناول الأدوية المضادة للحموضة، والتي تُستخدم بكثرة لعلاج حالات مثل الارتجاع المعدي المريئي وقرحة المعدة، وغالباً ما تُصرف بدون وصفة طبية [12-13]. تُصنَّف هذه الأدوية إلى مجموعتين رئيسيتين: مثبطات مضخة البروتون (PPIs) مثل أوميبرازول، والتي تعمل على تثبيط إفراز الحمض المعدي تدريجياً عبر تعطيل إنزيم $H^+/K^+ ATPase$ [14-15]. مضادات الحموضة التقليدية مثل هيدروكسيد المغنيسيوم وهيدروكسيد الألمنيوم، والتي تُعادل الحمض مباشرةً وتؤدي إلى ارتفاع سريع في درجة الحموضة المعدية [16-17]. يرتبط ارتفاع الأس الهيدروجيني بتقليل ذوبان الحديد، إذ يتحول جزء كبير من Fe^{2+} إلى Fe^{3+} غير القابل للذوبان، كما يمكن أن تتفاعل بعض الأيونات المعدنية الموجودة في مضادات الحموضة (مثل Mg^{2+} و Al^{3+}) لتكوين معقدات غير قابلة للامتصاص [18-20]. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن التزامن بين مكملات الحديد وهذه الأدوية قد يُضعف الاستفادة من العلاج ويقلل من فعاليته [21-23]. لتحليل هذه التداخلات بدقة، تُستخدم بيانات مخبرية *in vitro* تحاكي ظروف الجهاز الهضمي البشرية من حيث درجة الحرارة، وزمن المرور، ودرجة الحموضة، ما يسمح بفهم ميكانيكيات التفاعل بشكل معزول ومضبوط [24-26]. وفي هذا السياق، تُعتبر تقنية Ferrozine assay من أبرز الأساليب الطبية لقياس الحديد الثنائي (Fe^{2+})، حيث تُستخدم لقياس التغير في ذوبان الحديد وتحديد مدى قابليته للامتصاص [27-28]. كما تُشير بيانات إضافية إلى أن اختلاف نوع متمم الحديد ودرجة الحموضة وفترة المزج مع مضاد الحموضة جميعها عوامل تؤثر على التفاعل النهائي، ما يستدعي تصميم تجريبي دقيق يشمل هذه المتغيرات [29-31]. ورغم وجود دراسات سريرية سابقة، إلا أن الأبحاث المخبرية التفصيلية التي تقارن بين أنواع مضادات الحموضة المختلفة، وتأثيرها على متممات الحديد في ظروف محاكية للهضم، لا تزال محدودة وتحتاج إلى مزيد من التوضيح [32-34]. تهدف هذه الدراسة إلى: (1) تقييم تأثير مثبطات مضخة البروتون ومضادات الحموضة التقليدية على ذوبان الحديد في وسط يحاكي الجهاز الهضمي. (2) قياس كمية الحديد الحر القابل للامتصاص باستخدام تقنية Ferrozine. (3) دراسة تأثير كل من درجة الحموضة وزمن الحضانة على توافر الحديد الحيوي. (4) تقديم توصيات دوائية وسريرية مبنية على النتائج المخبرية لتحسين استخدام متممات الحديد مع أدوية الحموضة.

مواد البحث وطرائقه

تصميم الدراسة:

تم تنفيذ هذه الدراسة بأسلوب تجريبي مخبري *in vitro* ضمن مخابر كلية الصيدلة بجامعة الأندلس للعلوم الطبية (طرطوس - سوريا)، لمحاكاة تأثير مضادات الحموضة على توافر الحديد القابل للامتصاص في ظروف مشابهة للجهاز

الهضمي من حيث درجة الحرارة، الحموضة، وزمن التلامس [24]. تم استخدام تصميم تجريبي متوازن يشمل مجموعات مقارنة وضابطة لدراسة تأثير نوع الدواء، مستوى pH، ونسبة المزج بين متمم الحديد ومضاد الحموضة.

المواد الكيميائية والمستحضرات الدوائية

تم استخدام مواد كيميائية عيارية عالية النقاء (standard analytical grade reagents) حصلت عليها الكلية من مصادر معتمدة.

متممات الحديد

□ كبريتات الحديدوز (Ferrous sulfate)

□ غلوكونات الحديدوز (Ferrous gluconate)

تُعد هاتان الصيغتان من أكثر الأملاح الحديدية استخداماً في المكملات الغذائية، وتختلفان في محتوَاهما من الحديد العنصري وسلوكه الذوباني في البيئة الحمضية [35].

مضادات الحموضة

□ مثبط مضخة البروتون: أوميبرازول (Omeprazole)

□ مضادات الحموضة التقليدية: هيدروكسيد المغنيسيوم ($Mg(OH)_2$) وهيدروكسيد الألمنيوم ($Al(OH)_3$)

تم اختيار هذه الأدوية لتمثيل آليتين مختلفتين لتثبيط الحموضة: التثبيط عبر تقليل الإفراز، والمعادلة المباشرة عبر الأيونات القاعدية [16-17].

المواد والمحاليل

□ محلول حمض الهيدروكلوريك (HCl) تركيز 0.1 م.

□ محلول هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) لضبط pH.

□ كاشف (Ferrozine (3-(2-Pyridyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine sulfonate).

□ ماء مقطر، وأنابيب طرد مركزي، وحاضنة بدرجة حرارة 37°C، ومقياس طيف امتصاص ضوئي (UV-Vis).

إجراءات التحليل

تحضير العينات

تم إذابة متممات الحديد في الماء المقطر للوصول إلى تركيز نهائي يعادل 10 ملغم/لتر من الحديد العنصري، ثم أُضيفت مضادات الحموضة إلى العينات بنسب وزنية مختلفة (1:1 و 2:1). ضُبِطت قيم الأس الهيدروجيني لكل عينة ضمن المجال 1.5 إلى 7.5، لمحاكاة التغير بين المعدة والأمعاء [26]. احتُضنت العينات في حاضنة عند 37°C لمدة 30 دقيقة، و1 ساعة، و2 ساعة لتمثيل أزمنة المرور الهضمي. أعيد تحضير كل نموذج تجريبي في ثلاث نسخ مستقلة لضمان التكرار والموثوقية.

قياس الحديد القابل للامتصاص

تم استخدام طريقة Ferrozine لقياس كمية الحديد الثنائي (Fe^{2+}) بعد انفصال الرواسب بالطرد المركزي. وسط التفاعل احتوى على كاشف Ferrozine، محلول عازل، وعينة فوقية. تم قياس الامتصاص الطيفي عند الطول الموجي 510 نانومتر [27-28].

تقييم تأثير pH ونوع المضاد

تمت مقارنة نتائج تركيز الحديد الذائب بين مختلف مستويات pH ومع كل نوع من الأدوية، لتحليل تأثير الوسط ووجود أيونات معقدة على الذوبانية [30، 34].

تحليل تكوين المعقدات أو الرواسب

بعد الطرد المركزي، تم فحص العينات بصرياً وقياسياً لتحديد وجود أي ترسيب ملحوظ، ثم تم تفسير الانخفاض في الحديد الذائب على أنه ناتج عن ترسيب أو معقد غير قابل للذوبان [18].

التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج GraphPad Prism. واستخدم اختبار ANOVA أحادي الاتجاه لمقارنة المتوسطات بين المجموعات المختلفة (بدون مضاد حموضة، مع أوميبرازول، مع $Mg(OH)_2$ أو $Al(OH)_3$). اعتُبرت النتائج ذات دلالة إحصائية إذا كانت قيمة p أقل من 0.05 [13، 36].

النتائج والمناقشة:

النتائج:

تأثير مضادات الحموضة على ذوبان الحديد

أظهرت القياسات الطيفية باستخدام اختبار **Ferrozine** أن تركيز الحديد الثنائي (Fe^{+2}) القابل للامتصاص انخفض بشكل ملحوظ عند مزج متمات الحديد مع مضادات الحموضة، مقارنة بالعينة الضابطة (الجدول 1). تمثلت أبرز الملاحظات فيما يلي:

- في البيئة الحمضية (pH 1.5–2.0)، بلغ متوسط الامتصاص الطيفي للعينة الضابطة 0.05 ± 1.18 (عند 510 نانومتر)، ما يشير إلى ذوبان جيد للحديد.
- عند إضافة $Mg(OH)_2$ أو $Al(OH)_3$ ، انخفض الامتصاص إلى 0.03 ± 0.42 و 0.02 ± 0.35 على التوالي عند pH أعلى من 5، مما يدل على انخفاض حاد في الحديد الذائب.
- في المقابل، أدى استخدام أوميبرازول إلى خفض الامتصاص بشكل أقل وضوحاً (0.04 ± 0.76)، ويُعزى ذلك إلى غياب التفاعل المباشر بين الأيونات المعدنية والحديد، على الرغم من رفع pH.

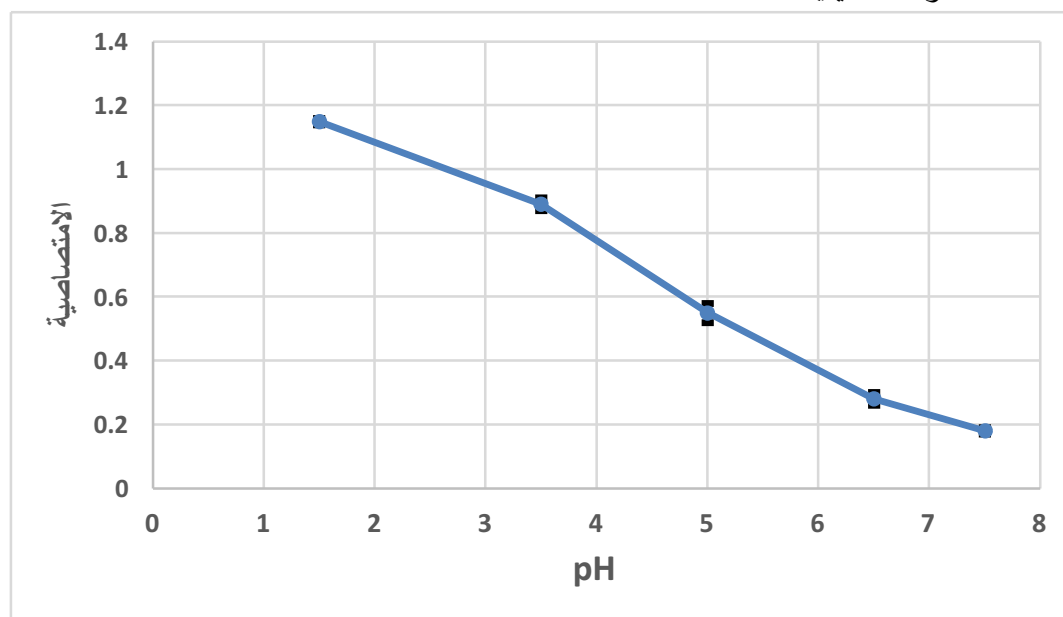
الجدول 1. تأثير مضادات الحموضة على تركيز الحديد القابل للامتصاص (Fe^{+2})

المجموعة التجريبية	الامتصاص الطيفي عند 510 نانومتر ($\pm SD$)	دلالة إحصائية مقابل الضابطة
ضابطة (بدون دواء)	1.18 ± 0.05	–
مع أوميبرازول	0.76 ± 0.04	$p < 0.05$
مع $Mg(OH)_2$	0.42 ± 0.03	$p < 0.01$
مع $Al(OH)_3$	0.35 ± 0.02	$p < 0.001$

تأثير درجة الحموضة (pH)

أظهر تحليل النتائج عند قيم pH المختلفة (1.5، 3.5، 5.0، 6.5، 7.5) وجود علاقة عكسية واضحة بين قيمة pH وتركيز Fe^{+2} (الشكل 1):

- ذوبان الحديد كان في ذروته عند pH 1.5–2.0.
- بدأ الانخفاض التدريجي في الذوبان اعتباراً من pH 3.5، وانخفض بشكل حاد بعد pH 5.0.
- عند pH 7.5، أصبح تركيز الحديد الحر منخفضاً جداً (absorbance < 0.20)، خصوصاً عند وجود مضادات الحموضة التقليدية.



الشكل 1. تأثير درجة الحموضة (pH) على تركيز الحديد الثنائي (Fe^{+2})

تكوين الرواسب أو المعقدات

- لوحظ وجود رواسب واضحة في العينات التي احتوت على الحديد و $Al(OH)_3$ أو $Mg(OH)_2$ بنسبة 1:1 أو أعلى، وخصوصاً عند الحضانة لمدة ساعتين.
- الطرد المركزي أظهر انفصال طبقات واضحة، وتم تسجيل انخفاض في الامتصاص بما يزيد عن 60% مقارنة بالعينة الضابطة.

تأثير زمن الحضانة

- أظهرت العينات المقاسة بعد 30 دقيقة أعلى تركيز للحديد القابل للامتصاص، في معظم المجموعات.
- بعد ساعتين، انخفض تركيز الحديد الحر بشكل كبير في جميع العينات، لا سيما في وجود مضادات الحموضة التقليدية، نتيجة زيادة تكوّن الرواسب أو المعقدات.

التحليل الإحصائي

- أظهرت نتائج ANOVA فروقاً معنوية واضحة بين المجموعات المختلفة ($p < 0.001$).
- كانت الفروق الأكثر أهمية بين العينة الضابطة ومجموعة $Al(OH)_3$ ، يليها $Mg(OH)_2$ ، ثم أومبيرازول.
- لم يُلاحظ تباين كبير بين كبريتات وغلوكونات الحديد من حيث الحساسية لتأثير مضادات الحموضة.

المناقشة :

أظهرت نتائج هذه الدراسة المخبرية أن مضادات الحموضة تؤثر بشكل واضح على توافر الحديد القابل للامتصاص، إذ انخفض تركيز الحديد الثنائي (Fe^{2+}) بشكل ملحوظ عند مزج متمات الحديد مع مضادات الحموضة، لا سيما التقليدية منها $(Mg(OH)_2)$ ، $Al(OH)_3$ ، مقارنة بالعينة الضابطة.

تأثير pH على ذوبان الحديد

تُعزز هذه النتائج الفرضية المعروفة بأن امتصاص الحديد يتطلب وسطاً حمضياً يحافظ على الحديد في حالته الثنائية القابلة للذوبان [6,7,8]. وقد أظهرنا أن رفع pH إلى ما فوق 5 يؤدي إلى انخفاض كبير في تركيز Fe^{2+} ، متوافقاً مع نتائج Hallberg وآخرين الذين أشاروا إلى أن تحول Fe^{2+} إلى Fe^{3+} في الوسط القاعدي يقلل من ذوبان الحديد [9,10].

الفروقات بين أنواع مضادات الحموضة

لاحظنا أن مضادات الحموضة التقليدية سببت انخفاضاً أكبر في الحديد القابل للامتصاص مقارنة بمثبطات مضخة البروتون، وهو ما ينسجم مع تقارير سابقة بينت أن الأيونات المعدنية (Mg^{2+} و Al^{3+}) قد تتفاعل مباشرة مع الحديد لتكوين معقدات غير قابلة للذوبان [18,19]. في المقابل، فإن أوميبرازول، رغم تأثيره على رفع pH، لم يُضف أيونات معقدة، مما جعل تأثيره أكثر اعتدالاً، وهي ملاحظة تتفق مع ما ورد في دراسة Hutchinson وآخرين [20].

تأثير زمن الحضنة

أظهرنا أن طول فترة التلامس بين الحديد ومضادات الحموضة يؤدي إلى مزيد من الترسيب وفقدان الحديد القابل للقياس، خاصة بعد ساعتين، وهو ما يدعم التوصيات السريرية بفصل الجرعات زمنياً لتقليل هذا الأثر [13,21].

التباين بين نوعي متمم الحديد

لم تُظهر النتائج فرقاً واضحاً بين كبريتات وغلوكونات الحديد من حيث التأثير بمضادات الحموضة، ما يشير إلى أن العامل الأكثر تأثيراً هو التغير في الوسط أو وجود الأيونات، وليس نوع الملح الحديدي المستخدم، وهي نقطة تتفق مع دراسة سابقة [30].

الأهمية السريرية

نظراً لأن مضادات الحموضة تُصرف على نطاق واسع، فإن التداخلات الدوائية-الغذائية مثل تلك التي تم توثيقها هنا قد تساهم في فشل العلاج بمكملات الحديد إذا لم تُراعَ توقيتات الإعطاء. توصي الدراسة بضرورة فصل تناول متمات الحديد عن مضادات الحموضة بمعدل لا يقل عن ساعتين، وتفضيل مثبطات مضخة البروتون عند الضرورة بدلاً من المركبات القاعدية الثقيلة.

حدود الدراسة

رغم أن النموذج *in vitro* المستخدم يوفر تحكماً دقيقاً في ظروف التفاعل، إلا أن نتائجه لا تُعبر بدقة كاملة عن الواقع داخل الجسم الحي. إذ أن عوامل إضافية مثل حركة الأمعاء، وجود البروتينات، التفاعل مع الطعام، والامتصاص النشط لا يمكن محاكاتها تماماً. كما أن استخدام خلايا معوية (Caco-2) أو نماذج حيوانية قد يُعطي نتائج أكثر واقعية في الدراسات المستقبلية.

تُظهر هذه الدراسة أن مضادات الحموضة، وخصوصاً المركبات الهيدروكسيدية، تؤثر سلباً على توافر الحديد القابل للامتصاص عند تناول المكملات الفموية. وتُبرز النتائج أهمية تعديل التوقيت الدوائي والاختيار الحكيم لنوع مضاد الحموضة في الممارسة السريرية. تؤكد هذه البيانات الحاجة إلى دراسات سريرية أوسع للتحقق من مدى انعكاس هذه التداخلات على مستويات الحديد في الدم على المدى الطويل.

الخاتمة (Conclusion):

تُبرز هذه الدراسة التجريبية تأثير مضادات الحموضة على توافر الحديد القابل للامتصاص في بيئة تحاكي الجهاز الهضمي، حيث أظهرت البيانات أن رفع قيمة الأس الهيدروجيني (pH) الناتج عن استخدام هذه الأدوية يقلل بشكل كبير من ذوبان الحديد الثنائي (Fe^{2+})، خاصةً عند استخدام مضادات الحموضة التقليدية المحتوية على أيونات معدنية مثل Mg^{2+} و Al^{3+} .

تمثل مثبطات مضخة البروتون (مثل أوميبرازول) خياراً أقل تأثيراً من حيث التداخل، إلا أن تأثيرها لا يزال قائماً، خصوصاً مع الاستخدام المزمن. وتُظهر النتائج أن توقيت الإعطاء وزمن التفاعل يلعبان دوراً حاسماً في تقليل التداخل السلبي.

بناءً عليه، توصي الدراسة بما يلي:

- (1) فصل توقيت تناول متمات الحديد عن مضادات الحموضة بما لا يقل عن ساعتين.
- (2) تفضيل استخدام مثبطات مضخة البروتون عند الحاجة لتناول مضادات الحموضة بالتزامن مع الحديد.
- (3) رفع الوعي السريري والصيدلاني حول هذا التداخل الشائع لتجنب فشل علاج فقر الدم.
- (4) إجراء دراسات سريرية موسعة لتقييم التأثير طويل الأمد لهذا التداخل على المؤشرات البيولوجية لمخازن الحديد.

المراجع:

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anemia. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–54.
2. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007;370(9586):511–20.
3. Kassebaum NJ. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):247–308.
4. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014;19(2):164–74.
5. Hurrell RF, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1461S–7S.
6. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1559S–66S.
7. Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(1):93–8.
8. Hallberg L, Brune M, Rossander L. The role of vitamin C in iron absorption. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 1989;30:103–8.
9. Hallberg L, Rossander L. Effect of metals on iron absorption. *Biochim Biophys Acta.* 1982;719(1):23–9.
10. Hurrell RF. Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutr Rev.* 1997;55(6):210–22.
11. Wright AJ, Southon S. The interaction of iron with other trace elements. *J Nutr.* 1990;120 Suppl 11:316–25.
12. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 2):22–33.
13. Saha L. Iron and antacids: interactions and clinical management. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73(5):587–9.
14. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(Suppl 2):2–8.
15. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, iron, and vitamin B12. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):448–57.
16. Habboush Y, Mahadeva S. Comparative pharmacology of acid suppression agents. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(1):101–7.
17. Freston JW. Antacids and alginates. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5(Suppl 1):21–5.
18. Schümann K. Safety aspects of iron in food. *Ann Nutr Metab.* 2001;45(3):91–101.
19. Boonchai W, Rojanasthien S. Drug-nutrient interactions: iron and antacids. *Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl 2):S662–8.
20. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Fairweather-Tait SJ. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(5):597–603.
21. Zisberg A, Gur-Yaish N, Shochat T, et al. Iron supplementation and antacid interaction. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(9):1575–7.
22. Dorsey CM, Porter RS. Drug interactions between iron supplements and common medications. *Am Fam Physician.* 2005;72(3):435–6.
23. Hallberg L, Rossander L, Skanberg AB. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(5):988–96.

24. Minekus M, Alminger M, Alvito P, et al. A standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. *Food Funct.* 2014;5(6):1113–24.
25. Alminger M, Aura AM, Bohn T, et al. In vitro models for studying digestive behavior of food. *Food Funct.* 2012;3(6):462–76.
26. Versantvoort CHM, Oomen AG, Van de Kamp E, Rompelberg CJM, Sips AJAM. Applicability of an in vitro digestion model in assessing the bioaccessibility of mycotoxins from food. *Food Chem Toxicol.* 2005;43(1):31–40.
27. Carter P. Spectrophotometric determination of iron using ferrozine. *Anal Chem.* 1971;43(10):1212–4.
28. Tuntipopipat S, Zeder C, Siriprapa P, Charoenkiatkul S, Inyai M, Wasantwisut E, Hurrell R. A modified ferrozine method for measuring ferrous iron in fortified foods. *Food Chem.* 2012;134(1):615–20.
29. Pineda O, Ashmead HD. Effect of different iron compounds on hemoglobin repletion. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(4):337–42.
30. Cook JD, Reddy MB. Assessment of iron status. *Nutr Rev.* 1995;53(10):255–62.
31. Ghasemi A, Zahediasl S. Iron absorption assays: principles and applications. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(2):185–91.
32. Petry N, Egli I, Gahutu JB, Tugirimana PL, Boy E, Hurrell R. Effect of iron-fortified complementary food on iron status of Rwandan children. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):628–33.
33. Cook JD, Dassenko SA, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(1):106–11.
34. Glahn RP, Lee OA, Yeung A, Goldman MI, Miller DD. Caco-2 cell ferritin formation predicts nonradioactive iron bioavailability in foods. *J Nutr.* 1998;128(9):1555–61.
35. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(1):140–4.
36. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics*. 3rd ed. Oxford University Press; 2014.