

# CURSO DE LACTANCIA Y LECHE HUMANA PARA POSGRADOS

---



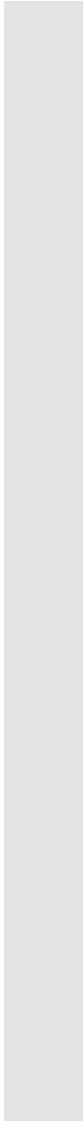
## Leche humana: calostro, transición y madura

Marianela Rodriguez Rey

Prof. Agda. Neonatología. Hospital de Clínicas. Udelar

## Objetivos de la presentación

- Definir calostro, leche de transición y leche madura.
- Describir la composición (macro, micro y bioactivos) y su variación por etapa.
- Abordar factores que modulan la composición (dieta materna, tiempo posparto, foremilk/hindmilk, prematuridad).



# Características generales, definiciones y cronología

# Composición de LH

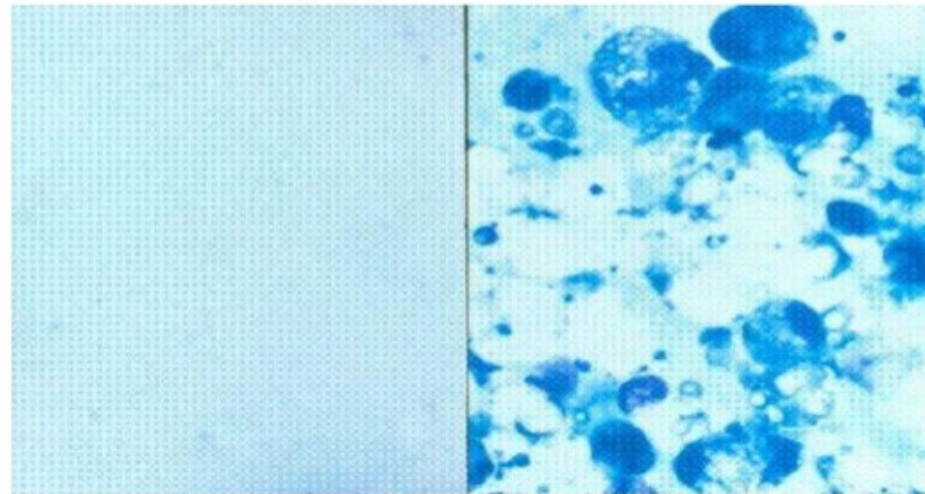
**Leche materna** -es una solución coloidal, con nutrientes y f. de crecimiento en solución verdadera, glóbulos y células vivas.

**Fórmula** es una solución homogénea de nutrientes químicos.  
(Courtesy Nancy Wight, MD, San Diego, Calif.)

## Fotografía al microscopio de leche humana vs. leche artificial (fórmula)

Fotografía de **Leche artificial**  
tomada con un microscopio

Fotografía de **leche materna**  
(humana)

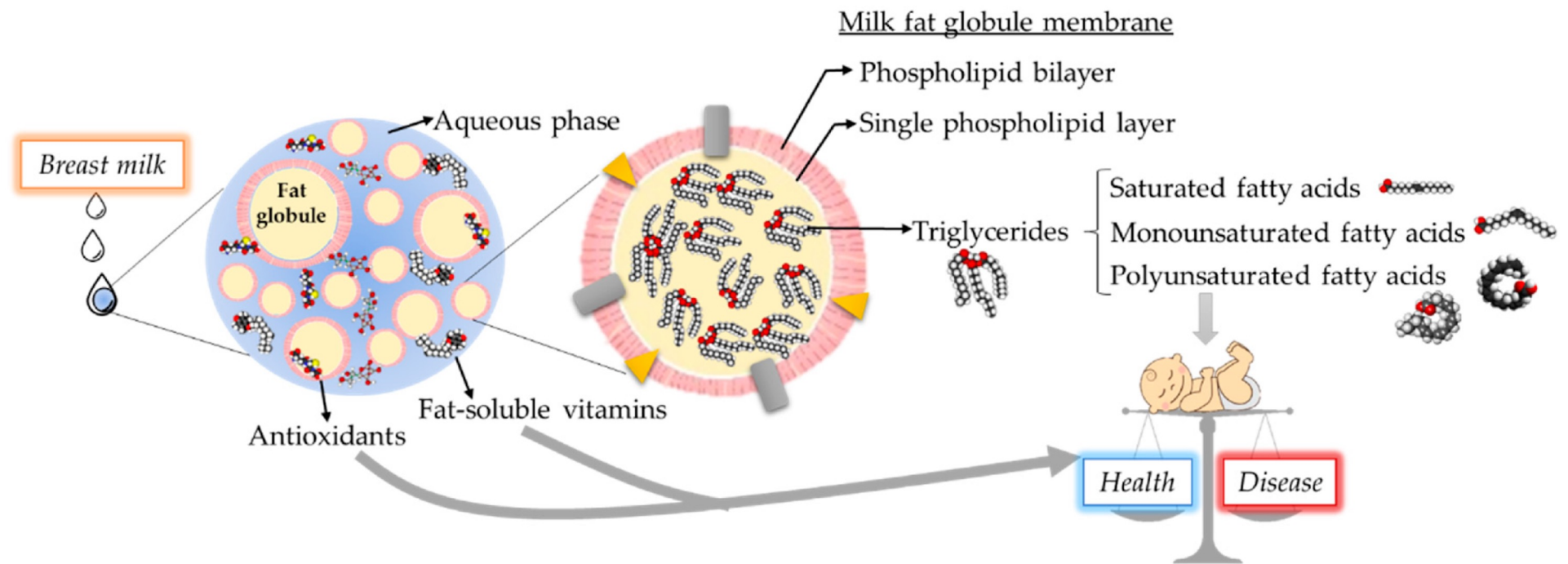


La leche humana difiere de la leche artificial (fórmula) de enorme manera, siendo la leche materna especial para el desarrollo óptimo del bebé humano. **La leche humana cuenta con infinidad de ingredientes aún desconocidos, además de la inmunidad de la madre**

## Características generales de la LH

- La Leche humana es un bio-fluido, que provee los nutrientes necesarios para el crecimiento del lactante
- Tiene **funciones nutritivas y no nutritivas** (protección de infecciones, y facilitar el crecimiento y desarrollo del recién nacido y lactante)

Breast milk fat components and relationship with neonatal health-disease balance. Scheme of fat globule illustrating of the core-shell structure.



# Compartimientos y constituyentes de LH

## 1. Fase acuosa

| Compartment            |             | Major Constituents                                                                  |             |
|------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Description            | Content (%) | Name                                                                                | Content (%) |
| Aqueous phase          | 87.0        | Compounds of Ca, Mg, PO <sub>4</sub> , Na, K, Cl, CO <sub>2</sub> , citrate, casein | 0.2 as ash  |
| True solution (1 nm)   |             |                                                                                     |             |
| Whey proteins (3-9 nm) |             | Whey proteins: α-lactalbumin, lactoferrin, IgA, lysozyme, serum albumin             | 0.6         |
| Prot suero             |             | Lactose and oligosaccharides; 7.0 and 1.0%                                          | 8.0         |
|                        |             | Nonprotein nitrogen compounds: glucosamine, urea, amino acids; 20% of total N       | 35-50 mg N  |
|                        |             | Miscellaneous: B vitamins, ascorbic acid                                            |             |

## 2. Fase Coloidal

|                                                       |     |                                                                                                                |                   |
|-------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Colloidal dispersion (11-55 nm, 10 <sup>16</sup> /mL) | 0.3 | Caseins: beta and kappa, Ca, PO <sub>4</sub>                                                                   | 0.2-0.3           |
| Emulsion                                              |     |                                                                                                                |                   |
| Fat globules (4 μm, 1.1 10 <sup>10</sup> /mL)         | 4.0 | Fat globules: triacylglycerols, sterol esters                                                                  | 4.0               |
| Fat-globule membrane<br>Interfacial layer             | 2.0 | Milk-fat-globule membrane: proteins, phospholipids, cholesterol, enzymes, trace minerals, fat-soluble vitamins | 2% of total lipid |
| Cells (8-40 μm, 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> /mL) |     | Macrophages, neutrophils, lymphocytes, epithelial cells                                                        |                   |

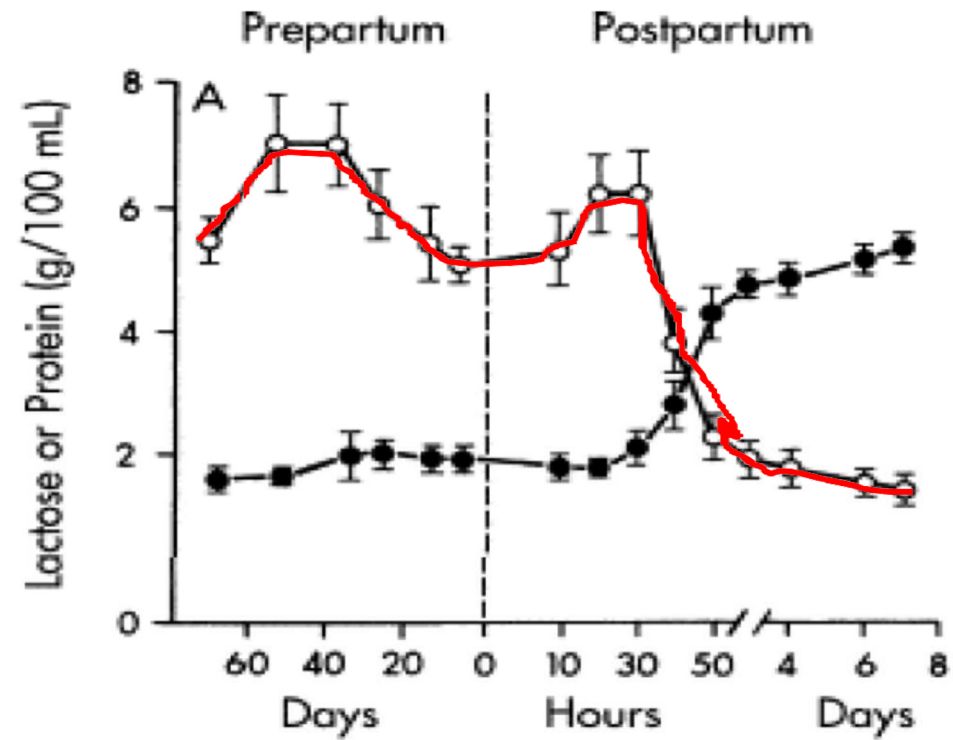
From Jensen RG: *The Lipids of Human Milk*, Boca Raton, Fla, 1989, CRC.

## 3. Fase Celular

Proteínas y lactosa  
antes y luego del  
parto: *desde el  
calostro a la leche  
madura*

Proteínas

lactosa



## Variación del volumen en el tiempo

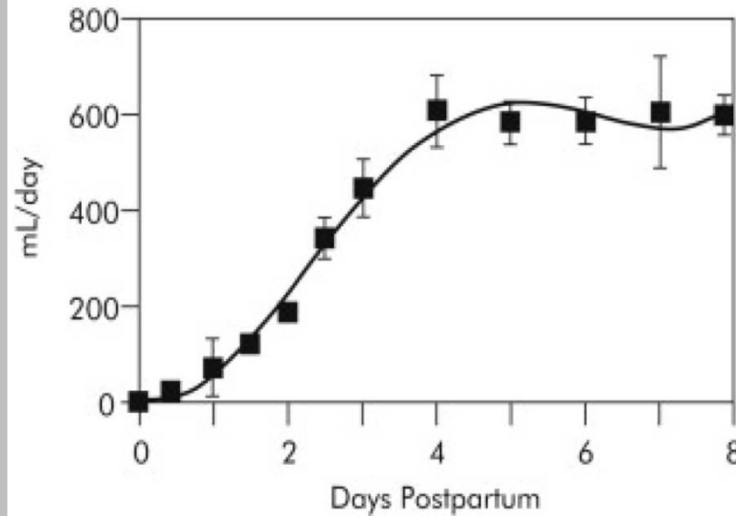
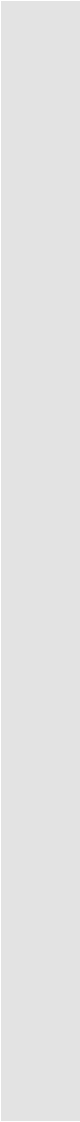
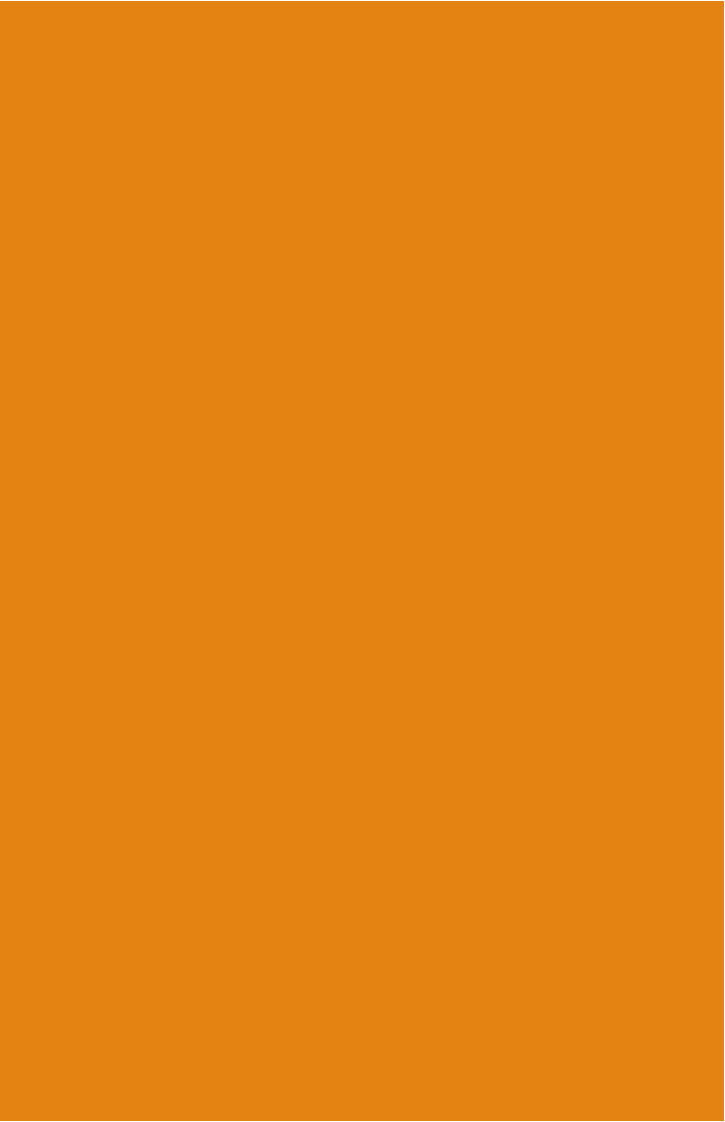


Figure 4-7

Milk volumes during first week postpartum. Mean values from 12 multiparous white women who test-weighed their infants before and after every feeding for first 7 days postpartum.

(From Neville MC, Keller R, Seacat J, et al: Studies in human lactation: Milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation, *Am J Clin Nutr* 48:1375, 1988.)



# MACRONUTRIENTES HIDRATOS DE CARBONO

# Hidratos de Carbono en LH

30 a 40% de la energía total

Principales HC presentes:

- Lactosa (90%)
- Oligosacáridos de leche humana (HMO): 1 a 1,2 g/100mL

A lo largo de la lactancia:

- lactosa aumenta ligeramente ( $56 \pm 6$  g/l el día 4 a  $68,9 \pm 8$  g/l el día 120).
- oligosacáridos disminuyen ( $20,9 \pm 5$  g/l a  $12,9 \pm 3,30$  g/l el día 120).

Estudio de Coppa et al. sobre contenido de carbohidratos durante los primeros 4 meses de lactancia

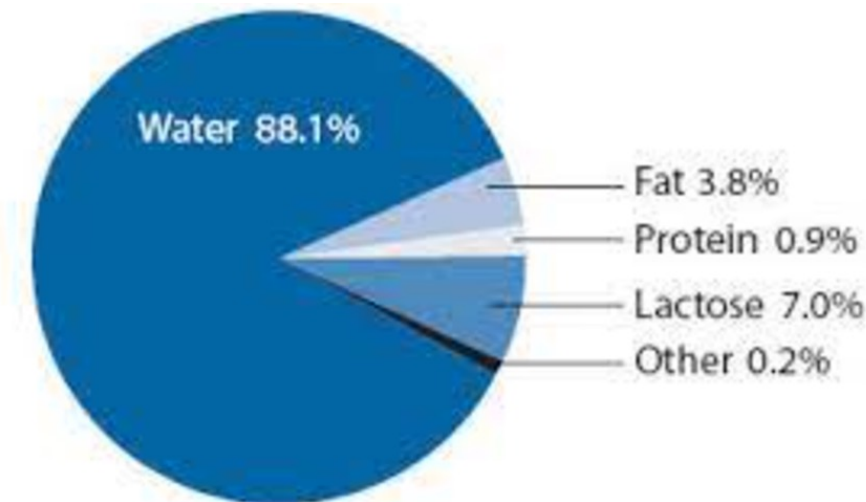
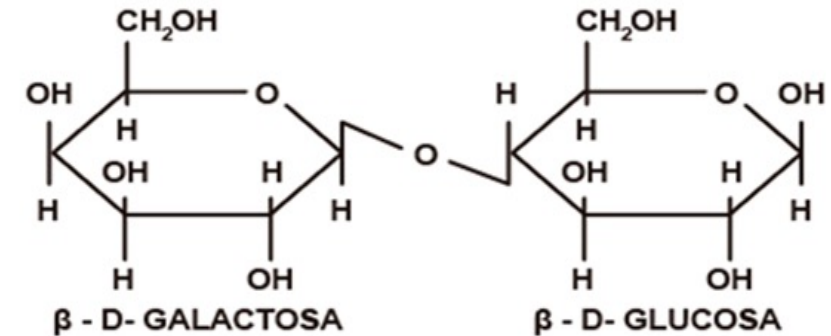
# Clasificación de HC de la LH

- Monosacáridos:
  - Glucosa
  - Galactosa
  - Fucosa (no presente en la LV importante para Bifidobacterias)
- Disacáridos : Lactosa
- Oligosacáridos: ácidos y neutros (concentración en LH 10 veces mayor que en LV)
- HC ligados a proteínas y ligados a péptidos (glucoproteínas). Ej: lactoferrina, mucinas, inmunoglobulinas

# Hidratos de Carbono en LH: Lactosa

**LACTOSA:** principal HC, es disacárido

- Segundo constituyente más abundante luego del agua.
- En todas las especies, la leche es isotónica. La lactosa ejerce el 60 – 70% de la presión osmótica de la leche. Por lo tanto su secreción, estimula la salida de agua, y determina en gran parte el volumen de la leche.
- Metabolización de 1mol de lactosa produce el doble de la energía que 1mol de glucosa.
- La concentración de lactosa no es influida por la dieta.

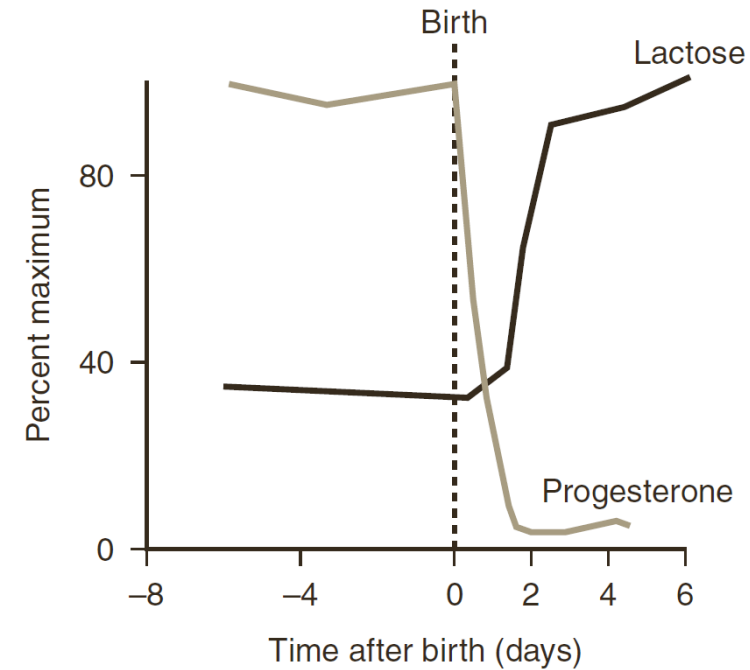


# Hidratos de Carbono en LH: Lactosa

Al nacer:

- cae la [progesterona]
- aumenta producción de lactosa
- aumenta volumen de leche

Los carbohidratos son sintetizados por glándula mamaria



**Figure 4-4.** Progesterone withdrawal initiates lactogenesis II in women. The increase in lactose concentrations associated with increased synthesis of milk components coincides with a rapid decrease in progesterone concentration when the placenta is removed at parturition. (Modified from Kulski JK, Harman PE, Martin JD, et al: Effects of bromocriptine mesylate on the composition of the mammary secretion in non-breastfeeding women, *Obstet Gynecol* 52:38, 1978; Czank C, Henderson JJ, Kent JC, et al: Hormonal control of lactation cycle. In Hale TW, Hartmann PE, editors: *Textbook of lactation*, Amarillo, Texas, 2007, Hale Publishing.)

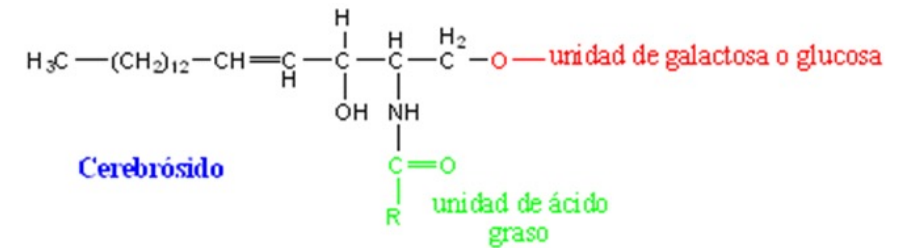
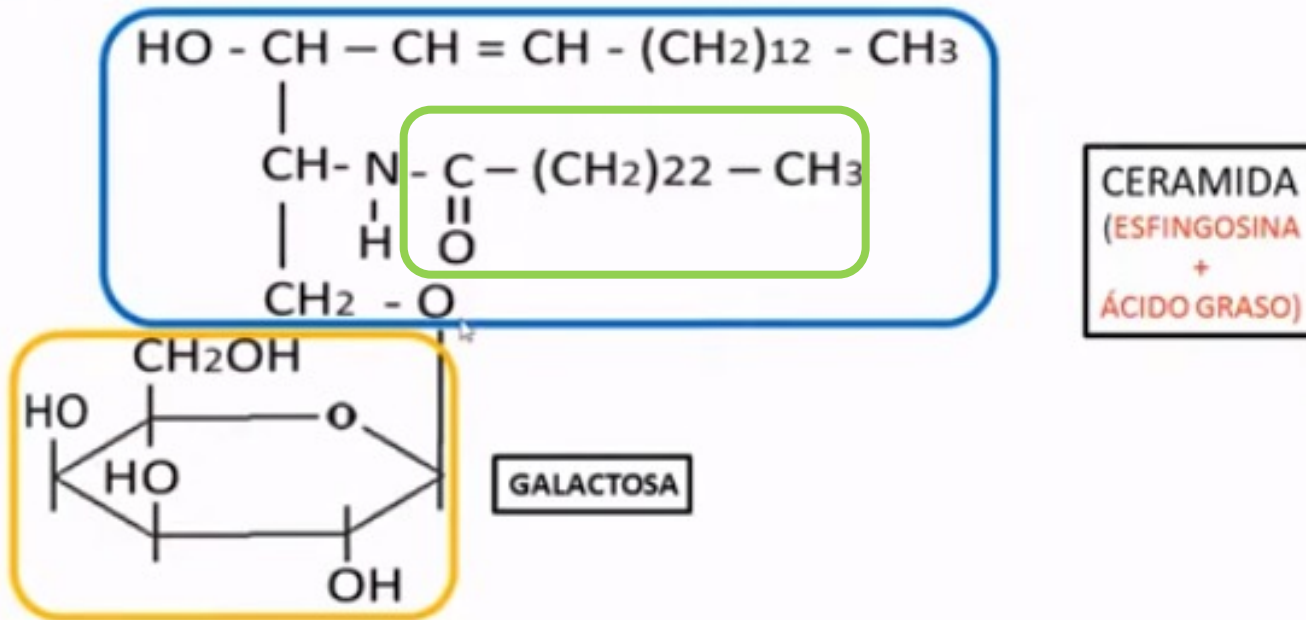
# Hidratos de Carbono en LH: Lactosa

- **DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN:**
- Es hidrolizada por enzima lactasa localizada en el borde en cepillo de la vellosidad intestinal.
- La enzima lactasa esta presente desde las 24 semanas de EG en la vida fetal, va en aumento con la edad gestacional hasta los 11 meses de edad.
- Aumenta la absorción de calcio.

# Hidratos de Carbono en LH: Lactosa

- Fuente de **galactosa**: para síntesis de galactolípidos, como los **cerebrósidos**, esenciales para el crecimiento y desarrollo del SNC

## ESTRUCTURA DE UN CEREBRÓSIDO



## OLIGOSACÁRIDOS (HMOs) de LH

Biosíntesis en aparato de Golgi de la glándula mamaria.

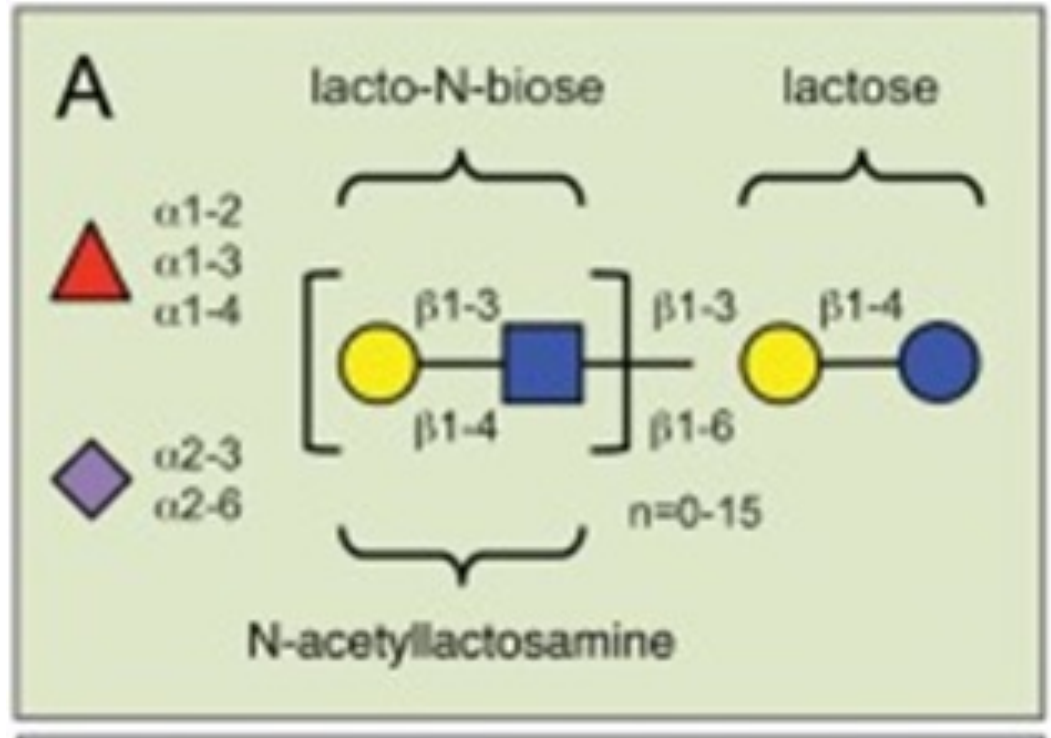
Se sintetizan a partir de 5 monosacáridos:

- Glucosa (Glc),
- galactosa (Gal),
- N-acetylglucosamina (GlcNAc),
- Fucosa (Fuc)
- Un tipo de ácido siálico (Sia): N-acetilneuraminico (Neu5Ac)

***Indigeribles:*** resistentes al pH gástrico, enzimas pancreáticas y enzimas del borde en cepillo del intestino.

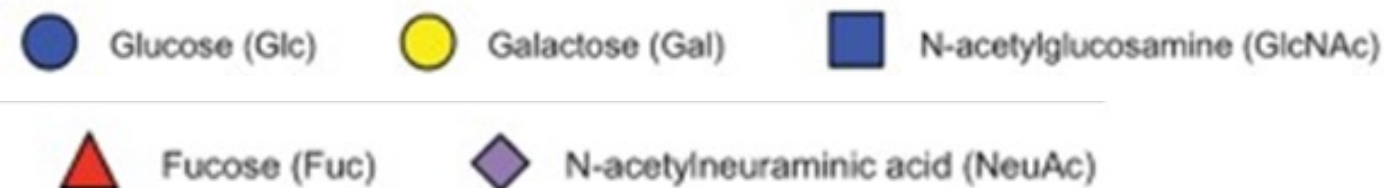
# HMOs de LH

HMO modelo estructural básico.

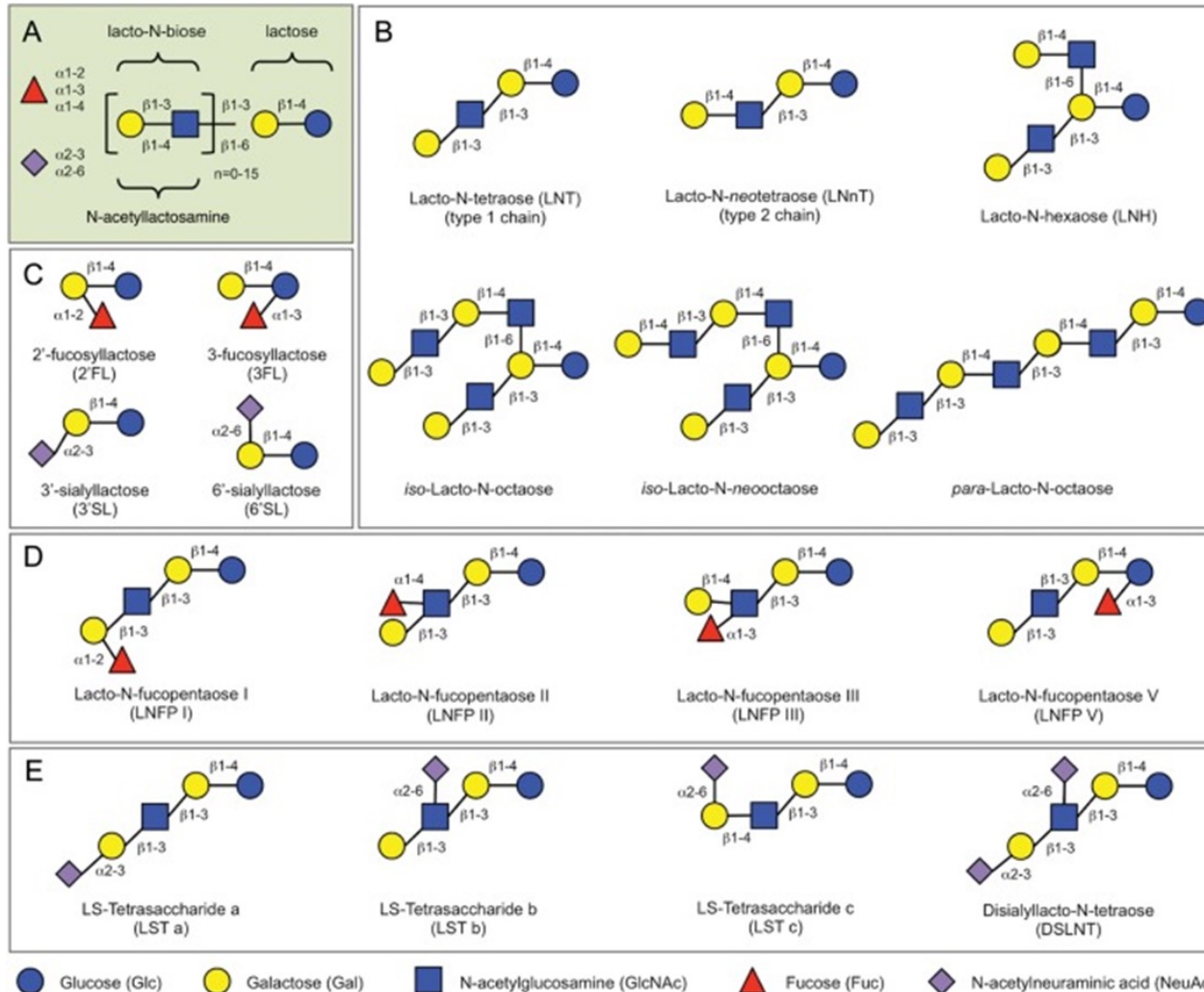


La síntesis de HMO) está determinada sobre todo por:

- dos sistemas genéticos relacionados con los grupos sanguíneos:
- **Secretor (FUT2) y Lewis (FUT3); el sistema ABO** también influye, pero en menor medida.



# HMOs de LH



Mas de 200 tipos

*Glycobiology* vol. 22 no. 9 pp. 1147–1162, 2012  
doi:10.1093/glycob/cws074  
Advance Access publication on April 18, 2012

## REVIEW

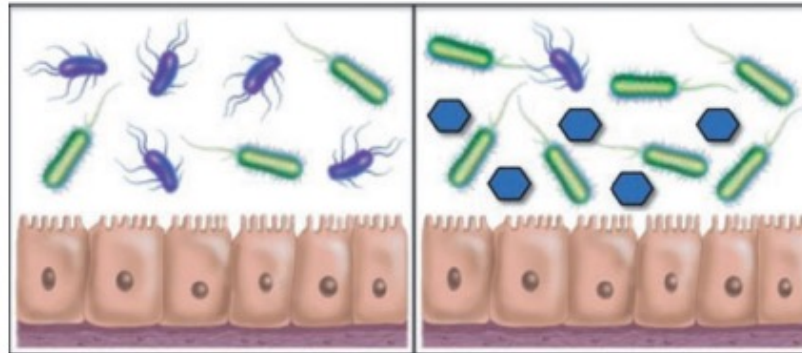
## Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama

Lars Bode<sup>1</sup>

*Keywords:* dietary glycans / infections / inflammation / nutrition / prebiotics

# Funciones de los HMOs

***Efecto prebiótico:*** estimula el crecimiento de Bífidobacterias. Cuando están presentes favorecen la proliferación de bacterias beneficiosas capaces de metabolizar los HMOs



**Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond**

Lars Bode

[doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00239.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00239.x)

*Nutrition Reviews*® Vol. 67(Suppl. 2):S183–S191

# Funciones de los HMOs

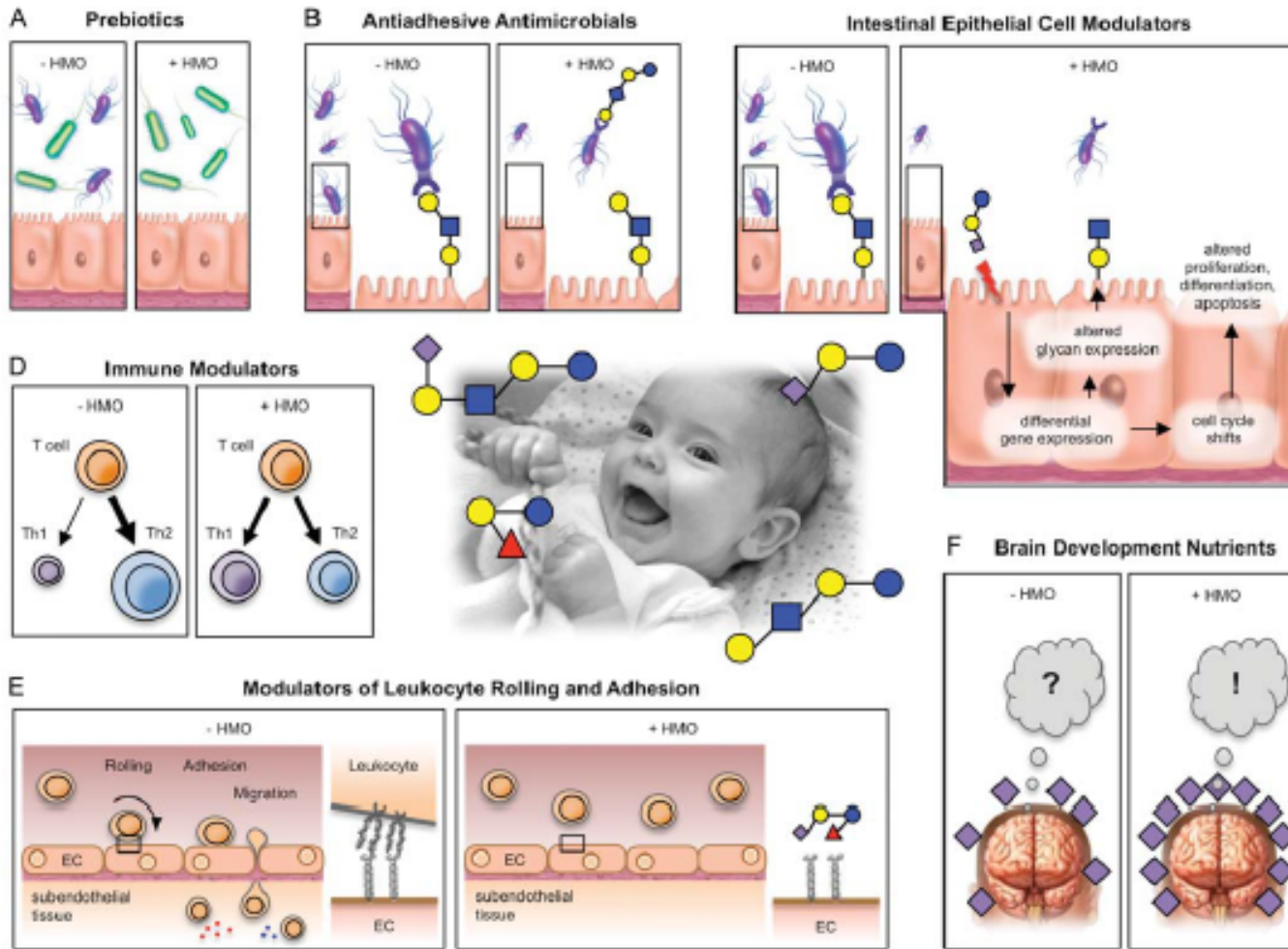


Fig. 5. Postulated HMO effects. HMOs may benefit the breast-fed infant in multiple different ways. (A) HMOs are prebiotics that serve as metabolic substrates for beneficial bacteria (green) and provides them with a growth advantage over potential pathogens (purple). (B) HMOs are antiadhesive antimicrobials that serve as soluble glycan receptor decoys and prevent pathogen attachment. (C) HMOs directly affect intestinal epithelial cells and modulate their gene expression, which leads to changes in cell surface glycans and other cell responses. (D) HMOs modulate lymphocyte cytokine production, potentially leading to a more balanced Th1/Th2 response. (E) HMOs reduce selectin-mediated cell-cell interactions in the immune system and decrease leukocyte rolling on activated endothelial cells, potentially leading to reduced mucosal leukocyte infiltration and activation. (F) HMOs provide Sia as potentially essential nutrients for brain development and cognition. (Center photo taken from author's personal collection).

## *Efecto modulador sobre el SI de mucosas y a nivel sistémico:*

- Modulan producción de citoquinas para respuesta Th1/Th2 más equilibrada.
- Modula la adhesión e infiltración de linfocitos

Los que se absorben intactos se excretan por vía urinaria (previene infecciones urinarias)

## *Aporte de nutrientes para el desarrollo cerebral*

Downloaded from <http://glycob.oxfordjournals.org/> by guest on May 8, 2015

Glycobiology vol. 22 no. 9 pp. 1147-1162, 2012  
doi:10.1093/glycob/cws074  
Advance Access publication on April 18, 2012

### REVIEW

**Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama**

# Funciones de los HMOs

**Efecto antimicrobiano:** inhiben adhesión de microorganismos al epitelio por competencia con receptores de agentes patogénicos (ej.: Neumococo, E Coli, H. Pylori, virus influenza, Campylobacter jejuni)  
Efectos antimicrobianos antiadhesivos del HMO → menor incidencia de infecciones intestinales, respiratorias altas y del tracto urinario comparado con alimentación con fórmula.

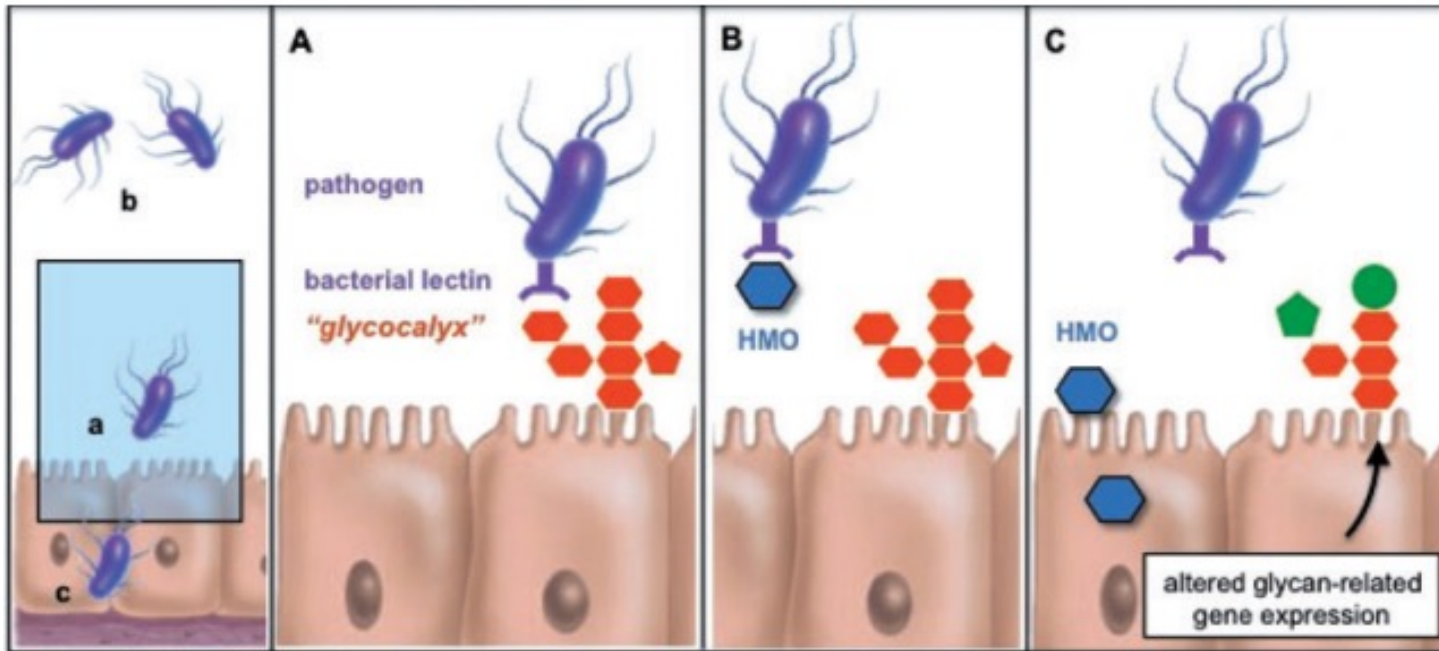


Figura 3 Efectos antiadhesivos y modificadores de glucocálix.

**Modulan expresión génica** en células epiteliales:

También pueden alterar el patrón de glicosilación del epitelio intestinal y modificar el "glucocálix", afectando también la unión bacteriana.

Mejora la función de barrera.

# Prebióticos en leche de fórmula

Se consideran Prebióticos a los Oligosacáridos (OS) que contienen 3 a 30 moléculas de monosacáridos unidos por enlaces glucocídicos.

FOS: fructooligosacáridos

GOS: Galactooligosacáridos

TOS/GOS: Trans galactooligosacárido

Lactulosa: disacárido-galactosa- fructosa

## Variación de los componentes de LH según el momento del día

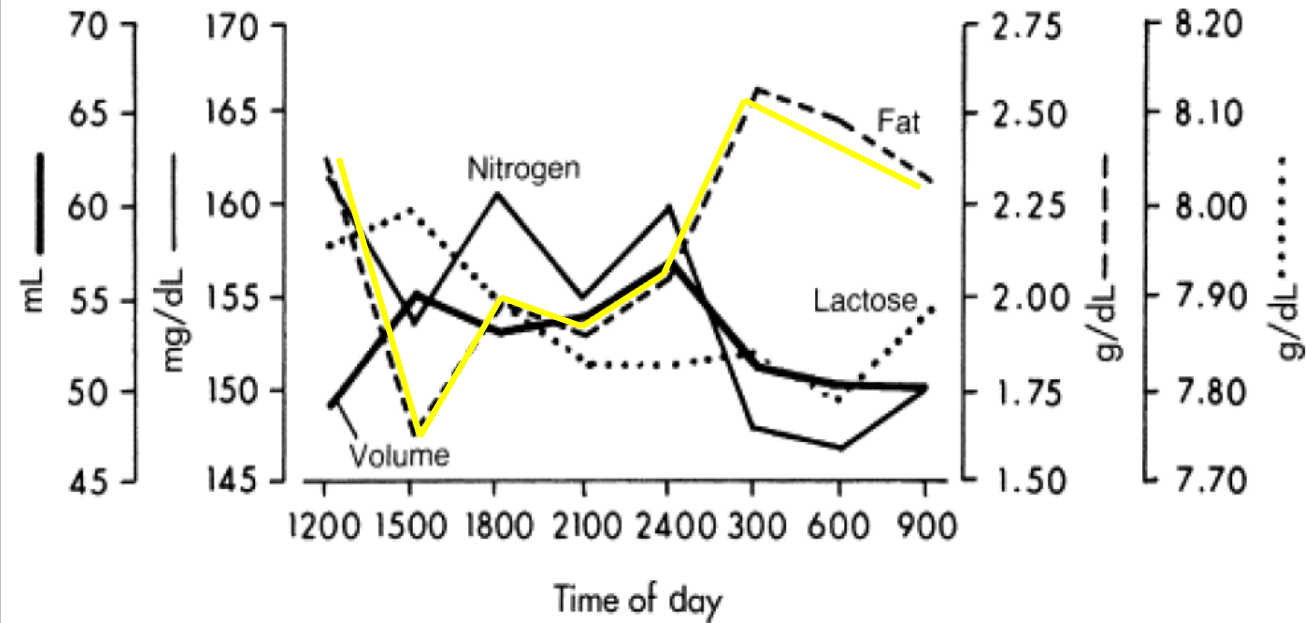


Figure 4-2

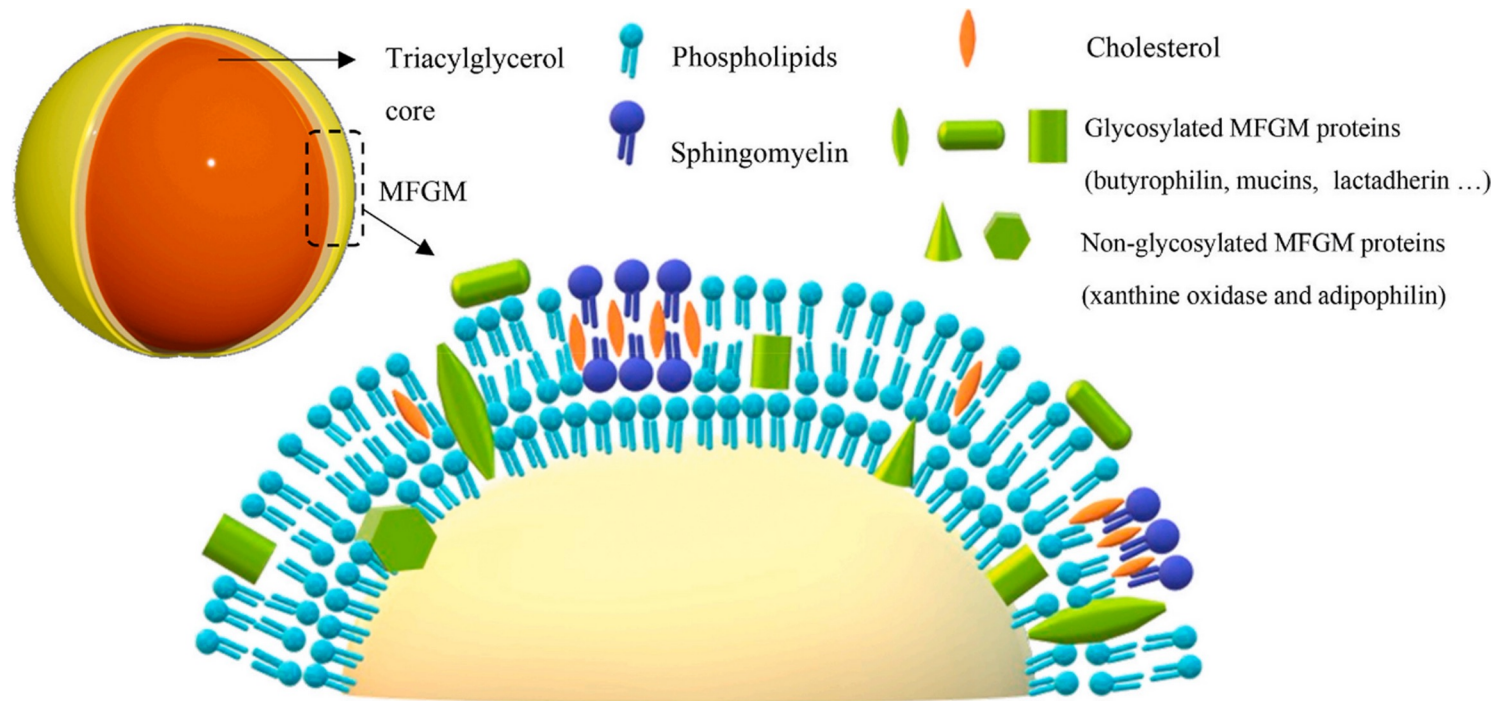
Mean concentrations of nitrogen, lactose, and fat in human milk by time of day.

(Modified from Brown KH, Black RE, Robertson AD, et al: Clinical and field studies of human lactation: Methodological considerations, *Am J Clin Nutr* 35:745, 1982.)

milk fat globule  
membrane (MFGM)

# MACRONUTRIENTES LÍPIDOS DE LECHE HUMANA

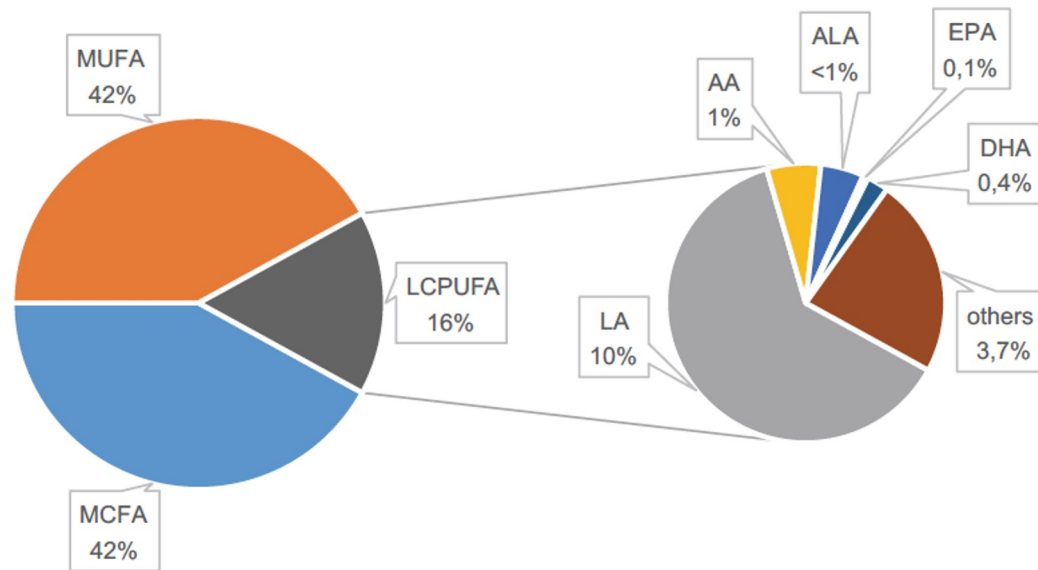
# LÍPIDOS DE LECHE MATERNA



milk fat globule  
membrane (MFGM)

Los lípidos o grasas de la leche humana están dispuestos en forma de glóbulos de grasa.

# Perfil lipídico LH



Más abundantes: Saturados y monoinsaturados

De los PUFA:

Omegas 3: linolénico (ALA), EPA y DHA

Omega 6: linoleico (LA) AA

Los lípidos de la leche humana proviene de 3 fuentes: síntesis endógena mamaria, tejido adiposo materno y dieta

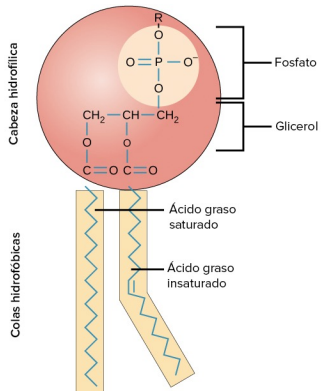
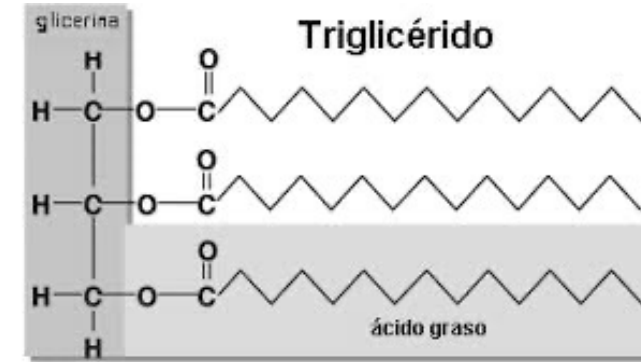
# Vitaminas y Minerales

- Vitaminas liposolubles A, D, E, K
- Vitaminas hidrosolubles según dieta materna
- Bajo contenido de B<sub>12</sub> en vegetarianas, desnutridas o con bypass gástrico
- Minerales: macrominerales como calcio (predomina), fósforo, sodio, potasio y magnesio.

Relacionado al crecimiento de los lactantes, disminuye a partir de 4 meses

# Contenido de Lípidos

- Más del 98% son triglicéridos.
- El resto: diacilglicéridos, monoacilglicéridos, ácidos grasos libres, fosfolípidos (FL) y colesterol.



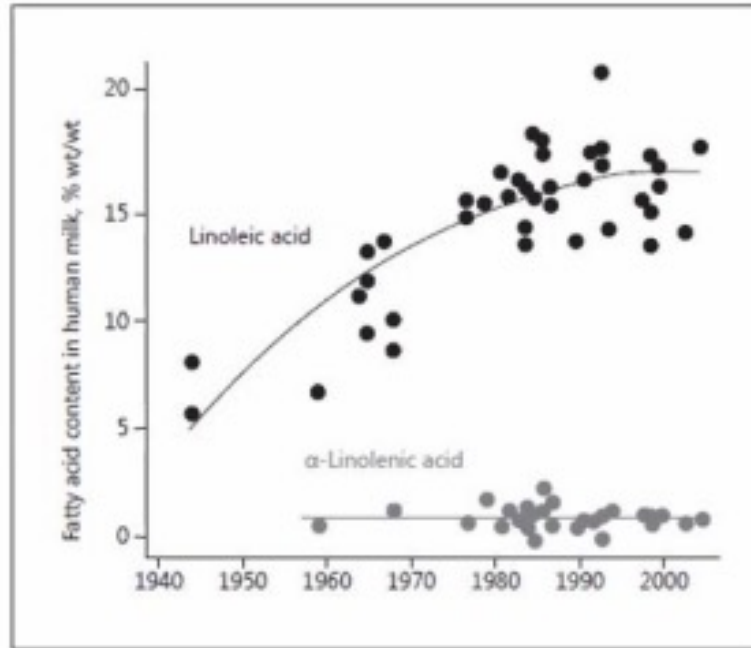
- Tipos de AG:
  - AGCC (hasta 8 carbonos) presentes en mínimas cantidades.
  - AG mas abundantes: ácidos oleico (18:1), palmítico (16:0) y linoleico (18:2)
  - PUFA: AGE (ácido  $\alpha$ - linolénico y linoleico), AA, DHA, EPA (dieta).

Colesterol y fosfolípidos (FL) con ácidos grasos de cadena larga (AGCL, 18 a 22 C)

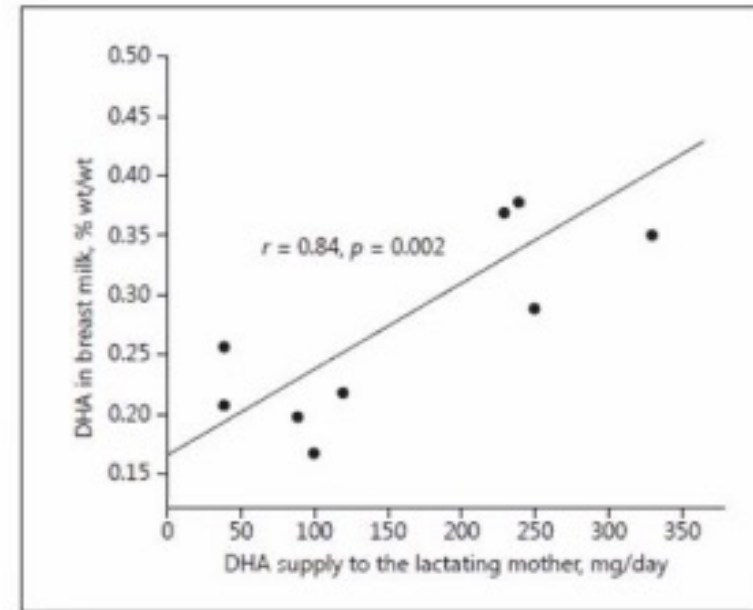
# Importancia biológica de los lípidos

- Estudios longitudinales, demuestran que lactantes alimentados con **leche materna muestran desarrollo más avanzado en 1 año, 10 años y 18 años comparados con fórmula.**
- **Fuente de energía bien tolerada (40-60% de la energía).**
- Permiten absorción intestinal de vitaminas liposolubles, AGE.
- Los AGE y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), como AA y DHA son importantes componentes de los FL de las membranas biológicas, necesarios para síntesis de mielina y componentes de la retina. DHA importante en la modulación del SI, respuesta inflamatoria, la transducción de señales, proliferación celular, etc.
- Colesterol y FL para el desarrollo cerebral y de la retina.

# AG en la leche humana en relación a la dieta



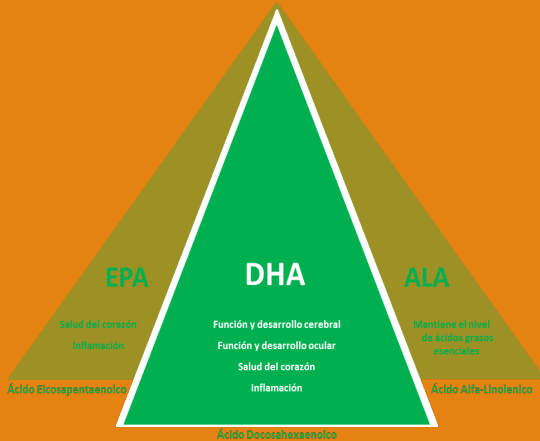
**Fig. 5.** Evolution of the linoleic and α-linolenic acid contents in mature human milk in the USA over time. Drawn from data of Ailhaud et al. [29].



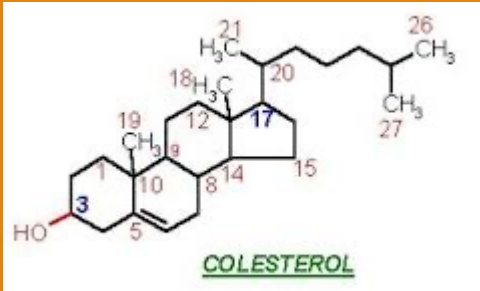
**Fig. 6.** The DHA supply to lactating women determines the DHA content in their breastmilk. Drawn from data of Fidler et al. [33].

→  
Ingesta materna de DHA: 200 mg/día  
0,3% DHA en AG totales de LM  
Ingesta lactante DHA: 100 mg/día

# Desarrollo cerebral



- Después de nacer las **membranas neuronales y fotoreceptores de retina** se forman con fosfolípido con **DHA** de la dieta y síntesis hepática, no de reservas propias.
- La leche humana provee DHA y araquidónico.
- **EPA y DHA (omega 3)** en la dieta pueden no ser esenciales para la vida, la reproducción o el crecimiento, pero son **importantes para el desarrollo bioquímico y funcional normal**.
- Los ácidos grasos de cadena larga omega 3, DHA en particular, forman un componente estructural principal de las membranas biológicas .

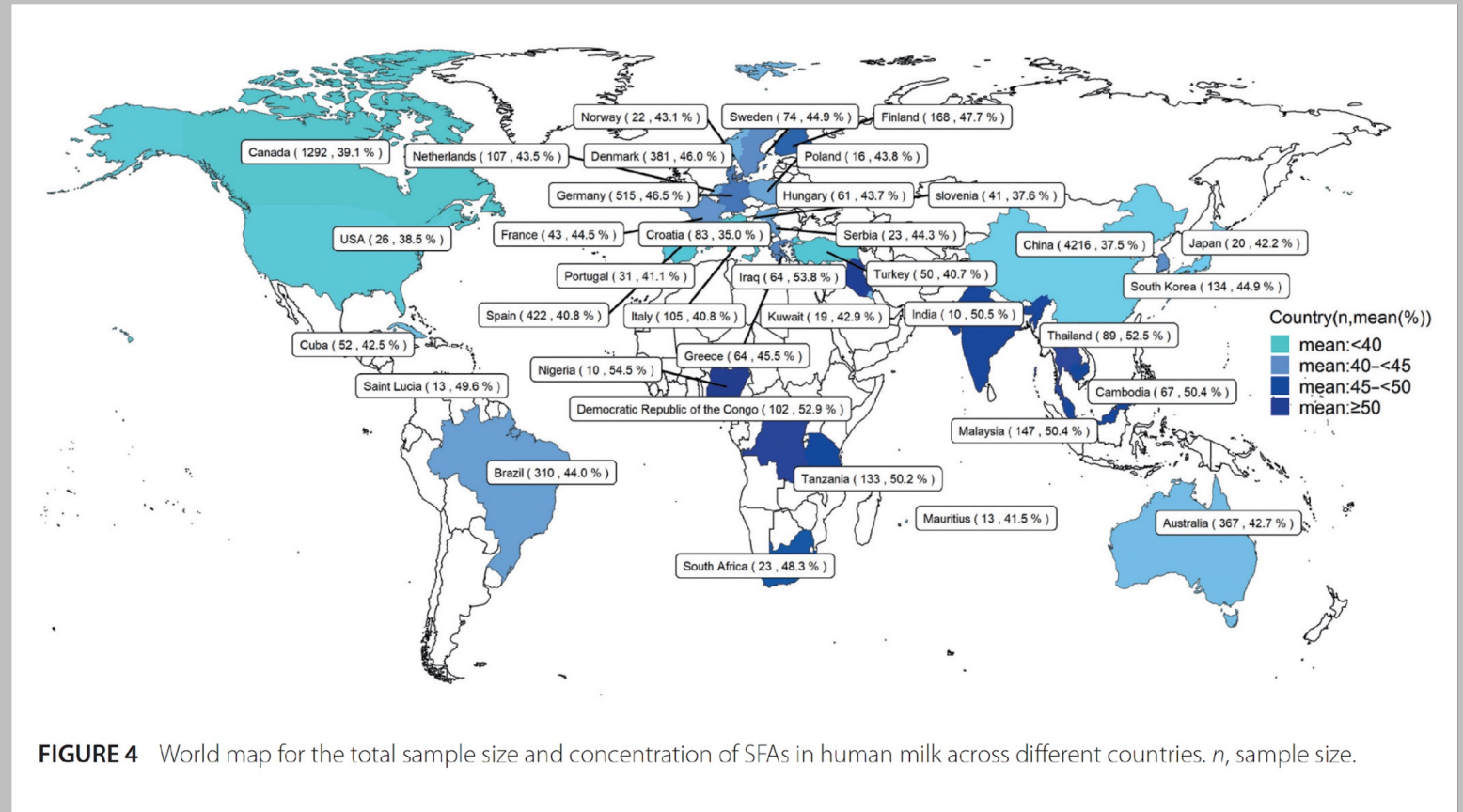


# Colesterol

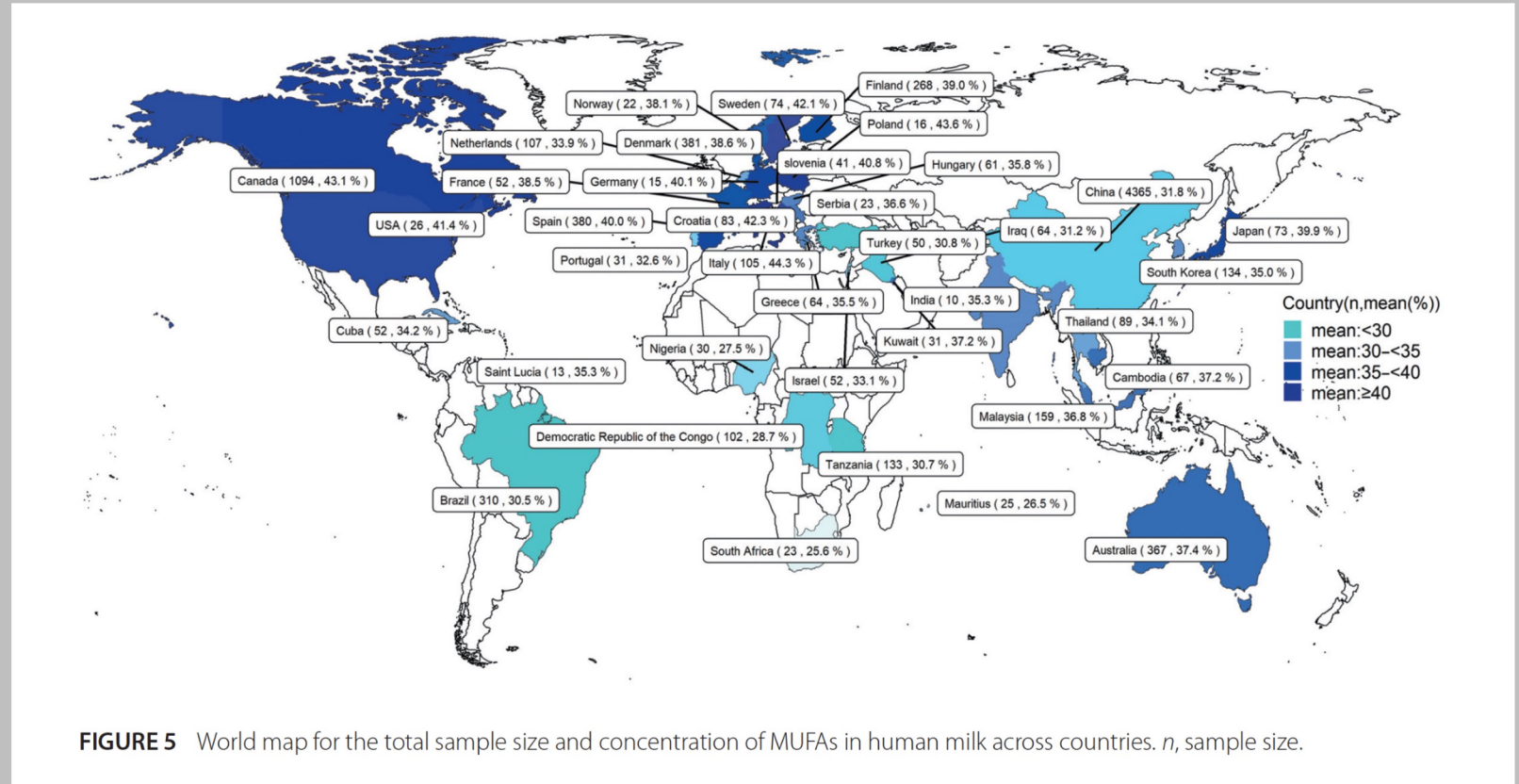
- Componente esencial de las membranas; se requiere para el crecimiento, replicación, y mantenimiento.
- Bebés alimentados con leche materna tienen niveles plasmáticos de colesterol más altos que los bebés alimentados por fórmula.
- Por volumen de leche 9 a 41 mg/dL. Disminuye ligeramente con el tiempo.
- No tiene modificaciones con ritmo circadiano.
- La dieta no modifica el nivel de colesterol en la leche humana
- Estudios retrospectivos muestran que adultos que fueron alimentados a pecho tienen menor riesgo de enfermedad coronaria.

# Concentración de AGS en LH en el mundo

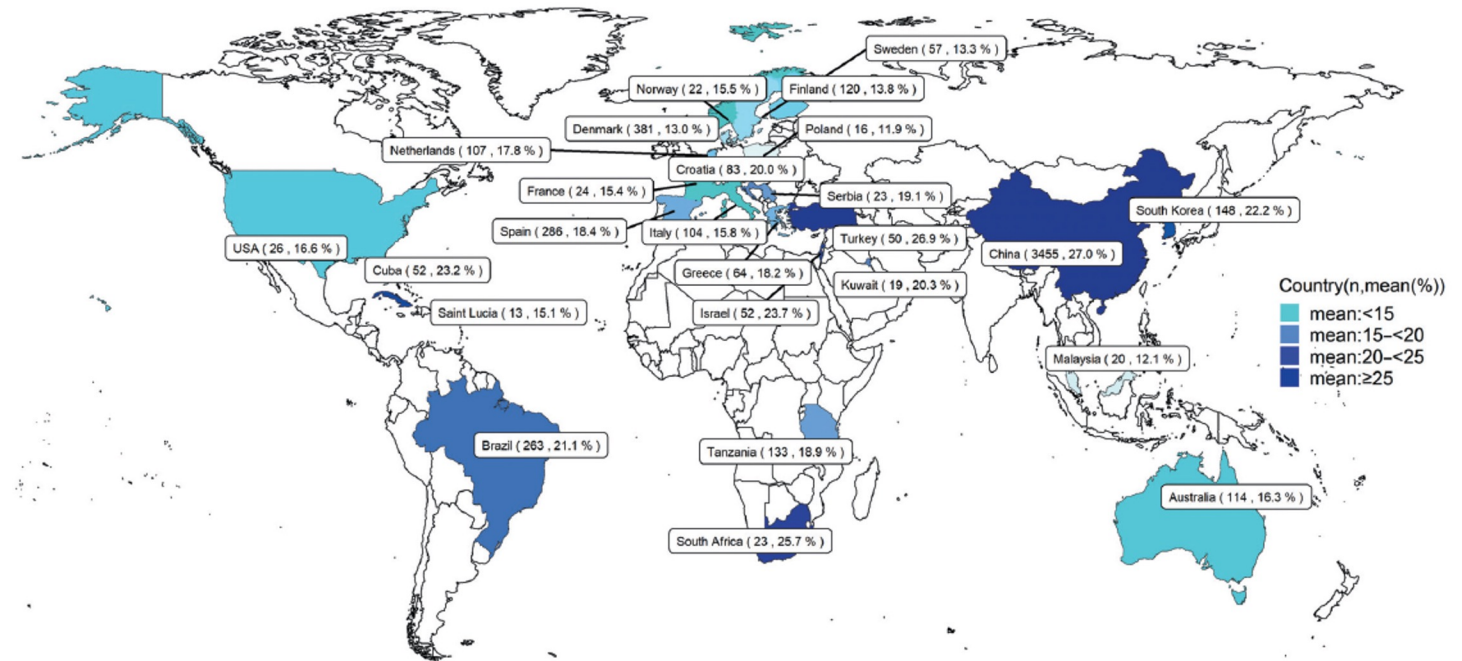
El contenido de lípidos en la leche humana depende de la dieta materna



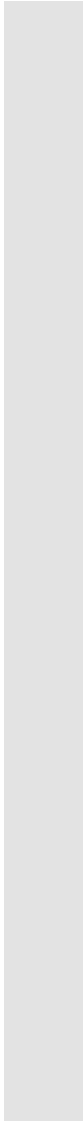
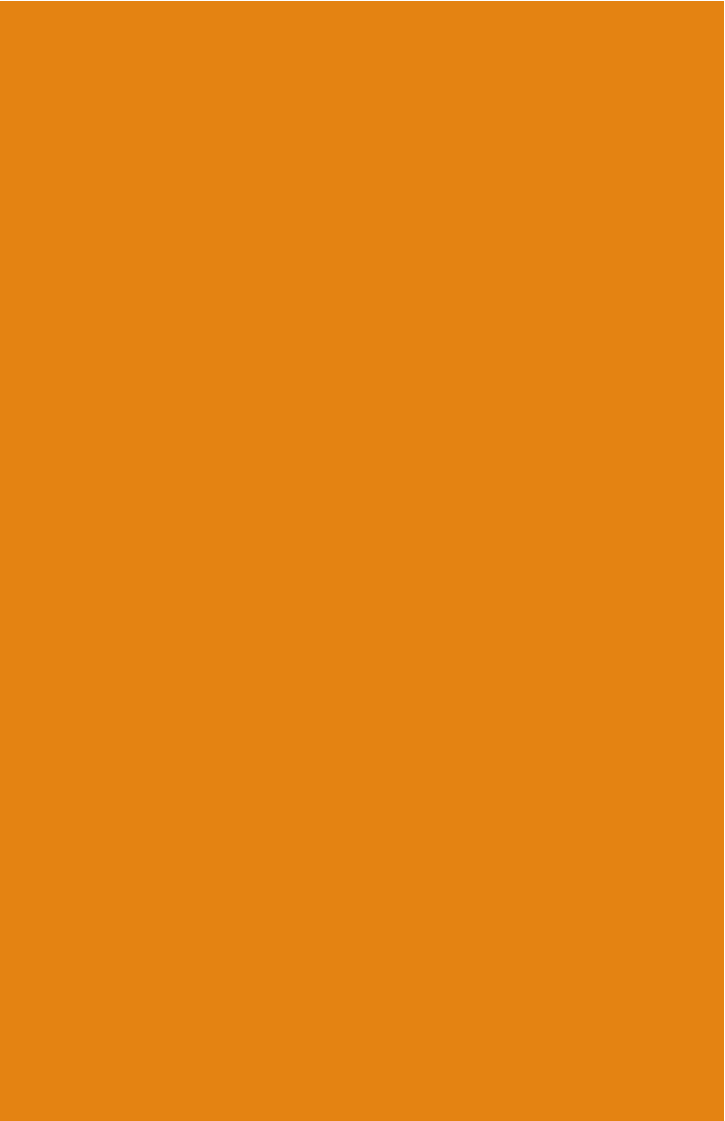
# Concentración de AGM en LH en el mundo



# Concentración de PUFA en LH en el mundo



**FIGURE 6** World map for the total sample size and concentration of PUFAs in human milk across countries. *n*, sample size.



# MACRONUTRIENTES PROTEÍNAS DE LECHE HUMANA

## Leche humana: contenido proteico

3 grupos:

1. **Mucinas:** proteínas que forman parte de la membrana del glóbulo graso. Es constante durante la lactada.
2. **Caseínas :** es muy baja los primeros días, y luego sube la concentración.
3. **Proteínas del suero de la leche:** Su concentración es alta los primeros días de lactancia, y disminuye posteriormente

**Caseína y proteínas de suero:** cambia profundamente durante el período de lactancia y en una lactada.

- Dado que la composición de aminoácidos difiere en ambas proteínas, el contenido de aa difiere a lo largo de la lactancia.



- Las proteínas son 0,9% de todos los constituyentes.
- La mayoría de la proteínas son sintetizadas por la glándula mamaria, excepto albúmina sérica (que procede de plasma materno).
- Los aminoácidos esenciales son 8 y provienen de los aa plasmáticos. El resto de los aa vienen del plasma o de la síntesis de la propia glándula mamaria.

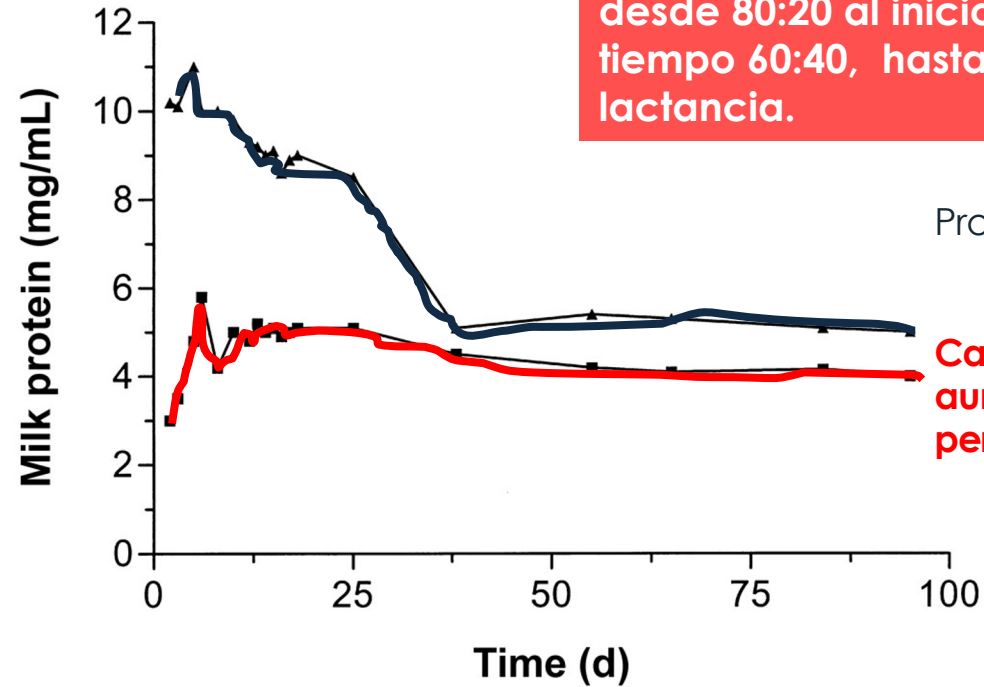
# AMINOÁCIDOS

| Amino Acid    | Colostral Milk<br>( $\mu\text{mol/dL}$ ) | Transitional Milk<br>( $\mu\text{mol/dL}$ ) | Mature Milk<br>( $\mu\text{mol/dL}$ ) |
|---------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| Glutamic acid | 36-68                                    | 88-127                                      | 101-180                               |
| Glutamine     | 2-9                                      | 9-20                                        | 13-58                                 |
| Taurine       | 41-45                                    | 34-50                                       | 27-67                                 |
| Alanine       | 9-11                                     | 13-20                                       | 17-26                                 |

|                         |      |         |         |
|-------------------------|------|---------|---------|
| Threonine               | 5-12 | 7-8     | 6-13    |
| Serine                  | 12   | 6-11    | 6-14    |
| Glycine                 | 5-8  | 5-10    | 3-13    |
| Aspartic acid           | 5-6  | 3-4     | 3-5     |
| Leucine                 | 3-5  | 2-6     | 2-4     |
| Cystine                 | 1-3  | 2-5     | 3-6     |
| Valine                  | 3-4  | 3-6     | 4-6     |
| Lysine                  | 5    | 1-11    | 2-5     |
| Histidine               | 2    | 2-3     | 0.4-3   |
| Phenylalanine           | 1-2  | 1       | 0.6-2   |
| Tyrosine                | 2    | 1-2     | 1-2     |
| Arginine                | 3-7  | 1-5     | 1-2     |
| Isoleucine              | 2    | 1-2     | 1       |
| Ornithine               | 1-4  | 1       | 0.5-0.9 |
| Methionine              | 0.8  | 0.3-3   | 0.3-0.8 |
| Phosphoserine           | 8    | 5       | 4       |
| Phosphoethanolamine     | 4    | 8       | 10      |
| $\alpha$ -Aminobutyrate | 1    | 0.4-1.4 | 0.4-1   |
| Tryptophan              | 5    | 1       | 1       |
| Proline                 | —    | 6       | 2-3     |

Changes in whey protein (▲) and casein (■) concentrations during lactation in one mother.

The American Journal of Clinical Nutrition



Bo Lönnerdal Am J Clin Nutr 2003;77:1537S-1543S

## Proteínas Suero de leche

1.  $\alpha$  - lactalbúmina y lactoferrina y
2.  $\beta$  – lactoglobulina es escasa

## Rol de la proteínas en la absorción de nutrientes

- La proteínas de la leche materna son muy bien utilizadas.
- Factores que contribuyen a la utilización y absorción de nutrientes: algunas proteínas de la leche humana mantienen en solución a los nutrientes, facilitando su absorción por la mucosa intestinal.
- Inhibidores de proteasas: actúan limitando la actividad de enzimas proteolíticas, preservando la función fisiológica de las proteínas.
- Enzimas: otras proteínas son enzimas que favorecen la digestión y utilización de macronutrientes.

# Actividades relacionadas con la función digestión

## LIPASA ESTIMULADA POR SALES BILIARES

- Ayuda a la digestión de lípidos, particularmente en pretérminos, que tienen baja actividad.
- El calentamiento de la leche disminuye su actividad, disminuye la absorción en PT.
- En RNT aumenta la absorción de lípidos, dado que hidroliza los mono-di-y triglicéridos, esteres de colesterol y diacilfosfatidilglicerol.

## Actividades relacionadas con la función digestión

- Alfa – antitripsina
- Es una enzima inhibidora de proteasas, está en la leche humana en concentraciones de significación fisiológica.
- Junto a la antiquimiotripsina pueden limitar la actividad de la enzimas pancreáticas, contribuye a la reducción de proteólisis o digestión de proteínas como lactoferrina

## Actividades relacionadas con la función digestión

### ALFA - AMILASA

- Enzima activa a bajo pH. Y relativamente estable contra la degradación de pepsina.
- Hidroliza carbohidratos complejos en la alimentación complementaria , cuando es cercana a la alimentación a PD.
- Contribuye a la utilización de carbohidratos.
- La leche humana no tiene carbohidratos complejos.

# Nitrógeno no proteico

- El contenido de nitrógeno de leche humana se divide en nitrógeno proteico 80- 85%,
- Y en nitrógeno no proteico 20 – 25% del nitrógeno total.



aminoácidos urea  
péptidos

factor de  
crecimiento

nitrógeno no  
proteico

| NPN                                      | Concentration in Milk |                   | Significance                                                                                           |
|------------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | Less than 30 Days     | More than 30 Days |                                                                                                        |
| Amino sugars                             |                       |                   |                                                                                                        |
| N-Acetylglucosamine                      | 230 mg<br>N/L         | 150 mg<br>N/L     | Low oral osmotic load; control gut colonization;<br>constituents of gangliosides for brain development |
| N-Acetylneuraminic acid                  | 63 mg<br>N/L          | 3-27 mg<br>N/L    | Substrate for gut epithelium                                                                           |
| Peptides                                 | –                     | 60 mg<br>N/L      |                                                                                                        |
| Epidermal growth factor                  | 88 ng/mL              | –                 | Regulates intestinal mucosal development                                                               |
| Somatomedin-C/insulin-like growth factor | 18 ng/mL              | 6-8<br>ng/mL      | Stimulates DNA synthesis and cell division in gut                                                      |
| Delta sleep-inducing peptide             | 30 ng/mL              | 5 ng/mL           | Diurnal pattern highest at 2 pm and 8 pm; ?<br>influences sleep/awake patterns                         |
| Insulin                                  | 21 ng/mL              | 2 ng/mL           | ? Regulates development of gut                                                                         |
| Free amino acids                         |                       |                   |                                                                                                        |
| Taurine                                  | 41-45<br>μmol/dL      | 27-67<br>μmol/dL  | See under “Taurine”                                                                                    |

## Actividad de Transportadores y absorción

### CASEÍNAS.

- La beta caseína, corresponde al grupo de la caseínas, proteínas altamente fosforiladas.
- Cluster de serina fosforilada y residuos de treonina forman complejos con Calcio.
- Durante la digestión, se forman fosfopéptidos que mantienen Calcio en forma soluble, para aumentar la biodisponibilidad y aumentar la absorción
- También aumentan la absorción de otros cationes divalentes como el zinc.

## Actividad de Transportadores y absorción

LACTOFERRINA: iron binding protein IBP.

- Es parte de las proteínas del suero.
- - Tiene 2 subunidades unidas por 2 moléculas de hierro en forma oxidada (férrica).
- - El hierro de la leche humana, en mayor proporción esta unida a lactoferrina.
- - Facilita el consumo y absorción de Fe, mediada por receptor de lactoferrina específico en enterocito.
- - A destacar que la lactoferrina de la leche de vaca no se une al receptor del enterocito humano.

## Actividad de Transportadores y absorción

- **Haptocorrina** Vitamin B12 binding protein: transportador de vitamina B12, se une a la vitamina y ayuda a la absorción de la misma.
- **Proteína ligada al Folato:** FBP.

## Actividad de Transportadores y absorción

- ALFA – LACTALBÚMINA
- Se une al Calcio y Zn, facilita la absorción de ambos.

## Actividad antimicrobiana de la LH

Actividad inhibitoria de bacterias patógenas, virus, y hongos.

Las proteínas pueden actuar en forma independiente , o en forma sinérgica.

Lactoferrina: 15 – 20% del contenido de proteínas totales.

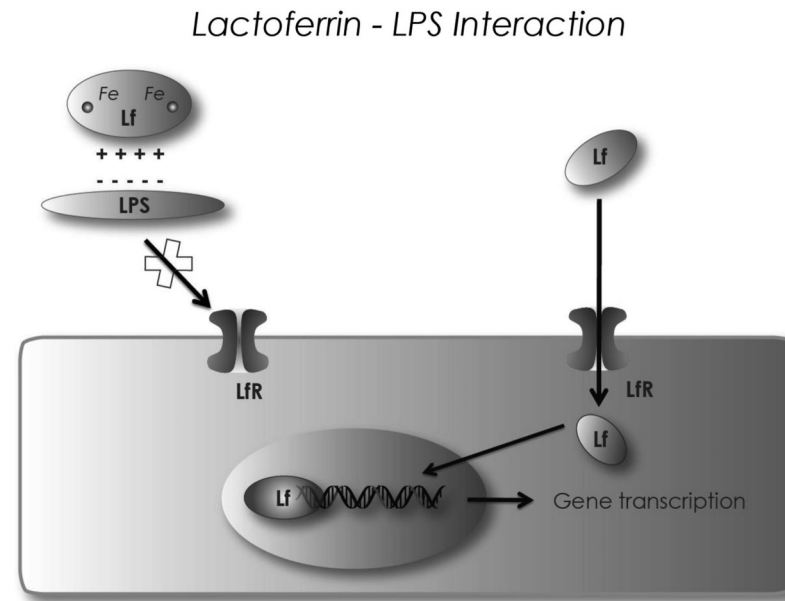
- Actividad antibacteriana, antiviral , función inmune, absorción de hierro.
- Es resistente a las enzimas proteolíticas.
- Inhibe la adherencia de bacterias a las células intestinales.
- Bacteriostática, mediante afinidad por el Fe en bacterias dependientes de Fe.
- Acción bactericida, y defensa contra virus.

## Schematic image of **LPS inhibition** of lactoferrin binding to its receptor.

### Lactoferrina:

- *Se une al receptor de LPS*

The American Journal of Clinical Nutrition

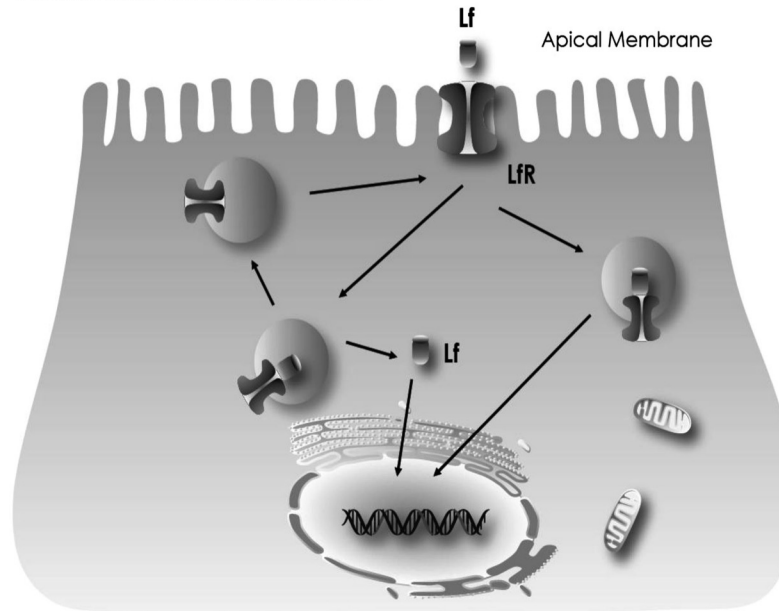


### Lactoferrina:

- *antibacterial and antiviral activity,*
- *is involved in immune function and iron uptake by intestinal cells, and*
- *is antiinflammatory*

## Schematic image of lactoferrin acting as a transcription factor.

Intracellular fate of lactoferrin



Basolateral membrane

Undigested lactoferrin can bind to specific lactoferrin receptors covering the surface of intestinal epithelial cells and be internalized via an endocytic mechanism. Once inside the cell, lactoferrin will localize to the nucleus and bind to specific promoter sites, acting as a transcription factor.

Thus, expression of cytokines (eg, IL-1) and growth factors [eg, transforming growth factor (TGF)- $\beta$ ] is upregulated. This event most likely explains why lactoferrin can exert so many and diverse bioactivities (eg, immune function, cell proliferation/differentiation).

## Actividad antimicrobiana

Inmunoglobulina: IgG, IgA.

IgA es un dímero, 1-2 g/l, la inmunidad de la madre es transferida a través de IgA. Ambas son derivadas del suero materno y de la síntesis mamaria.

La IgA se encuentra en el tracto GI del lactante alimentado con PD, y previene infecciones intestinales.

## Actividad antimicrobiana

### Lisozima

- Es el mayor componente de las proteínas de suero de leche.
- Degrada pared celular de las bacterias gram positivas y gram negativas.
- Acción sinérgica con la lactoferrina.
- Inhibe crecimiento HIV in vitro.

## Actividad antimicrobiana

- $\kappa$ -Caseína
- $\kappa$ -Caseína, es una fracción menor de las subunidades de caseína. Inhibe la adhesión del *Helicobacter pylori* a la mucosa gástrica.
- Lactoferrina: se ha demostrado que inhibe el crecimiento de *H. pylori* in vitro, es posible que lactoferrina,  $\kappa$ -caseína, y sIgA: trabajen juntas para limitar el crecimiento del HP, la proliferación, y la adhesión.

## Actividad antimicrobiana

- Lactoperoxidasa: cataliza la oxidación del tiocianato, formando hipotiocianato, que mata gram + y Gram –
- Haptocorrina: inhibe crecimiento bacteriano.

## Proteínas de leche humana en inmunocompetencia

**Cytokines:** as interleukin (IL)  $1\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and transforming growth factor  $\beta$ .

La mayoría son anti inflamatorios, disminuyen infecciones.

Son liberadas por células de la leche.

**Lactoferrina:** aumenta la producción de citoquinas, mediante su acción como factor de transcripción.

## Desarrollo gastrointestinal y sus funciones

- Factores de crecimiento:
- Factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento. insulina – like. Estimulan la síntesis de DNA, y promueven el crecimiento celular de la mucosa.

# Cambios de proteínas bioactivas en población china

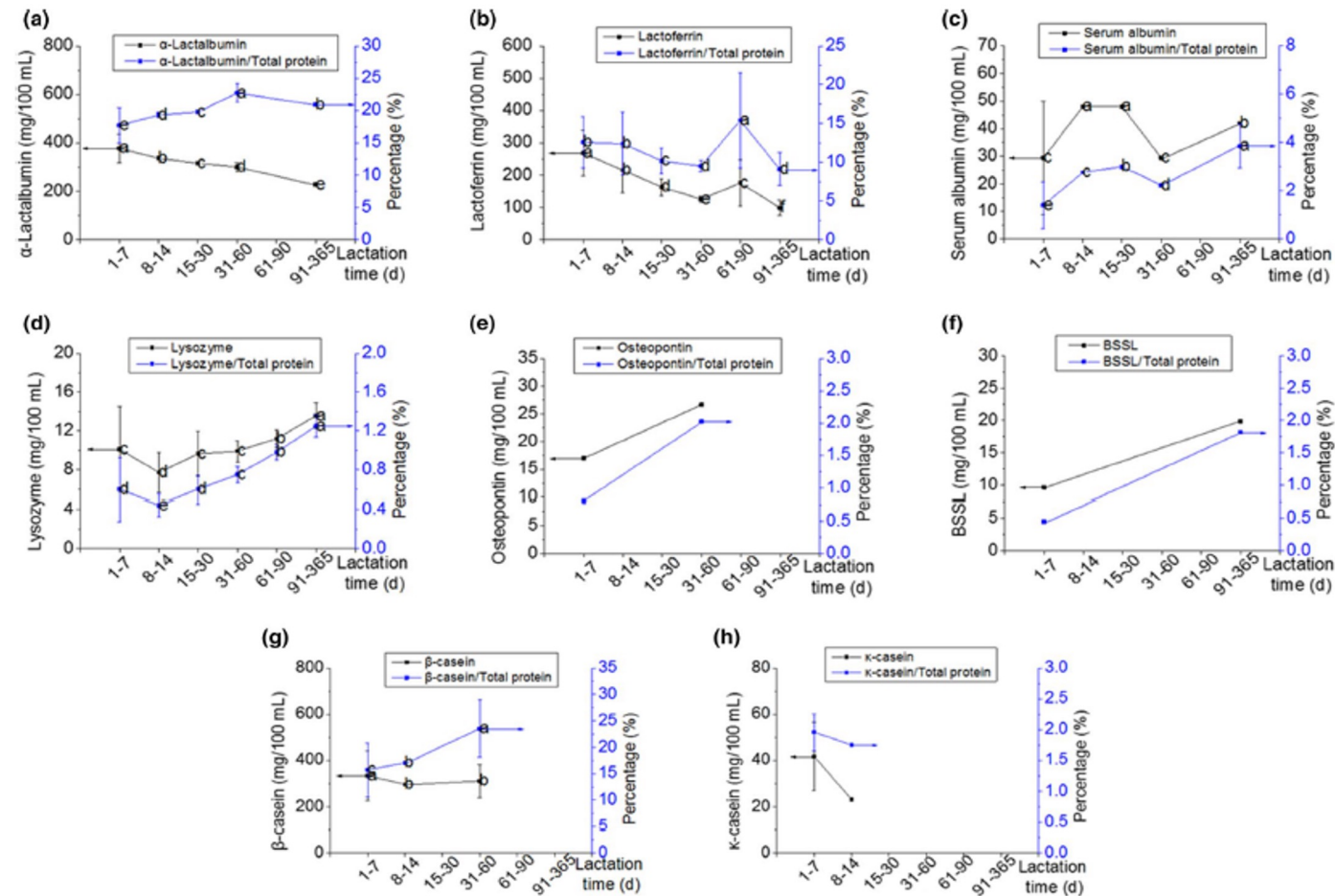
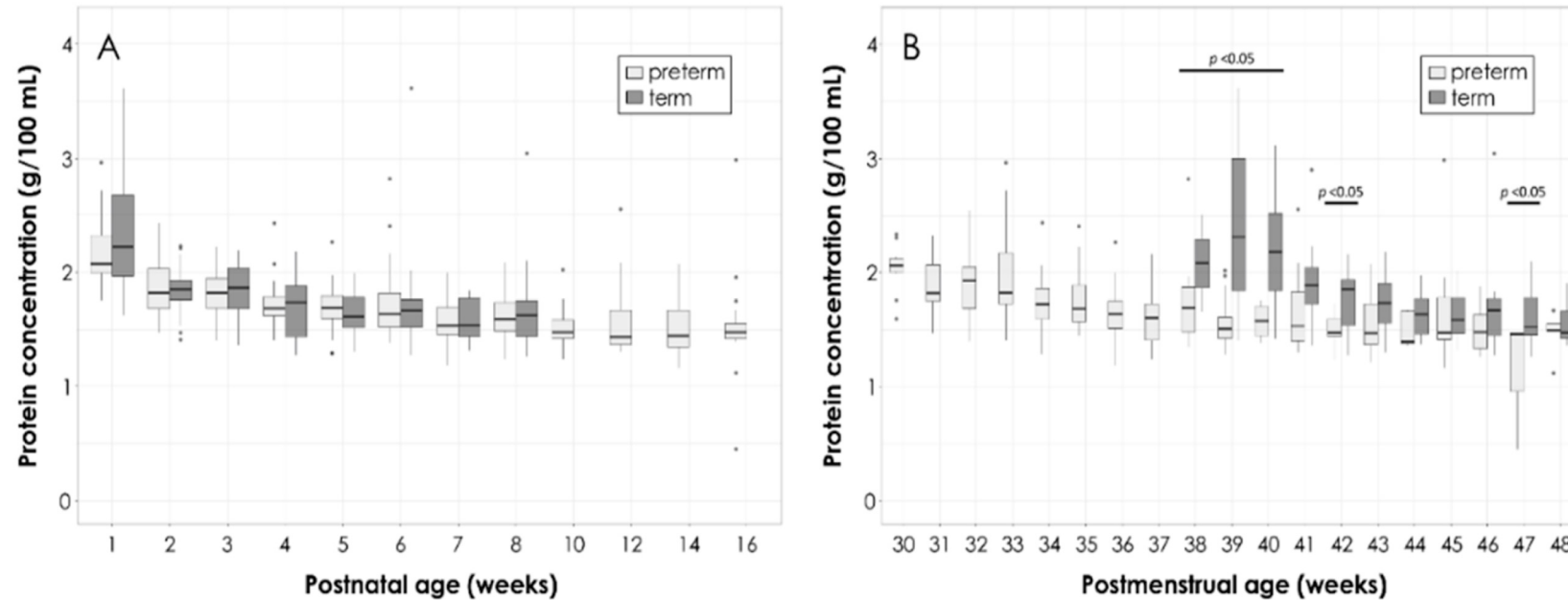


FIGURE 2 The longitudinal changes in the protein concentrations and the percentages of the total proteins of the bioactive proteins in the human milk of the Chinese population



**Figure 2.** Total protein content in the preterm (PT) and the term (T) human milk (HM) according to postnatal age (A) and postmenstrual age (B). Box plots represent medians with 25th and 75th percentile, minimal-maximal range, and outliers (values  $>4.5$  are excluded from the graph). Statistically significant  $p$ -values are indicated in the graph.

# Factores que modifican la composición de la LH

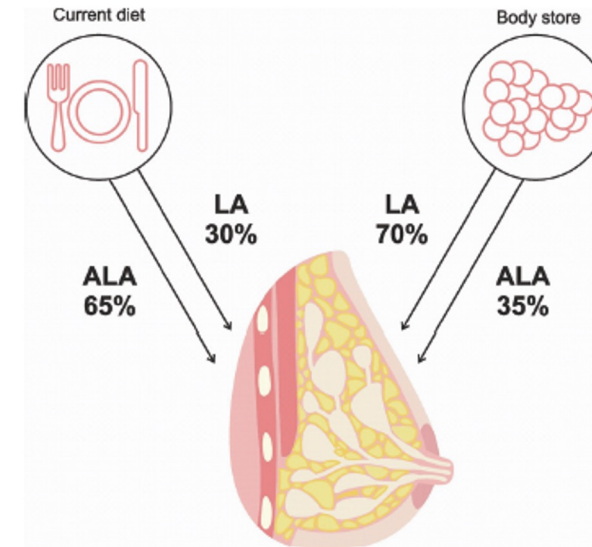
## Factores maternos:

1. Dieta materna
2. IMC
3. Momento del día

## Factores del recién nacido:

1. Edad gestacional
2. Días de vida luego del nacimiento

Los lípidos son los que más se modifican.



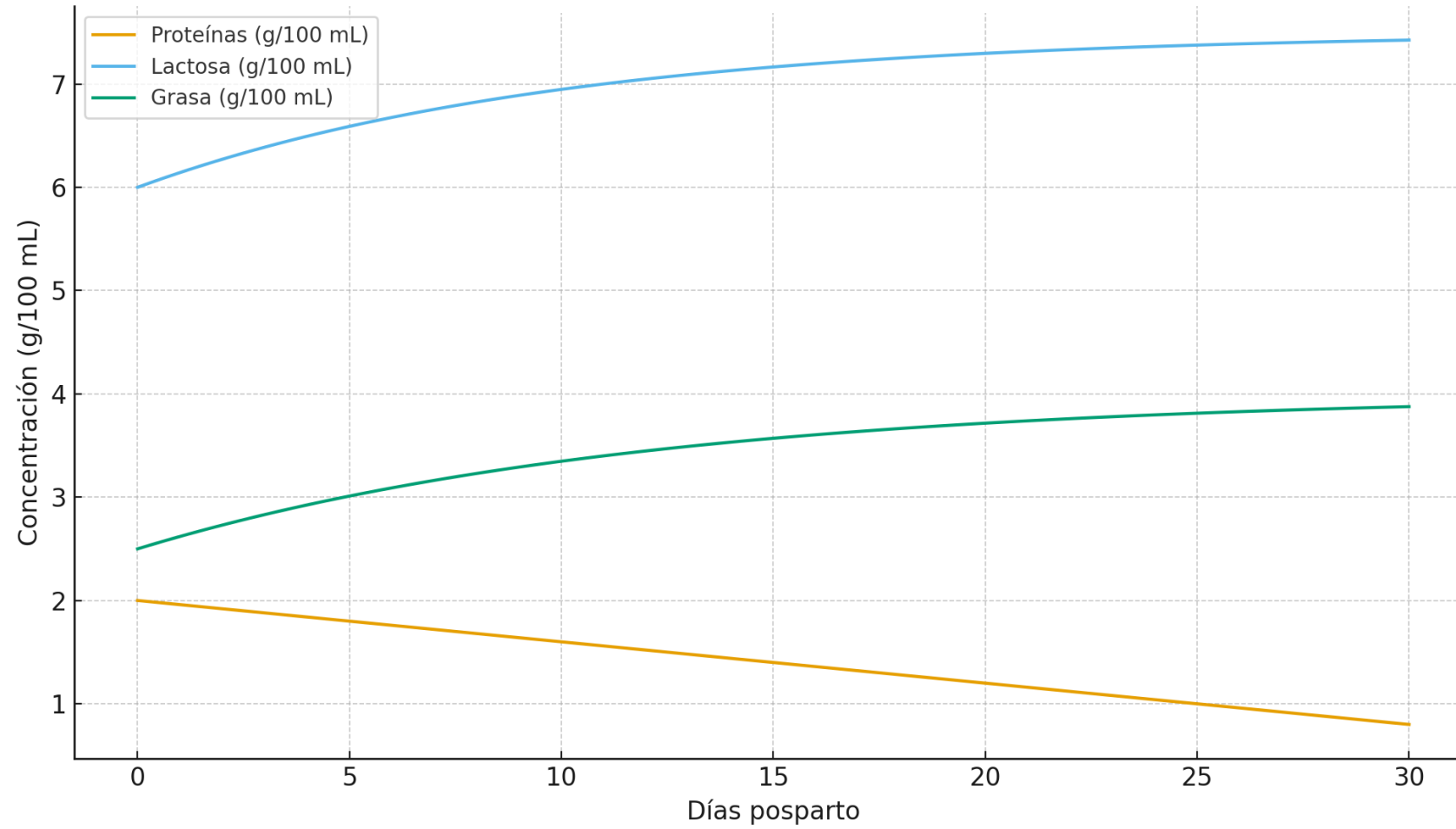
**Figure 3.** The source of essential fatty acids in mother's milk. ALA –  $\alpha$ -linolenic acid, LA – linoleic acid.

Int J Vitam Nutr Res (2022), 92 (3–4), 280–291

## Etapas de la leche humana

- **Calostro:** desde el nacimiento hasta 3–5 días posparto; alto en proteínas e inmunoglobulinas.
  - **Leche de transición:** día 5 a 14 días; aumenta volumen, lactosa y lípidos, disminuyen Ig y proteínas totales.
  - **Leche madura:** a partir de 14 días; composición más estable pero variable entre diadas.
- **Foremilk vs hindmilk:** *Foremilk (inicio de la toma):* más fluida, mayor proporción de agua y lactosa, menor grasa. Ayuda a hidratar y aporta carbohidratos rápidos.
- Hindmilk (final de la toma):* más grasosa y energética; la concentración de lípidos aumenta progresivamente a medida que avanza la toma.

## Evolución de macronutrientes



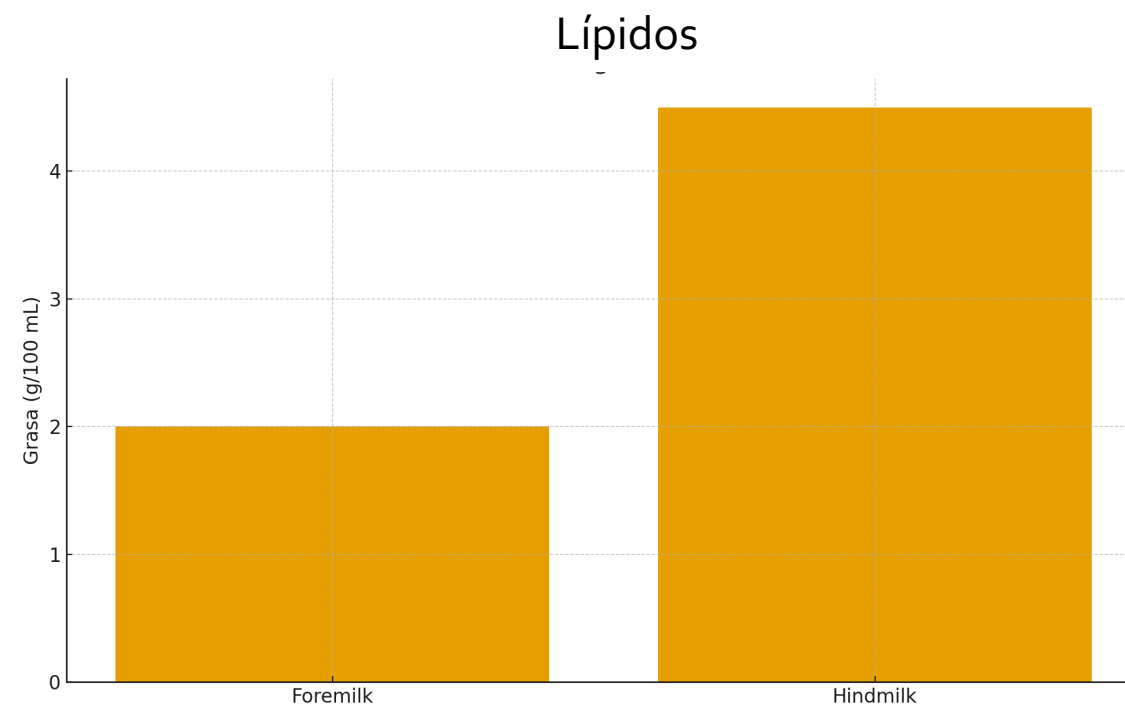


Figura 3. El contenido graso suele aumentar de foremilk a hindmilk

# Proteínas

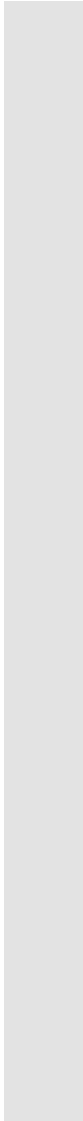
- **Calostro:** mayor concentración (p. ej., 1.8–2.0 g/100 mL), predominio de proteínas séricas (lactoferrina, Ig).
- **Transición/madura:** descenso a ~0.8–1.2 g/100 mL; caseína aumenta gradualmente.

# Lípidos

- Aportan ~45–55% de la energía; triglicéridos >98% de lípidos.
- Contenido graso aumenta de foremilk a hindmilk durante la toma.
- MFGM (membrana del glóbulo graso): fuente de fosfolípidos y glicoesfingolípidos con funciones neurológicas y antiinfecciosas.
- PUFAs: DHA y ARA varían con dieta materna; niveles frecuentemente subóptimos en leche donada.

# Hidratos de carbono

- Lactosa: principal carbohidrato; favorece absorción de calcio y energía cerebral.
- Oligosacáridos de leche humana (HMOs): ~5–20 g/L; más altos en calostro.
- Estructuralmente diversos (fucosilados, sialilados) con funciones prebióticas y antiadherentes.



Variabilidad: factores  
maternos y de la toma

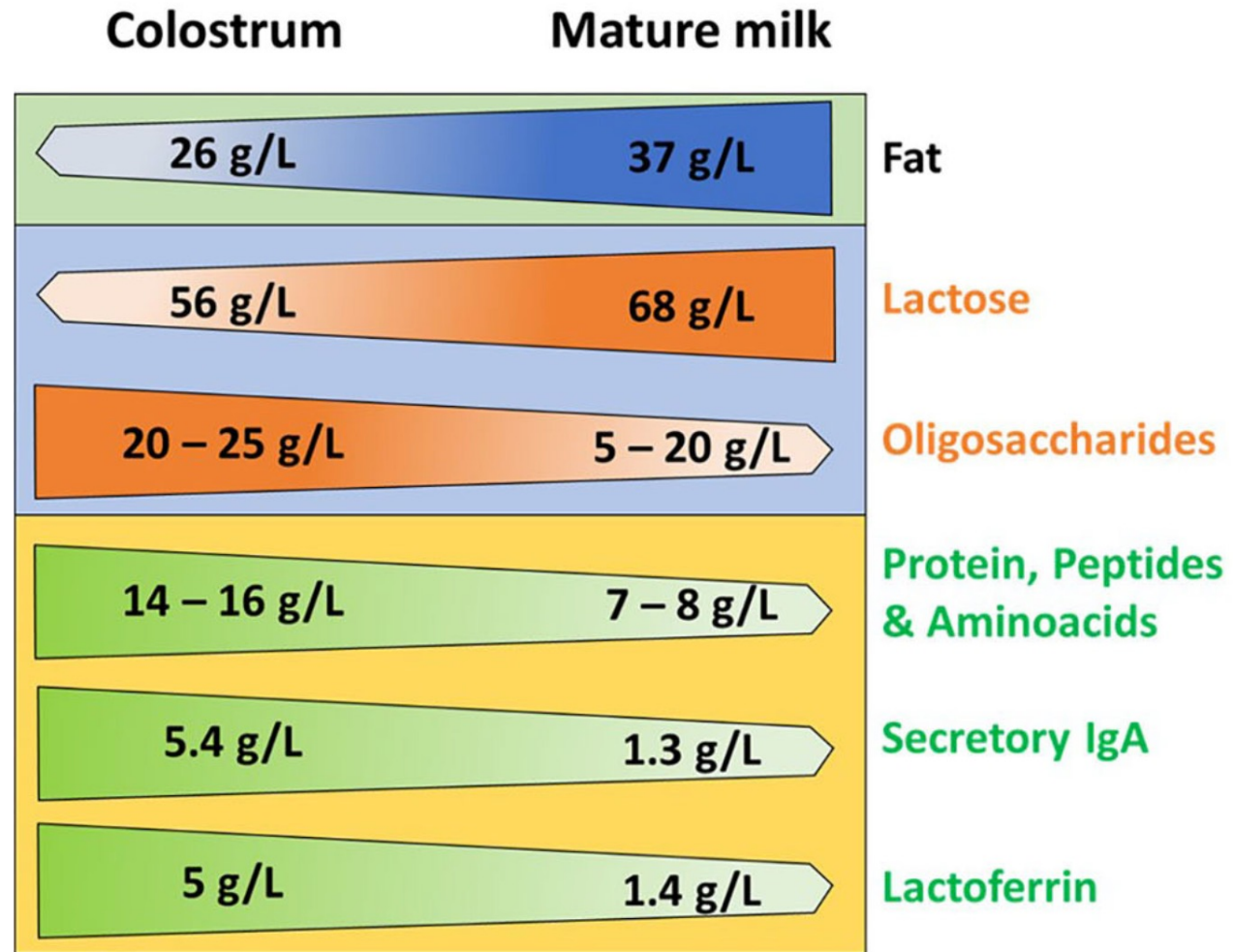
# Moduladores de la composición

- Tiempo posparto y hora del día; fase de la toma (foremilk/hindmilk).
- Dieta materna: influencia notable en DHA/EPA/AA y perfil de FA; evidencia creciente para micronutrientes y compuestos bioactivos.
- Geografía/genética (p. ej., estado secretor FUT2) y patologías maternas (diabetes gestacional, obesidad).

# Foremilk vs hindmilk

- Grasa aumenta conforme progresa la extracción/toma; relevante en prematuros con falla de crecimiento.
- Hindmilk puede mejorar ganancia ponderal y perímetro craneano en VPT con crecimiento subóptimo.
- Composición de ácidos grasos puede variar modestamente; número de glóbulos grasos vs tamaño como mecanismo.

# Composición resumida por etapa



# Calostro (días 0–5)

- Alta proteína (lactoferrina, sIgA), HMOs elevados, vitaminas liposolubles, factores de crecimiento, células .
- Función clave: inmunidad de mucosas, maduración intestinal, estímulo del meconio y cierre intestinal.

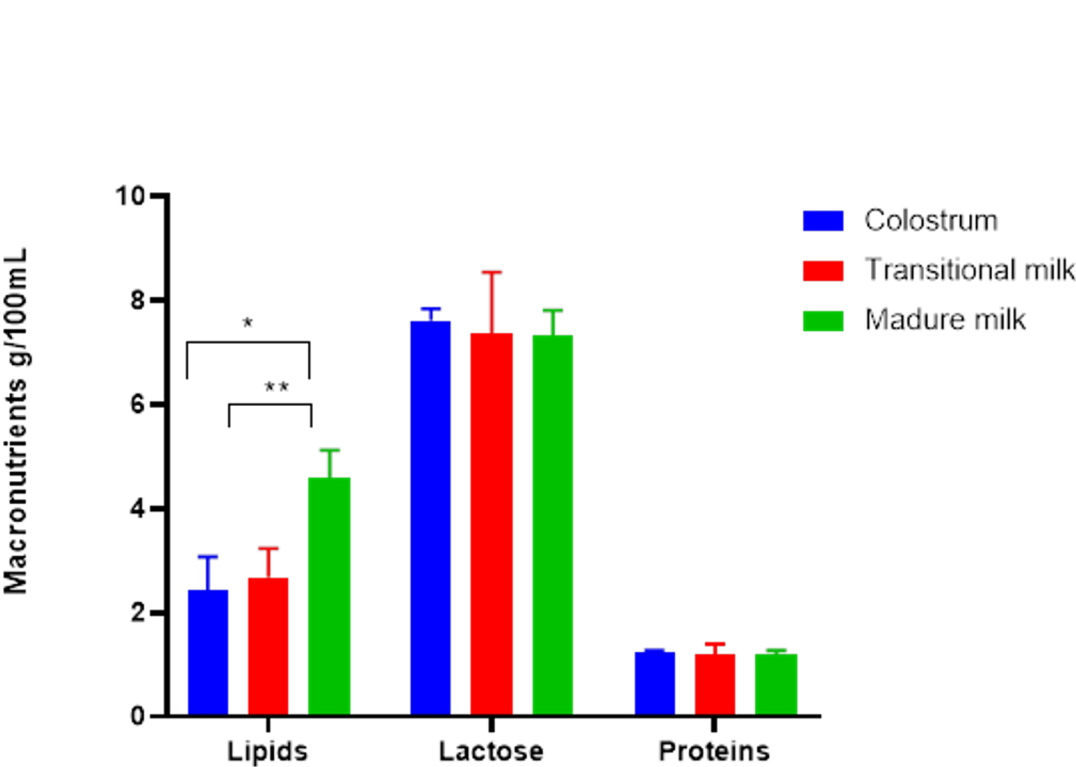
# Leche de transición (semana 1–2)

- Aumenta volumen, lactosa y grasa; disminuye gradualmente proteína e Ig; HMOs siguen elevados.
- Ajuste metabólico para crecimiento rápido del lactante.

# Leche madura ( $\geq 2-4$ semanas)

- Composición más estable; variación por dieta y hora; MFGM y PUFAs soportan neurodesarrollo; microbiota y EVs persisten.
- Adaptabilidad al binomio madre-hijo (oferta/demanda).

# Macronutrients



|                    | Protein<br>(g/100mL) | Lactose<br>(g/100mL) | Lipids<br>(g/100mL) |
|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| colostrum          | 1.24                 | 7.61                 | 2.43                |
| transition<br>milk | 1.20                 | 7.36                 | 2.68                |
| mature<br>milk     | 1.19                 | 7.34                 | 4.01                |

**Figure 1.** Differences in the average composition of macronutrients according to stages of breastmilk. (\*)  $p = 0,0015$  (\*\*)  $p = 0,0013$ , according to t-test.

Sintes C, Toledo L, Romero M, Rodríguez M, Vieitez I. Characterization of the macronutrient composition of human milk from mothers of premature babies at the Montevideo's Clinical Hospital. Agrociencia Urug [Internet]. 2025 Jul. 9 [cited 2025 Aug. 19];29(NE1):e1620. Available from: <https://agrocienciauruguay.uy/index.php/agrociencia/article/view/1620>

# Bibliografía

- Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric clinics of North America*, 60(1), 49–74.
- WHO Guideline for complementary feeding of infants and young children 6–23 months of age. (2023). World Health Organization..
- Dombrowska-Pali, A., Wiktorczyk-Kapischke, N., Chrustek, A., Olszewska-Słonina, D., Gospodarek-Komkowska, E., & Socha, M. W. (2024). Human Milk Microbiome-A Review of Scientific Reports. *Nutrients*, 16(10), 1420..
- Corona, L., Lussu, A., Bosco, A., Pintus, R., Cesare Marincola, F., Fanos, V., & Dessì, A. (2021). Human Milk Oligosaccharides: A Comprehensive Review towards Metabolomics. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(9), 804

# Bibliografía

- Petersohn, I., Hellinga, A. H., van Lee, L., Keukens, N., Bont, L., Hettinga, K. A., Feskens, E. J. M., & Brouwer-Brolsma, E. M. (2024). Maternal diet and human milk composition: an updated systematic review. *Frontiers in nutrition*, 10, 1320560.
- Kosmerl, E., Rocha-Mendoza, D., Ortega-Anaya, J., Jiménez-Flores, R., & García-Cano, I. (2021). Improving Human Health with Milk Fat Globule Membrane, Lactic Acid Bacteria, and Bifidobacteria. *Microorganisms*, 9(2), 341.
- AAP Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2022.

# Bibliografía

- Belfort, M. B., Stellwagen, L., North, K., Unger, S., O'Connor, D. L., & Perrin, M. T. (2024). Deciphering macronutrient information about human milk. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 44(9), 1377–1381.
- Mizuno, K., Nishida, Y., Taki, M., Murase, M., Mukai, Y., Itabashi, K., Debari, K., & Iiyama, A. (2009). Is increased fat content of hindmilk due to the size or the number of milk fat globules?. *International breastfeeding journal*, 4, 7.
- Moubareck C. A. (2021). Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients*, 13(4), 1123.

Muchas gracias



[marianela@fmed.edu.uy](mailto:marianela@fmed.edu.uy)  
[rodriguezrey.m@gmail.com](mailto:rodriguezrey.m@gmail.com)