

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108

Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Vol. 15, N° 2, julio-diciembre de 2013, p. 217-226

Artículo recibido: 1 de julio de 2013

Aprobado: 21 de septiembre de 2013

Mariane Lutz¹

Resumen

Antecedentes: en la actualidad ha cobrado gran relevancia el conocimiento de los compuestos bioactivos alimentarios beneficiosos para la salud. Estos deben acceder a los tejidos a través de la circulación sanguínea, y su biodisponibilidad depende de múltiples factores. **Objetivo:** describir algunos aspectos relevantes relacionados con la evaluación de la biodisponibilidad de compuestos bioactivos, que determina su capacidad para ejercer los efectos saludables. **Metodología:** se describen aspectos básicos relacionados con la medición de la biodisponibilidad de compuestos bioactivos ingeridos en la dieta, su significado y algunas claves para interpretar los resultados de su medición. Para ello se analiza bibliografía científica relevante en el tema en las bases de datos Thomson y Scielo, y libros con comité editorial. **Resultados:** la biodisponibilidad es una herramienta útil para conocer si los compuestos bioactivos alimentarios son capaces de llegar a los sistemas en los cuales ejercen sus efectos beneficiosos. Depende de factores propios del sujeto, otros propios de la matriz alimentaria que los contiene, e incluso son inherentes al tipo de microflora intestinal. **Conclusión:** los métodos tradicionales de medición de la biodisponibilidad, a partir de niveles plasmáticos y de excreción urinaria de las moléculas bioactivas presentes en los alimentos, deben considerar una amplia variedad de factores para lograr una interpretación adecuada de los resultados.

Palabras clave: compuestos bioactivos, fitoquímicos, biodisponibilidad biológica, metabolismo, xenobióticos, alimentos.

1 Centro de Investigación y Desarrollo de Alimentos Funcionales, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso-Chile.
mariane.lutz@uv.cl

Como citar este artículo: Lutz M. Biodisponibilidad de compuestos bioactivos en alimentos. *Perspect Nutr Humana*. 2013;15: 217-226.

Abstract

Background: The knowledge of bioactive phytochemicals contained in foods, which may exert beneficial health effects, is of great importance in current nutrition. Bioactive phytochemicals must reach the tissues in which they act through the blood circulation, and their bioavailability depends on various factors. **Aim:** To describe some relevant issues related with the determination of the bioavailability of bioactive compounds, a major factor that determines their capacity to exert beneficial effects. **Methodology:** Some basic aspects of the determination of the bioavailability of bioactive food components are described, and key issues to understand the results observed are discussed, based on relevant bibliographic resources Thomson, Scielo databases and edited books. **Results:** Bioavailability constitutes a useful tool to know if bioactives in foods are able to reach the body systems on which they exert their beneficial effects. Bioavailability is dependent on various factors, including the physiology of the subject, the food matrix, and even the type of intestinal microbiota. **Conclusion:** The traditional methods used to determine bioavailability, that include plas-matic and urinary levels of the bioactive molecules in foods, should take into consideration a variety of factors in order to make an adequate interpretation of the results.

Key words: bioactive compounds, phytochemicals, biological availability, metabolism, xenobiotics, foods.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad ha cobrado gran relevancia el conocimiento de los compuestos bioactivos alimentarios beneficiosos para la salud. Una gran variedad de fitoquímicos bioactivos, entre los que se encuentran numerosos polifenoles, compuestos azufrados, fitoesteroles, terpenos, carotenoides e isoflavonas, son ampliamente reconocidos por ejercer una diversidad de efectos saludables al ser consumidos en la dieta. Para todos ellos se han descrito efectos beneficiosos derivados de su consumo, y se cuenta con vasta evidencia epidemiológica que demuestra que las personas que consumen una dieta alta en frutas, verduras, cereales y leguminosas muestran menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otras enfermedades crónicas (1-5). Para ejercer estos efectos, las moléculas bioactivas deben llegar al sitio de acción, por lo que, salvo que

ejercen sus efectos directamente sobre el tracto digestivo, deben ser absorbidos, pasar a la sangre y distribuirse en el organismo.

El concepto de biodisponibilidad (BD), es decir, disponibilidad biológica, es muy conocido en los ámbitos de las ciencias biomédicas, particularmente en las áreas de farmacia y nutrición. En el primer caso, es esencial conocer la BD de los medicamentos administrados por vía oral, ya que los principios activos deben pasar desde el tracto digestivo a la sangre para ejercer su acción en el organismo. En efecto, la Agencia de Alimentos y Fármacos de los EEUU (FDA) define la BD como la rapidez y cantidad en que el agente terapéutico es absorbido y se hace disponible para el sitio de acción (6). En nutrición, son los nutrientes contenidos en los alimentos los que deben ser biodisponibles, para permitir al organismo funcionar adecuadamente. En los últimos años el concepto

de BD se ha ampliado a la vasta gama de moléculas potencialmente bioactivas presentes en los alimentos, que no son nutrientes en el sentido clásico, pero que pueden ejercer efectos beneficiosos para la salud al ser transportados desde el torrente sanguíneo hacia las células donde ejercen sus acciones (7).

OBJETIVO

Describir algunos aspectos relevantes relacionados con la BD de compuestos bioactivos ingeridos en la dieta, su significado y algunas claves para interpretar sus resultados.

METODOLOGÍA

Se describen aspectos básicos relacionados con la medición de la BD de compuestos bioactivos ingeridos en la dieta, su significado y algunas claves para interpretar los resultados de su medición. Para ello se analiza bibliografía científica relevante en el tema en las bases de datos Thomson y Scielo, y libros con comité editorial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La BD de los compuestos bioactivos alimentarios es un factor crítico para que lleguen a su sitio de acción: de ella depende en gran medida que los efectos observados en ensayos de laboratorio, realizados *in vitro* o *in vivo*, puedan o no tener relevancia en la situación de consumo en la dieta humana (6-9).

En consecuencia, resulta de interés conocer algunos aspectos relevantes relacionados con la evaluación de la BD de compuestos bioactivos, que determina su capacidad para ejercer los efectos saludables, dado que los estos compuestos deben

acceder a los tejidos a través de la circulación sanguínea, y su BD depende de múltiples factores.

Para que las moléculas ingeridas sean biodisponibles, debe ocurrir una serie de procesos que permiten su accesibilidad para que sean absorbidas una vez liberadas de la matriz alimentaria, y posteriormente superar una serie de “barreras” relacionadas con su solubilidad, permeabilidad, metabolismo, distribución, la captación por las células donde actúan y su excreción (10).

Factores que afectan la biodisponibilidad de compuestos bioactivos

La BD de un compuesto depende, en primer término, de sus características físicas y químicas. Por ejemplo, los carotenoides son liposolubles, y su BD depende de su capacidad de ser incorporados en las micelas mixtas, junto con los otros lípidos presentes en la matriz alimentaria, para poder ser absorbidos en las células intestinales (11). Con todo, se ha descrito que la BD de estas moléculas fluctúa entre un 10 y un 50%, aumentando en la medida que la dieta ingerida contiene más grasas (12). En el caso de los flavonoides, el grupo más amplio de polifenoles presentes en las plantas, la BD depende de su tamaño molecular, grado de polimerización y si están o no conjugados, entre otros (13). Uno de los factores relevantes es si se encuentran libres (como agliconas) o unidos a azúcares (glicósidos), y también es importante si son monómeros, oligómeros o polímeros de gran tamaño; como asimismo su solubilidad (en agua o lípidos) y las características de la matriz alimentaria en la que se encuentran (14).

La matriz alimentaria puede ser líquida, sólida o una espuma, presentarse como una emulsión, una suspensión o un gel, entre otras formas, con múltiples componentes que pueden estar interactuando de forma fuerte o débil con los compues-

tos bioactivos de interés (15-17) y afectarse por el procesamiento de los alimentos (18). A modo de ejemplo, la BD de los flavan-3-oles bioactivos del cacao puede variar significativamente según si se consumen en una matriz que contiene azúcar y/o leche (19-20). En forma similar, los flavan-3-oles de té se absorben más rápido en el intestino que al ingerir la bebida con azúcar, que puede reducir la velocidad de vaciamiento gástrico (21). Por otra parte, la fibra dietética puede afectar la BD de moléculas bioactivas a través de una serie de mecanismos, incluyendo su menor liberación desde los vegetales que las contienen, por atraparlas durante su paso por la luz intestinal o por la unión a polisacáridos que requieren de hidrólisis posterior para ser absorbidas (22).

Una vez liberados desde la matriz que los contiene, los compuestos saludables pueden ser absorbidos desde el tracto digestivo, especialmente desde el intestino, por mecanismos acordes a sus características físico-químicas. Mientras los glucósidos (unidos a glucosa) poseen carácter hidrosoluble y son absorbidos por acción del transportador SGLT1, las agliconas son hidrofóbicas y entran al enterocito por difusión pasiva (7,14).

Los compuestos bioactivos son xenobióticos: metabolismo

Gran parte de los fitoquímicos bioactivos son metabolitos secundarios, como es el caso de la vasta gama de polifenoles, para los cuales se han descrito muchas acciones beneficiosas. En consecuencia, el organismo los trata como a compuestos extraños o xenobióticos, y son modificados para ser excretados, tal como sucede con todos los compuestos potencialmente dañinos (5). Estas modificaciones son producidas fundamentalmente por los sistemas enzimáticos de fases I (de hidroxilación) y II (de conjugación), que se encuentran en distintos tejidos. En los mamíferos, prácticamente todos los tejidos tienen la capacidad de metaboli-

zar moléculas de carácter lipofílico en metabolitos solubles en agua. La mayor parte de los compuestos químicos ingeridos son metabolizados por el sistema de hemoproteínas citocromo P-450 (P450 o CYP), caracterizado por una gran versatilidad, la que se expresa en su capacidad para metabolizar compuestos de origen endógeno (como ácidos grasos, esteroides, prostaglandinas) y exógeno (xenobióticos, incluyendo los fitoquímicos alimentarios). La biotransformación se produce principalmente en los microsomas de células hepáticas, renales, de pulmón, piel, cerebro, mama, mucosa nasal, intestino y placenta (23).

El primer contacto de los compuestos bioactivos con los sistemas metabolizadores de xenobióticos ocurre en el tracto digestivo: las células intestinales poseen numerosas enzimas capaces de cambiar la conformación de las moléculas que llegan a esta zona, generando metabolitos que pueden o no ser biodisponibles y, en consecuencia, ejercer actividad biológica. A modo de ejemplo, en el caso de los polifenoles se produce la conjugación de las moléculas por enzimas intestinales que forman metabolitos metilados (Catecol-O-metiltransferasa, COMT), sulfatados (Fenol sulfotransferasa, PPST o SULT) o glucuronidos (UDP glucuronosil transferasa, UDP-GT) (24), los que luego pueden ser absorbidos en la mucosa del colon (25). En el interior de la célula epitelial intestinal los glicósidos pueden ser hidrolizados por beta-glicosidasas, formando agliconas que se suman a las que se encuentran como tales en la luz intestinal, generadas por acción de la lactasa florizin hidrolasa (LPH) de la membrana, y ambas atraviesan el epitelio por absorción pasiva (26-27).

El colon puede considerarse como un sitio importante de metabolización de los compuestos bioactivos: la flora microbiana posee una alta actividad hidrolítica y es capaz de desconjugar las moléculas que se encuentren de esta forma y romper las

moléculas grandes, liberando otras más pequeñas y simples, muchas de las cuales son biodisponibles. Entre otros, la flora del colon hidroliza glicósidos, glucuronidos, sulfatos, amidas, ésteres y lactonas, además de producir ruptura de anillos aromáticos, reducciones, descarboxilaciones y deshidroxilaciones (28). Esto explica, en gran medida, la alta variabilidad observada en los niveles plasmáticos de compuestos bioactivos medidos en sujetos que consumen cantidades estándar de estos compuestos, ya que su metabolismo intestinal es altamente dependiente de su tipo de flora microbiana, generando metabolitos diversos cuya BD es diferente (29-30).

Numerosas moléculas complejas, como los taninos, las proantocianidinas y otros polifenoles de gran tamaño son fermentados por los microorganismos intestinales, dando origen a compuestos más pequeños que son susceptibles de ser absorbidos y así ser biodisponibles para llegar a los tejidos donde pueden actuar. En consecuencia, la BD de los compuestos originalmente presentes en el alimento puede ser extremadamente baja, pero la BD de sus productos de fermentación puede ser muy elevada. Un ejemplo de la situación descrita es el de compuestos fenólicos presentes en la granada, fruto reconocido por poseer un alto contenido de elagitaninos (taninos hidrolizables) y elevada capacidad antioxidante; sin embargo, los compuestos que son realmente biodisponibles no son los que se encuentran originalmente en la fruta, sino los derivados del ácido eláxico y otros que genera la microbiota, como la urolitina B, que ejerce una serie de acciones saludables, y que se puede medir en plasma y orina luego de ingerir la granada (31-32). El rol de la microflora intestinal en la BD de algunos compuestos es muy importante: es el caso de la isoflavona daidzeína, que puede dar origen a los metabolitos bioactivos equol y O-desmetilangolensina (33). Se ha descrito que sólo el 30 a 40% de las personas que con-

sumen soya, el principal aportador de isoflavonas de la dieta, pueden producir equol, debido a que el tipo de flora intestinal que poseen es capaz de realizar esta acción y, en consecuencia, este se absorbe y es biodisponible para actuar en el organismo de estos sujetos (9,34-36). En suma, en los estudios de BD es importante considerar que en el colon se producen modificaciones moleculares importantes, entre las cuales es frecuente la ruptura de los anillos aromáticos, como es el caso de los compuestos fenólicos, dando origen a nuevos metabolitos muy distintos a los compuestos originalmente presentes en el alimento, los que pueden ser biodisponibles (37).

Medición de la biodisponibilidad

Como su nombre lo indica, la disponibilidad biológica sólo puede determinarse conociendo la cantidad del compuesto alimentario de interés que circula en la sangre, y para ello se requiere conocer la cinética, es decir, la velocidad con que ingresa a la sangre desde el intestino, así como la concentración máxima que alcanza y el tiempo en que esto ocurre, y la velocidad con que desaparece de la sangre debido a su metabolismo, especialmente en el hígado, y excreción.

La BD aparente de la gran mayoría de los fitoquímicos alimentarios es muy limitada, como se observa en los bajos niveles de concentración plasmática y excreción urinaria de las moléculas en relación con la cantidad ingerida (38), pero esta situación cambia si se consideran los metabolitos formados por la microflora del colon, algunos de los cuales pueden poseer una alta BD y ejercer acciones saludables en el organismo (39). Para medir la BD se requiere de un monitoreo de las concentraciones plasmáticas del compuesto bioactivo que abarca varias horas. Naturalmente, la cinética observada depende de las características físicas y químicas de la molécula, pero también es afectada, en gran medida, por la fisiología del

Biodisponibilidad de bioactivos

sujeto sometido al ensayo: edad, sexo, hábitos alimentarios, tabaquismo, consumo de fármacos y/o suplementos alimentarios, estilo de vida, entre otros que, sumados a su perfil genético particular, hacen que el metabolismo del compuesto bioactivo en su organismo presente un perfil único de BD, diferente al de sujetos semejantes. La alta variabilidad interindividual de los resultados de la medición de BD ha llevado a establecer protocolos de los ensayos que deben ser aplicados con rigurosidad, para asegurar la validez científica de los estudios en grupos de voluntarios. Los ensayos clínicos deben contemplar un control, que la mayoría de las veces consiste en realizar la misma prueba frente a un placebo, es decir, un alimento similar al de prueba, que no contiene el componente bioactivo de interés, cuando esto es posible (40).

Los procesos que ocurren en las moléculas bioactivas alimentarias son determinantes de los niveles que se pueden medir en sangre u orina. Los polifenoles, en su gran mayoría, se encuentran en los alimentos en forma glicosilada, por lo que deben ser hidrolizados para liberar las agliconas, que luego son conjugadas para facilitar su excreción del organismo (41), y se ha estimado que entre el 90 y 95% de los compuestos absorbidos se transforman en los conjugados previamente descritos (29). Las moléculas absorbidas por el enterocito son secretadas por transportadores de ácidos orgánicos hacia la sangre y posteriormente eliminadas por vía urinaria (42). Sin embargo, la mayor parte de los compuestos ingeridos no se encuentra en la orina, lo que puede deberse a distintas razones: no atravesaron la barrera intestinal, se excretaron por vía biliar o bien fueron metabolizados en los tejidos que poseen sistemas metabolizadores o por las enzimas de la microflora del colon (29), en tanto que la excreción urinaria pone en evidencia que los metabolitos generados en el colon circulan en la sangre (43). Claramente, la BD de los compuestos fenólicos es dependiente

de muchos factores y, en consecuencia, los resultados de su medición son muy variables: no existe una relación directa entre su contenido en los alimentos y su BD (44,45).

De acuerdo a la cinética de absorción, metabolismo, distribución y excreción de estos compuestos en el organismo, su vida media puede ser variar desde media hora (ácido gálico) hasta 20 horas (rutina) (41). Por ejemplo, los glicósidos de los flavonoles pueden absorberse muy rápida o muy lentamente, alcanzando tiempos de concentración máxima en plasma desde inferiores a media hora hasta superiores a 9 horas, y se ha observado que la BD de los glucósidos de quercetina de la cebolla es muy superior a los de otros vegetales (46). Precisamente entre los alimentos para los cuales se ha medido más la BD de la quercetina se encuentra la cebolla, que posee altas cantidades de este polifenol en especial en las capas más externas. La molécula de azúcar que conforma el glicósido es clave en su BD, ya que en este alimento la BD del glucósido de quercetina es muy alta, en tanto que en el rutinósido es muy baja (47-48).

Pese a que los estudios sobre BD de fitoquímicos luego de la ingestión de jugos de fruta son escasos, se cuenta con evidencia de que algunos polifenoles reconocidos como bioactivos son, en efecto, biodisponibles (49). En un estudio reciente realizado en voluntarios que consumieron una porción regular de 300 mL de jugo de uvas negras chilenas de la variedad Autumn Royal, que contienen una diversidad de polifenoles de interés (50), se observó que son biodisponibles dos de los principales compuestos bioactivos: la catequina y el ácido gálico. En el ensayo se observaron niveles plasmáticos y de excreción urinaria muy bajos, lo que se puede atribuir a que el metabolismo y depuración de los compuestos absorbidos son procesos muy rápidos, otorgándoles una vida media corta; sin embargo, aún así pueden ser capaces

de contribuir al estado antioxidante general del organismo y ejercer otras acciones relevantes (51).

La medición de la BD de los fitoquímicos ingeridos requiere de una adecuada interpretación de los resultados. A modo de ejemplo, una complicación surge del hecho que algunos compuestos bioactivos, como el resveratrol, se distribuyen en diferentes compartimientos celulares, por ejemplo en las membranas, la hemoglobina y otras proteínas de los eritrocitos, formando un pool que se puede considerar como una “reserva” protegida de las enzimas metabolizadoras, lo que le otorga una vida media más prolongada en el organismo, reemplazando las moléculas que se van eliminando en el tiempo por metabolismo y excreción (52-53). En consecuencia, los niveles plasmáticos medidos no necesariamente reflejan la real BD de las moléculas bioactivas.

Estas complicaciones se pueden enfrentar mediante el uso de herramientas adicionales, como la evaluación de la exposición del sujeto a los compuestos bioactivos ingeridos a través de la medición de “biomarcadores de exposición” debidamente validados, lo cual requiere de metodologías analíticas sofisticadas (54). El empleo de estos biomarcadores exige la medición de propiedades que sean observables y demuestren claramente que se ha producido una

variación en los componentes en las células, sea a nivel bioquímico, de estructura y/o función, y que pueden ser medidos (55). En los últimos años se ha desarrollado además la nutrimetabolómica, esto es, el estudio de los metabolitos de los compuestos ingeridos en la dieta que pueden estar ejerciendo acciones a distinto nivel del organismo, herramienta que permite dar cuenta de los efectos metabólicos producidos (56).

CONCLUSIÓN

La determinación de la BD constituye una herramienta de gran utilidad para conocer si los compuestos bioactivos alimentarios son capaces de llegar a los sistemas en los cuales ejercen sus efectos beneficiosos. Sin embargo, es necesario considerar que la BD depende de numerosos factores: algunos son propios del sujeto que consume el alimento, otros están dados por de la matriz que contiene a los compuestos de interés, e incluso son inherentes al tipo de microflora intestinal imperante en el colon. Los métodos tradicionales de medición de la BD, a partir de los niveles plasmáticos y de excreción urinaria de las moléculas potencialmente bioactivas presentes en los alimentos ingeridos, deben tomar en consideración todos estos factores, para lograr una interpretación adecuada de los resultados obtenidos.

Referencias

1. Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith-Warner SA, et al. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1577-84.
2. He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hypertension.* 2007;21:717-28.
3. Erdman JW, Balentine D, Arab L, Beecher G, Dwyer JT, Folts J, et al. Flavonoids and heart health. *Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop 2005.* *J Nutr.* 2007;137:718S-37S.
4. Crowe FL, Roddam AW, Key TJ, Appleby PN, Overad K, Jakobsen MU, et al. Fruit and vegetable intake and mortality from ischemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart Study. *Eur Heart J.* 2011;32:1235-43.

Biodisponibilidad de bioactivos

5. Buttriss J. Phytonutrients. In: Salter A, Wiseman HJ, Tucker G, eds. New York: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
6. Holst B, Williamson G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Curr Opin Biotechnol.* 2008;19:73-82.
7. Epriliati I, Ginjom IR. Bioavailability of phytochemicals. In: *Phytochemicals: a global perspective of their role in nutrition and health.* Rijeka, Croatia: InTech; 2011; p. 401-28.
8. Williamson G. The use of flavonoid aglycones in *in vitro* systems to test biological activities: based on bioavailability data, is this a valid approach? *Phytochem Rev.* 2003;1:215-22.
9. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(suppl):243S-55S.
10. Hu M. Commentary: Bioavailability of flavonoids and polyphenols, call to arms. *Molec Pharm.* 2007;4:803-6.
11. Fernández-García E, Carvajal-Lérída I, Jarén-Galán M, Garrido-Fernández J, Pérez-Gálvez A, Hornero-Méndez D. Carotenoids bioavailability from foods: From plant pigments to efficient biological activities. *Food Res Internat.* 2012;46:438-50.
12. Deming DM, Erdman JW. Mammalian carotenoid absorption and metabolism. *Pure Appl Chem.* 1999;71:2213-33.
13. Bravo L. Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev.* 1998;56:317-33.
14. Stevenson DE, Hurst RD. Polyphenolic phytochemicals – just antioxidants or much more? *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:2900-16.
15. Parada J, Aguilera JM. Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *J Food Sci.* 2007;72:R21-R32.
16. Scholz S, Williamson G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007;77:224-35.
17. Yang M, Koo SI, Song WO, Chun OK. Food matrix affecting anthocyanin bioavailability: Review. *Curr Med Chem.* 2011;18:291-300.
18. Wang L, Bohn T. Health-promoting food ingredients and functional food processing. In: *Nutrition, well-being and health.* Rijeka, Croatia: InTech; 2012; p. 201-224.
19. Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Kirkpatrick NJ, Polagruto JA, et al. Food effects on the absorption and pharmacokinetics of cocoa flavanols. *Life Sci.* 2003;73:857-69.
20. Neilson AP, Sapper TN, Janle EM, Rudolph R, Matusheski NV, Ferruzzi MG. Chocolate matrix factors modulate the pharmacokinetic behavior of cocoa flavan-3-ol phase II metabolites following oral consumption by Sprague-Dawley rats. *J Agric Food Chem.* 2010;58:6685-91.
21. Borges G, Mullen W, Mullan A, Lean MEJ, Roberts SA, Crozier A. Bioavailability of multiple components following acute ingestion of a polyphenols-rich juice drink. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54:S268-77.
22. Palafox-Carlos H, Ayala-Zavala JF, González-Aguilar GA. The role of dietary fiber in the bioaccessibility and bioavailability of fruit and vegetable antioxidants. *J Food Sci.* 2011;76:R6-R15.
23. Lutz M. Lípidos de la dieta: participación en el metabolismo de xenobióticos. *Anal Univer Chile.* 2000;11:143-55.
24. Williamson G, Barron D, Shimoi K, Terao J. *In vitro* biological properties of flavonoid conjugates found *in vivo*. *Free Radic Res.* 2005;39:457-69.
25. Forester SC, Waterhouse AL. Metabolites are key to understanding health effects of wine polyphenolics. *J Nutr.* 2009;138:1824S-31S.

26. Day AJ, Cañada FJ, Díaz JC, Kroon PA, Mclaughlan R, Faulds CB, et al. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase-phlorizin-hydrolase. *FEBS Lett.* 2000;468:166-70.
27. Nemeth K, Plumb GW, Berrin JG, Juge R, Naim HY, Williamson G, et al. Deglycosylation by human intestinal epithelial cell β -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *Eur J Nutr.* 2003;42:29-42.
28. Aura AM. Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon. *Phytochem Rev.* 2008;7:407-29.
29. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000;130:2073S-85S.
30. Lampe JW, Chang JL. Interindividual differences in phytochemical metabolism and disposition. *Semin Cancer Biol.* 2007;17:347-53.
31. Cerda B, Tomás Barberán FA, Espín JC. Metabolism of antioxidant and chemopreventive ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts, and oak-aged wine in humans: Identification of biomarkers and individual variability. *J Agric Food Chem.* 2005; 53:227-35.
32. Selma MV, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health. *J Agric Food Chem.* 2009;57:6485-6501.
33. Xiao CW. Health effects of soy protein and isoflavones in humans. *J Nutr.* 2008;138:1244S-9S.
34. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol: a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr.* 2002;132:3577-84.
35. Raffi F, Davis C, Park M, Heinze TM, Berger RD. Variations in metabolism of the soy isoflavonoid daidzein by human intestinal microfloras from different individuals. *Arch Microbiol.* 2003;180:11-6.
36. Lutz M. Soy isoflavones as bioactive ingredients of functional foods. In: *Soybean and health*. Rijeka, Croatia: InTech; 2011. p. 329-60.
37. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:230S-42S.
38. Del Rio D, Costa LG, Lean MEJ, Crozier A. Polyphenols and health: What compounds are involved?. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 0:1-6.
39. Verzelloni E, Pellacani C, Tagliacucchi D, Tagliaferri S, Calani L, Costa LG, et al. Antigliative and neuroprotective activity of colon derived polyphenol catabolites. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55:S35-43.
40. Mastan S, Bhavya Latha T, Ajay S. The basic regulatory considerations and prospects for conducting bioavailability/bioequivalence (BA/BE) studies—an overview. *Comp Effectiveness Res.* 2011;1:1-25.
41. Mullen W, Edwards CA, Crozier A. Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl- and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. *Br J Nutr.* 2006;96:107-16.
42. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therap.* 2002;96:67-202.
43. Larrosa M, Luceri C, Vivoli E, Pagliuca C, Lodovici M, Moneti G, et al. Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53:1044-54.
44. Crozier A, Burns J, Aziz AA, Stewart A, Rabiasz HS, Jenkins GI, et al. Antioxidant flavonols from fruits, vegetables and beverages: measurements and bioavailability. *Biol Res.* 2000;33:79-88.
45. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2:270-78.

Biodisponibilidad de bioactivos

46. Aziz AA, Edwards CA, Lean MEJ, Crozier A. Absorption and excretion of conjugated flavonols, including quercetin-4'-O-beta-glucoside and isorhamnetin-4'-O-beta-glucoside by human volunteers after the consumption of onions. *Free Radic Res.* 1998;29:257-69.
47. Hollman PCH, Vries JHM, Leeuwen SD, Mengelers MJB, Katan MB. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:1276-82.
48. Hollman PCH. Absorption, bioavailability, and metabolism of flavonoids. *Pharm Biol.* 2004;42:74-83.
49. Stalmach A, Edwards CA, Wightman JD, Crozier A. Identification of (Poly)phenolic compounds in Concord grape juice and their metabolites in human plasma and urine after juice consumption. *J Agric Food Chem.* 2011;59:9512-22.
50. Lutz M, Jorquera K, Cancino B, Ruby R, Henríquez C. Phenolics and antioxidant capacity of table grape (*Vitis vinifera* L.) cultivars grown in Chile. *J Food Sci.* 2011;76:C1088-93.
51. Lutz M, Castro E, García L, Henríquez C. Bioavailability of phenolic compounds from grape juice cv Autumn Royal. *J Food CyTA.* 2013. doi: 10.1080/19476337.2013.793213.
52. Chandhuri S, Banerjee A, Basu K, Sengupta B, Sengupta PK. Interaction of flavonoids with red blood cell membrane lipids and proteins: antioxidant and antihemolytic effects. *Int J Biol Macromol.* 2007;41:42-48.
53. Biasutto L, Marotta E, Garbisa S, Zoratti M, Paradisi C. Determination of quercetin and resveratrol in whole blood—Implications for bioavailability studies. *Molecules.* 2010;15:6570-9.
54. Crews H, Alink G, Andersen R, Braesco V, Holst B, Maiani G, et al. A critical assessment of some biomarker approaches linked with dietary intake. *Br J Nutr.* 2001;86 (Suppl.1):S5-35.
55. Kussmann M, Affolter M, Nagy K, Holst B, Fay LB. Mass spectrometry in nutrition: understanding dietary health effects at the molecular level. *Mass Spectrom Rev.* 2007;26:727-50.
56. German JB, Hammock BD, Watkins SM. Metabolomics: building on a century of biochemistry to guide human health. *Metabolomics.* 2005;1:3-8.