

FISIOLOGIA DE LA GLANDULA MAMARIA Y LACTANCIA

V. Valdés y A. Pérez

La función principal de la glándula mamaria es la de producir leche para alimentar y proteger al niño después del nacimiento. La glándula mamaria constituye la característica fundamental de los mamíferos quienes alimentan a sus crías con el producto de su secreción. La histología de la glándula mamaria es similar en todas las especies: un parénquima glandular, compuesto de alvéolos y conductos y un estroma de soporte. Cada célula alveolar se comporta como una unidad de secreción, produciendo leche completa, sintetizando y transportando desde el plasma sanguíneo proteínas, grasas, hidratos de carbonos, sales, anticuerpos y agua. El proceso de síntesis y secreción celular es similar en todas las especies de mamíferos. La composición química de la leche y la disposición anatómica del sistema de almacenamiento y evacuación de la leche varía en las diversas especies (Pérez y cols., 1999). La región del pezón y de la areola son zonas ricamente innervadas que constituyen centros erógenos en la mujer de especial importancia en el estímulo sexual.

Desarrollo de la glándula mamaria

La embriogénesis de la glándula mamaria comienza entre las 18 y 19 semanas de vida intrauterina, período en que se puede identificar brotes mamarios epidérmicos que penetran al mesénquima subepidérmico en la región anterior del torax, en la denominada "línea de la leche". Simultáneamente, parte del mesénquima se extiende bajo la dermis para formar el cojinete graso y los conductos se extienden, ramifican y canalizan hasta formar el sistema ductal mamario rudimentario presente en el recién nacido (Pechoux, 1994; Neville, 1999).

Durante el periodo neonatal puede producirse escasa secreción láctea, producto del estímulo de prolactina materna liberada por la supresión de los esteroides placentarios después del parto.

Durante el período prepuberal las vesículas mamarias se transforman en conductos, por crecimiento longitudinal y ramificación, sin que sea posible reconocer alvéolos. Con anterioridad al inicio de la telarquia, el tejido mamario rudimentario permanece inactivo y las glándulas mamarias sólo crecen en forma isométrica con el cuerpo, sin presentar modificaciones estructurales.

Durante el desarrollo puberal en la niña, entre los 10 y 12 años de edad, se inicia el funcionamiento del eje endocrino hipotálamo-hipófisis-ovárico. Los folículos ováricos inician la secreción de estrógenos, que sumados a un factor que probablemente sea la hormona de crecimiento, determinan el crecimiento de los brotes epiteliales y la maduración de la glándula mamaria (telarquia). Luego, al comenzar los ciclos ovulatorios, se inicia la producción cíclica de progesterona que sumándose a los estrógenos, determina un nuevo crecimiento de la glándula, con formación de los primeros alvéolos (Ceriani, 1974).

El desarrollo mamario durante el ciclo menstrual se caracteriza por cambios cíclicos que reflejan las variaciones hormonales. El estrógeno estimula la proliferación del parénquima con la formación y ramificación de los conductos. La progesterona en la fase lútea favorece la dilatación de los conductos y la diferenciación de las células alveolares. Estos cambios no regresan con la menstruación, lo que permite a la mama continuar su desarrollo durante la edad adulta.

Durante el embarazo, al elevarse los niveles de progesterona, prolactina y lactógeno placentario, los lobulillos se expanden en forma de racimos (Neville, 2001b) y la glándula mamaria se prepara para cumplir su función primordial, la secreción de leche. El período inicial del embarazo se caracteriza por una gran proliferación de los elementos

epiteliales y del sistema de conductos, por una gran actividad mitótica en los acinos y la formación de nuevos acinos. Entre la 5a y la 8a semana de gestación se aprecian cambios visibles en las mamas: aumentan notablemente de tamaño, se sienten más pesadas, se intensifica la pigmentación de la areola y el pezón y se dilatan las venas superficiales. Al final del primer trimestre aumenta el flujo sanguíneo por dilatación de los vasos sanguíneos y neoformación de capilares alrededor de los lobulillos. El crecimiento de la mama continúa durante toda la gestación. Después de las 20 semanas, cesa la proliferación del epitelio alveolar y las células inician su actividad secretora. Los alvéolos están formados por una sola capa de células epiteliales cuboideas o cilíndricas bajas, organizados en acinos cada una de las cuales tiene la capacidad de producir leche completa. Las células mioepiteliales que rodean al alvéolo se alargan y adelgazan. (Valdés y cols., 1994).

Lactogénesis

Hacia el término de la gestación los alvéolos muestran en su interior una sustancia compuesta por células epiteliales descamadas y leucocitos y se puede detectar lactosa en la sangre y orina de la madre, la que se ha correlacionado con síntesis de lactosa en la glándula mamaria. (Kuhn 1977; Cox 1999).

Durante el embarazo, las células alveolares sintetizan lactosa en la célula, la que se absorbe, pasa a la sangre y se elimina por los riñones. Así, el aumento de lactosa urinaria durante el embarazo, refleja la actividad de síntesis de la mama. En la mayoría de las mujeres la excreción de lactosa por la orina comienza entre las 15 y 20 semanas de gestación. A esta capacidad de las mamas de sintetizar los componentes de la leche se le denomina Lactogénesis I (Cregan, 1999). Cox observó que durante el embarazo el aumento de la lactosa en la orina de la madre, se correlaciona con el aumento de prolactina en el plasma. Esto sugiere que, la prolactina tendría un papel en la diferenciación celular y en la formación de galactocitos o células secretoras en el desarrollo de la mama durante la gestación. Por otra parte, el aumento de volumen de la mama se relaciona con el aumento del lactógeno placentario plasmático. Además, el crecimiento del pezón se relaciona con el nivel de prolactina y el crecimiento de la areola con el nivel de lactógeno placentario (Cox 1999).

Al término del embarazo, (Cox, 1999), observó un aumento de volumen de la mama de entre 20 a 227 ml, pero no observó ninguna correlación entre crecimiento mamario durante el embarazo y producción de leche durante la lactancia en las mujeres estudiadas. En algunas mujeres, al progresar el desarrollo glandular, los depósitos de grasa localizados en las mamas pueden movilizarse y en ese caso puede que no se aprecien estos cambios de volumen.

Hasta el momento del parto, la producción de grandes volúmenes de leche, o lactogénesis II, está inhibida por antagonismo de los esteroides sexuales placentarios, particularmente la progesterona. Esta inhibición es tan poderosa, que aún pequeños restos placentarios retenidos pueden demorar el proceso de producción de leche en el postparto (Neifert, 1981). El efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la lactogénesis no está del todo aclarado, pero se sabe que disminuyen la cantidad de prolactina incorporada a las células del alvéolo mamario, impidiendo el aumento de receptores de prolactina que normalmente ocurre durante la lactancia (Hayden, 1979). La prolactina dentro de la célula alveolar estimula la síntesis de la lactoalbúmina y por lo tanto la síntesis y secreción de la lactosa. Durante la lactancia, los receptores para progesterona desaparecen de la glándula mamaria, lo que explica por qué la progesterona no tiene un efecto supresor de la lactancia una vez que el proceso está establecido (Fuchs, 1986).

El período de la **lactancia** se inicia después del parto. El nivel de progesterona en la sangre de la madre baja progresivamente y se suprime la acción inhibitoria que esta

hormona tiene sobre la síntesis de la leche, iniciándose la secreción láctea 30-40 horas después de la eliminación de la placenta. Las mamas se llenan de calostro y el volumen de leche aumenta de 50 hasta 500 ml del primero al 4to día postparto (Neville, 2001). Dado que el momento de la eliminación de la placenta (y la consecuente depuración de progesterona) después de un parto vaginal o una cesárea son semejantes, el aumento de volumen en la producción de leche no varía según el tipo de parto. Es posible que las variaciones sutiles en la velocidad de depuración de progesterona después del parto expliquen las diferencias individuales observadas en la lactogénesis II (Cregan, 1999). Un ejemplo extremo de esto, es el retraso de la lactogénesis II de cerca de 24 horas que se observa en las mujeres con Diabetes Mellitus tipo I (Neubauer, 1993; Arthur, 1994). Luego del parto, hay un rápido cambio en la composición de la leche debido primero, a la disminución del sodio y cloro, que se inicia inmediatamente después del parto y se completa a las 72 horas por el cierre de los espacios inter-celulares bloqueando la vía para-celular (Neville, 1999), y luego al aumento en la síntesis de la lactosa y proteínas, al aumento de la síntesis y secreción de grasas y a los cambios en la tasa de transporte de inmunoglobulinas y otras proteínas no sintetizadas por la célula mamaria. A esto se suma la acción osmótica de la lactosa que atrae agua, produciendo un aumento del volumen de leche. La producción de calostro y la "bajada de la leche", se produce independiente del vaciamiento o la succión del niño, pero estos facilitan el establecimiento de la lactancia. Se denomina galactopoyesis al proceso que mantiene la producción de la leche una vez establecida la lactancia. Esta etapa de la lactogénesis depende tanto del ambiente hormonal del plasma materno como de la remoción de la secreción láctea de la mama (Daly, 1993) y recién se habla de una lactancia establecida después los 30 días postparto cuando se ha establecido la retroalimentación entre los requerimientos del lactante y la producción de leche de la madre.

La variedad entre la velocidad de producción de leche en el ámbito de los diferentes alvéolos hace parecer que ésta se produce en forma continua. Existen dos niveles hormonales de regulación: (1) regulación de la tasa de síntesis y secreción de leche y (2) regulación de la eyección de leche. Y además, un proceso de regulación interna de la célula. Aunque estos procesos dependen de la succión del niño u otros estímulos del pezón, que permiten el vaciamiento de la mama, los mecanismos centrales y locales que participan son muy diferentes (Neville, 1999; Neville, 2001b). La secreción láctea de la mama depende, por lo tanto del control endocrino, regulado por prolactina y ocitocina y del control autocrino, regulado por el vaciamiento de la mama y por el "feedback inhibitor of lactation" (FIL) o factor inhibitor de la lactancia (Wilde, 1995).

El **reflejo liberador de prolactina** es controlado por las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo. El estímulo del pezón y de la areola produce por vía de un reflejo neurohormonal, la inhibición de la secreción de dopamina (PIF). La cantidad de dopamina que alcanza a las células lactotropas de la hipófisis anterior, determina la cantidad de prolactina secretada por ellas. El estímulo del pezón-areola inhibe la secreción de dopamina y por lo tanto permite la liberación de prolactina por la hipófisis anterior.

Las drogas que impiden la síntesis de la dopamina o bloquean su acción (reserpina, fenotiazinas, metoclorpramida, sulpiride) producen hiperprolactinemia, pero solo aumentarían la producción de leche cuando existe un adecuado reflejo eyectolacteo y vaciamiento de la mama.

La prolactina liberada alcanza a las células del alvéolo mamario, estimulando la secreción de la leche. La infusión de dopamina o la administración de dopaminérgicos, como la bromocriptina, reducen los niveles plasmáticos de prolactina e inhiben la secreción láctea (Del Pozo, 1972).

El efecto lactógeno de la prolactina es apoyado por otras hormonas: insulina, cortisol (Topper, 1980), hormonas tiroideas, paratiroides y hormonas de crecimiento, sin necesidad que sus niveles sean mayores que en la mujer no embarazada.

A diferencia de su rol en la iniciación de la lactancia, el rol de la prolactina en la mantención de la lactancia es más cuestionable. La antigua hipótesis de que el alza brusca de prolactina desencadena la lactancia, es falsa, ya que con el parto ocurre un alza bifásica de la prolactina que precede a la producción copiosa de leche en 2-3 días.

(Rigg, 1977; Neville, 2001)

El nivel de prolactina plasmática en la mujer no embarazada es de 10 ng/ml; su concentración aumenta gradualmente con el embarazo hasta 200 ng/ml, pero disminuye abruptamente después del parto. En las mujeres que no amamantan este nivel regresa a 10 ng/ml en el período de 2 semanas. Quienes amamantan presentan un alza de hasta 150 ng/ml, declinando la concentración basal hasta alrededor de 50 ng/ml (Cox, 1996), aún más alta que la basal de quienes no amamantan. En el mismo estudio, Cox observó que el rango de la prolactina basal de las mujeres amamantando variaba de 15 a 119 ng/ml. Esto podía ser explicado por el número de mamadas en 24 horas, dado que la depuración de prolactina plasmática después de una mamada toma cerca de 180 minutos. Si bien en el estudio observaron una declinación de los valores de prolactina basal entre el primero y sexto mes, no encontraron una correlación con el volumen de leche producido en 24 horas que varió de 708 a 742ml. El alza de prolactina post succión varió de 172 a 31 ng/ml del primer mes al sexto.

Howie observó que aproximadamente 30 minutos de amamantamiento determinan un aumento de los niveles plasmáticos de prolactina por 3 a 4 horas, con un peak entre los 20 a 40 minutos de iniciada la secreción (Howie, 1980). La introducción de alimentación complementaria, significa una disminución de la frecuencia y duración de las mamadas además de un menor nivel de prolactina plasmática (Howie, 1984).

Dado que se ha observado que una mayor frecuencia de mamadas aumenta la producción de leche, y que como respuesta a la succión se observa un alza de prolactina, se ha asumido que es la prolactina la que genera la mayor producción de leche (Tyson, 1972; Gross, 1983). Como consecuencia de esto, se prescriben drogas que aumentan la prolactina a mujeres cuyos niños no tienen un buen incremento de peso al mamar (Lawrence, 1994). Sin embargo, (Cox, 1996) confirmó que en mujeres con lactancias exitosas, la concentración de prolactina no regula la velocidad de producción de leche ni a corto ni a largo plazo (entre mamadas, o mes a mes), sino que sería solo un factor facilitador.

En consecuencia, el uso de estimulantes de la prolactina no tiene ninguna indicación ni en el período del postparto inmediato, ya que el volumen de leche está regulado por la depuración de progesterona, ni durante la lactancia establecida, ya que el rol de la prolactina es más permisivo que regulatorio (Cregan, 1999).

La leche no fluye espontáneamente hacia los conductos y por lo tanto no se encuentra disponible para el niño. Para que la leche fluya desde los alvéolos es necesario que éstos sean exprimidos por las células mioepiteliales que los rodean. La contracción de estas fibras, o *reflejo eyectolacteo*, es producida por la liberación de ocitocina por la hipófisis posterior. Las fibras mioepiteliales de la mama y el útero tienen receptores específicos para la ocitocina y estos receptores aumentan durante el tercer trimestre del embarazo, especialmente en los primeros 5 días después del parto. La ocitocina es la hormona galactopoyética más importante y es indispensable para el vaciamiento de la leche durante el amamantamiento (Solonof, 1977).

El reflejo liberador de ocitocina no sólo responde a los estímulos sensoriales y

mecánicos del pezón-areola, sino que también puede ser desencadenado por estímulos visuales, auditivos u olfatorios, pudiendo llegar a ser un reflejo condicionado y a diferencia del reflejo de prolactina, éste puede ser bloqueado por estrés o dolor que produzcan liberación de catecolaminas. Los estímulos físicos o psicológicos repentinos, por efecto de la adrenalina, pueden inhibir temporalmente el reflejo eyectolacteo, sin embargo, no se ha demostrado que el estrés leve o crónico lo afecte; sólo puede demorarlo ligeramente. Se ha observado que el período de latencia promedio entre el inicio de la succión y la eyección de la leche es de más o menos 58 segundos, con importantes variaciones individuales. Cuando el reflejo eyectolacteo demora más de un minuto, generalmente se debe a que hay interferencia de factores como dolor al amamantar o inseguridad en la capacidad de hacerlo que genera estrés.

Investigaciones en animales demuestran que el alza de ocitocina que acompaña al parto y al amamantamiento estimula el comportamiento maternal y el apego entre madre y cría. (Pedersen, 1982; Kendrick, 1987; Novak, 1997). Estudios en humanos demuestran que la secreción de ocitocina generada por la succión del niño, especialmente en las horas próximas al parto puede favorecer el establecimiento del vínculo entre madre e hijo y tener efecto a largo plazo (Klaus, 1995; Ali, 1981; Nissen, 1995; Matthiesen, 2001).

El control interno de la secreción láctea en el alvéolo está regulada por el vaciamiento de la leche. Se ha establecido claramente que la producción de leche se correlaciona con los requerimientos del niño, es decir, es el niño que estableció una lactancia a libre demanda, quien determina el volumen de leche que produce su madre (Dewey, 1986; Arthur, 1987). También se ha demostrado que el grado de vaciamiento de la mama al final de una mamada determina la velocidad de producción de leche en las horas siguientes y que la velocidad de producción de leche puede aumentarse con extracción de leche después de la mamada (Daly, 1993). También se sabe que en un período de 24 horas, los niños solo extraen el 76% del potencial volumen de la madre. Toda esta información apoya la hipótesis comprobada con la clínica que la mama puede regular la velocidad de producción de leche en respuesta al grado de vaciamiento de la leche, permitiendo de esta forma la acomodación a los requerimientos del o de los niños. Se han descrito en madres de trillizos, producción de hasta 3 litros de leche. Existen diferentes componentes de regulación interna que determinan que la producción de leche de la madre se adapte a los requerimientos de su hijo: (1) la capacidad de almacenamiento de la mama, que determina la cantidad de leche que puede guardar entre mamadas; (2) el vaciamiento de la mama; (3) el contenido de grasa al inicio y final de la mamada.

Capacidad de almacenamiento de la mama. Durante mucho tiempo se pensaba que el tamaño de las mamas determinaba la capacidad de producir leche basados en estudios efectuados en madres que amamantaban cada 4 horas. Esto solo permitía que quienes tenían gran capacidad de almacenaje de leche lograran una lactancia exitosa. Daly, con el Sistema Computarizado de Medición de la Mama (CBM) observó que la capacidad de almacenaje de madres con lactancias exitosas variaba del 20% al 90% de los requerimientos diarios del niño; entre 80 y 600 ml. Esto requería que las madres con menor capacidad de almacenaje tuvieran que amamantar más veces en 24 horas.

Vaciamiento de la mama. Se ha demostrado la presencia de un "factor inhibidor de la lactancia" (FIL) que se activa a medida de que la leche se acumula en el alvéolo (Wilde, 1995). Al activarse el FIL, disminuye la velocidad de producción de leche por la célula alveolar. Esto determinaría en parte la diferencia en la velocidad de producción de leche por la célula mamaria, la que aumenta luego del vaciamiento del alvéolo.

Los estudios *in vitro* del FIL han demostrado que inhibe la síntesis de proteínas en

la célula del alvéolo mamario (Rennison, 1993:); interrumpe la secreción de la vesícula de Golgi y disminuye la cantidad de prolactina que entra a los galactocitos (Wilde, 1998), pero no queda claro cual es el mecanismo que activa al FIL (Cregan, 1999). Otros investigadores han encontrado en animales, que la distensión alveolar inhibiría la síntesis de leche (Millar, 1997; Sudlow, 1997). Ambos mecanismos explican la razón por que una mama puede sintetizar leche a distinta velocidad que la otra a pesar de estar ambas bajo el mismo efecto hormonal (Cregan, 1999).

El contenido de grasa al inicio y al final de la mamada. La leche del inicio de la mamada tiene menor contenido de grasa que la del final y esto se relaciona con el grado de vaciamiento de la mama (Daly, 1993). Se ha observado que si pasan muchas horas entre mamadas, ej. si no hay mamadas nocturnas, la leche de esa mamada de la mañana, tendrá una concentración muy baja de grasa al inicio, pero al haber mamadas frecuentes durante el día, esta concentración de grasa irá aumentando haciendo que la cantidad de grasa que recibe el niño diariamente sea relativamente constante (Hartmann, 1998). La variación de la concentración de grasa entre la leche del inicio y la del final de la mamada refleja la efectividad con que el niño vacía la mama.

El destete es un proceso que determina la **involución** de la glándula mamaria. Esto ocurre cuando desaparece la extracción regular de la leche. Involucra una serie de eventos secuenciales que incluyen el aumento de la concentración de lactoferrina (Hartmann, 1978), apertura de las uniones entre las células alveolares, cambios en la secreción de proteasas seguido de la remodelación de la matriz extracelular (Neville, 1999), retornando la mama a su estado pregestacional. Cox y colaboradores 1999, observaron en el estudio longitudinal desde embarazo al destete, que había una disminución del tamaño de la mama entre el sexto y noveno mes sin observarse una disminución de la producción de leche. Plantean que esta reducción del tamaño de la mama podría deberse a movilización del tejido graso mamario o a una mayor eficiencia en la capacidad de síntesis de leche (Kent, 1999). Después del destete entre 12 y 33 meses postparto, no hubo una diferencia significativa con el tamaño de la mama preconcepcional.

Mecanismos celulares de la secreción de leche

Cada célula del epitelio mamario produce leche completa cuyos componentes se secretan o transporta por 5 vías diferentes (Neville MC, 2001): *exocitosis (I)*, *síntesis y secreción de lípidos (II)*, *transporte a través de la membrana apical (III)*, *trancitosis (IV)* y *paracelular (V)*.

La vía I, o exocitosis se inicia en el núcleo con la síntesis de RNAm específico para las proteínas de la leche. Las moléculas de proteínas son modificadas en el aparato de Golgi hasta formar parte de una vesícula secretora. La principal proteína del suero de la leche humana es la α -lactoalbúmina, la que es parte de la enzima lactosa sintetasa, responsable de la síntesis de lactosa en el galactocito (Lønnerdal B, 1985). En el mismo Golgi se sintetiza la lactosa, la que atrae agua hacia la célula. Gran parte de la lactosa es sintetizada a partir de la glucosa del plasma, pero también existe hexoneogénesis, es decir, síntesis de lactosa en la célula mamaria a partir de otros sustratos diferentes de la glucosa. Este mecanismo es especialmente utilizado en períodos de ayuno (Sunehag AL, 2002). Ahí también se forman las micelas de caseína, ligadas a Ca, Zn, Fe y Cu. Todo el contenido avanza en las vesículas secretoras hacia la membrana plasmática del lumen alveolar descargándose en exocitosis.

La vía II es la que usan los lípidos. Los triglicéridos sintetizados en el retículo endoplásmico liso a partir de ácidos grasos y glicerol, son envueltos por la membrana plasmática y salen en forma de micelas.

La vía III, de transporte a través de la membrana apical, es la que usan el sodio, potasio, cloro, algunos monosacáridos y el agua, pero no es usada por el calcio, fosfato ni citrato.

La vía IV permite el paso de proteínas intactas entre las que se encuentran la IGA, insulina, prolactina, factores de crecimiento y otras hormonas que son transportadas del plasma hacia la leche.

La vía V es el paso de sustancias entre las células. Esta vía se observa durante el embarazo, durante episodios de mastitis o durante el período de destete, pero no está presente durante la lactancia ya que las células se unen estrechamente.

Bibliografía:

Ali Z, Lowry M, Early maternal-child contact: effects on late behaviour. *Dev Med Child Neurol* 1981, 23: 337.

Arthur PG, Hartman PE, Smith M. Measurements of the milk intake of breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987, 6: 758.

Ceriani RL: Hormones and other factors controlling growth in the mammary gland: A review. *J Invest Dermatol* 1974, 63.

Cox DB, Owens RA, Hartman PE. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. *Exp Physiol* 1996, 81: 1007.

Cox DB, Kent JC, Casey TM, Owens RA, Hartmann PE. Breast growth and urinary excretion of lactose during human pregnancy and early lactation: Endocrine relationships. *Exp Physiol* 1999, 84: 421.

Cregan MD, Hartman PE. Computerized breast measurement from conception to weaning: clinical implications. *J Hum Lact* 1999, 15(2):89.

Daly SEJ, Owens RA, Hartmann PE: The short-term synthesis and infant-regulated removal of milk in lactating women. *Exp Physiol* 1993, 78:209.

Del Pozo E, Brun del Re R, Varga L, Friesen HG. The inhibition of prolactin secretion by CB154. *J Clin Endocrinol Metab* 1972, 35: 768.

Dewey KG, Lönnerdal B. Infant self-regulation of breast milk intake. *Acta Paediatr Scand* 1986, 75: 893.

Fuchs A. Physiology and endocrinology of lactation, in *Obstetrics*. In: Gabe SG, Nyebil JN, Simpson JL, eds: Normal and problem pregnancies. New York; Churchill Livingstone 1986; 549.

Gross BA, Eastman CJ. Effect of breastfeeding status on prolactin secretion and resumption of menstruation. *Med J Aust* 1983, 1:313.

Hartmann PE, Sheriff JL, Mitoulas LR. Homeostatic mechanism that regulate lactation during energetic stress. *Am Soc Nutr Sci* 1998, 128: 394S-99S.

Hayden TJ, Bonney RC, Forsyth JA. Ontogeny and control of prolactin receptors in the mammary gland and liver on virgin, pregnant and lactating rats. *J Endocrinol* 1979, 80:259.

Howie PW, Mc Neilly AS, Mc Ardle T et al. The relationship between suckling induced prolactin response and lactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 50: 670.

Kendrick KM, Keverne EB, Baldwin BA. Intracerebroventricular oxytocin stimulates maternal behaviour in sheep. *Neuroendocrinology* 1987, 46:56.

Kent JC, Mitoulas L, Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Breast volume and milk production during extended lactation in women. *Exp Physiol* 1999, 84: 435.

Klaus MH, Kennel JH, Klaus PH. *Bonding. Building the Foundations of Secure Attachment and Independence*. New York: Addison- Wesley, 1995.

Kuhn NH. Lactogenesis: the search for trigger mechanisms in different species. In

Peaker M (ed): Comparative Aspects of Lactation. London, Academic Press, 1977, p165.

Lawrence RA, breastfeeding: A guide for medical profession, 4th ed Mosby, London, New York, Sydney, 1994.

Lönnerdal B. Biochemistry and physiological function of human milk proteins. *The Am J Clin Nutr* 1985, 42:1299.

Matthies AS; Ransjö-Arvidson AB, Nissen E, Uvnäs-Moberg K: Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and sucking. *Birth* 2001, 28:13-19.

Millar ID, Barber MC, Lomax MA et al. Mammary protein synthesis is acutely regulated by cellular hydration state. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 230:351.

Neifert MR, McDonough SL, Neville MC: Failure of lactogenesis associated with placental retention. *Am J Obstetr Gynecol* 1981, 140:447.

Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, Fanelli J, Thompson CA, Lammi-Keefe CJ, Clark RM, Bendel RB & Green KW. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993, 58:54.

Neville MC. Physiology of lactation. *Clin Perinatol* 1999, 26:253.

Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Ped Clin North Amer* 2001, 48 (1) 13.

Neville MC, Morton J. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis II. Presented at: Symposium: Human Lactogenesis II: Mechanisms, determinant and consequences. 3005S. Experimental Biology Meeting. Orlando Fla, April 2, 2001.

Nissen E, Lilja G, Widström AM, Uvnäs-Moberg K. Elevation of oxytocin levels early postpartum in women. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 1995, 74:530.

Novak R, Murphy TM, Lindsay DR, et al.: Development of a preferential relationship with the mother by the newborn lamb: importance of the sucking activity. *Physiol Behav* 1997, 62:681.

Pechoux C, Clezardin P, Dante R, et al. Localization of thrombospondin, CD36 and CD51 during prenatal development of the human mammary gland. *Differentiation* 1994, 57:133.

Pedersen CA, Ascher JA, Monroe YL, Prange AJ Jr. Oxytocin induces maternal behaviour in virgin female rats. *Science* 1982, 216: 648.

Rennison ME, Kerr MA, Addey CVP, Handel SE, Turner MD, Wilde CJ, Burgoyne RD. Inhibition of constitutive protein secretion from lactating mouse mammary epithelial cells by FIL (Feed-back Inhibitor of Lactation), a secreted milk protein. *J Cell Sci* 1993, 106:641.

Rigg IA, Lein A, Yenn SSC. Pattern of increase in circulatory prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 129:454.

Solonof MS, Schroeder BT, Chakraborty J et al: Characterization of oxytocin receptors in the uterus and mammary gland. *Fed Proc* 1977, 36:1861.

Sudlow AW, Burgoyne RD. A hypo-osmotically induced increase in intracellular Ca⁺⁺ in lactating mouse mammary epithelial cells involving Ca⁺⁺ influx. *Pflugers Arch* 1997, 433:609.

Sunehag AL, Louie K, Bier JL, Tigas S, Haymond MW. Hexogenesis in the human breast during lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(1):297.

Topper YJ, Freeman CS: Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev* 1980, 60:1049.

Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG: Studies in prolactin secretion in human

pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972, 113: 14.

Valdés V, Pérez A, Labbok M: Fisiología de la glándula mamaria. En: Lactancia para la Madre y el Niño, Santiago Mediterraneo, (ed) 1994, p 21.

Wilde CJ, Addey CVP, Boddy LM, et al.: Autocrine regulation of milk secretion by a protein in milk. Biochem J 1995, 305:51.

Wilde CJ, Addey CVP, Bryson JM, Finch LBM, Knight CH, Peaker M. Autocrine regulation of milk secretion. In Rudland PS, Ferning DG, Leinster S, Lunt GG, eds. Mammary Development and Cancer. London: Portland Press 1998, 81.