

수유 생리

Physiology of Lactation

김이경

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Ee-Kyung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University
Children's Hospital, Seoul, Korea

책임저자 주소: 110-769, 서울시 종로구 대학로 101번지

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Tel: 02-2072-3628, Fax: 02-743-3455

E-mail: kimek@snu.ac.kr

투고일자: 2010년 1월 19일, 심사일자: 2010년 1월 30일, 게재확정일자: 2010년 2월 15일

Abstract

To produce milk, four secretory processes are synchronized in the alveolar cell of the mature, functional mammary gland: (1) exocytosis, (2) fat synthesis and secretion, (3) secretion of ions and water, and (4) transcytosis of immunoglobulins and other substances from the interstitial space. Milk is synthesized continuously into the alveolar lumen, where it is stored until milk removal from the breast is initiated. Prolactin mediates the central nervous system regulation of milk secretion, but its influence is modified greatly by local factors that depend on milk removal from the breast. Oxytocin mediates milk let-down by stimulating the contraction of myoepithelial cells that surround the alveoli and ducts. Lactogenesis includes all the processes necessary to go from the undifferentiated mammary gland in the early pregnant animal to full lactation sometime after parturition. The most important factors in initiation of lactogenesis stage II appear to be progesterone

withdrawal. The metabolic demands of breastfeeding require an increase in maternal metabolism. Postpartum suppression of fertility is thought to be the result of an alteration in pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from the hypothalamus. Women who wish to ensure against pregnancy during lactation usually are advised to use other contraceptive means.

Key Words: Milk synthesis, Prolactin, Oxytocin, Let-down

서 론

모유를 먹는다는 것은 포유류를 결정 짓는 특징이며 모유는 그 종의 새끼가 필요로 하는 영양 구성을 정확히 반영하고 있다. 유선의 위치와 외형은 종에 따라 다르지만 그 발달과 모유 생산의 과정은 매우 흡사하다. 본 종설에서는 모유 합성, 분비 및 사출의 기전과 그 조절의 주요 원칙들에 대해서 알아보고 수유가 모체에 미치는 영향을 대사와 생식을 중심으로 기술하고자 한다.

본 론

1. 모유 합성과 분비의 세포 기전

모유는 다음과 같은 5가지 경로에 의해 합성되고 분비된다. 토세포 현상이나 transcytosis 등은 타 기관 상피세포들에 의해서도 공유되는 기전인데 반해서 지질 분비의 기전은 유선에서 특이하게 관찰되는 현상이다.¹ (Fig. 1)

1) 토세포 현상(Exocytosis)

모유의 수양성 분획에 있는 대부분의 물질은 이 기전에 의

해서 분비된다. 핵에서 특정한 유단백의 mRNA가 합성되고 이를 템플릿으로 단백질이 만들어져서 endoplasmic reticulum (ER)으로 운반된 후 접히고 변경되어 골지 시스템으로 간다. 골지 구획에서는 상기와 같이 합성된 단백질을 이용해 몇 가지 분화된 반응이 일어나는데 그 중 하나가 유당(lactose)의 생성이다. 카제인 micelle형성 또한 카제인 분자의 압축과 함께 골지체에서 시작된다. 분비 소낭(secretory vesicle)들은 세포막으로 이동하여 토세포 현상에 의해서 내용물을 alveolar lumen으로 내 보낸다.

2) 지질 합성과 분비

유방 alveolar 세포의 smooth ER에서 지방산과 글리세롤로부터 만들어진 triacylglycerol은 더 크게 뭉쳐서 세포의 침부로 이동한다. 이 지방 방울이 세포막을 밀면서 점차 세포막으로 둘러싸이게 되고 결국 유지방 소구체(milk-fat globule)로 세포로부터 출아(budding)한다. 유지방 소구체를 둘러싸고 있는 세포막의 분비로 첫째, 모유 내 인지질의 일차적인 식이성분을 공급하고, 둘째로 유지방 소구체가 큰 지방 방울로 뭉쳐서 분비가 어려워지는 것을 막는다.

3) 이온과 물의 분비

유즙 분비의 다른 경로에 비해서 물질들이 침부 세포막을 직접 통과하는 과정은 잘 알려져 있지 않다. Linzell와 Peaker의 연구²에 의하면 sodium, potassium, chloride, 일부 당류와 물이 이러한 방법으로 운반되는 것으로 보이며, calcium, phosphate, citrate는 아닌 것으로 알려졌다.³ 이 기전에 대한 이해가 아직 부족하나 일부 작은 분자에 한정된 것임은 분명하다.

4) 면역글로불린 등의 transcytosis

세포 외 간질에 있는 단백질이 유방 상피세포를 그대로 통과할 수 있는 방법은 transcytosis와 paracellular pathway의 두 가지인데 후자는 유즙 분비기간 동안에는 폐쇄되기 때문에 혈장 단백질이 모유에 포함되는 방법은 transcytosis에 의해서이다. 가장 연구가 많이 되어 있는 물질은 IgA로서 IgA는 alveolar 세포의 기저면에 있는 수용체에 결합한 후 IgA-수용체 결합체가 endocytosis를 거쳐 침부 세포막으로 보내진 후 수용체의 세포외 부분이 잘라져서 IgA와 함께 분비된다. 다수의 단백질, 호르몬, 성장 인자가 유사한 방법으로 모유로 분비되리라고 생각되나 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

5) Paracellular pathway

이 경로는 상피 세포 사이를 통과하는 방법인데 상기한 바와 같이 유즙 분비 기간에는 매우 작은 분자량의 물질도 상피 세포간의 tight junction에 의해서 막히게 된다.

2. 모유 합성, 분비, 사출의 조절

프로락틴은 모유 분비의 중추신경계 조절을 매개하는데 이에 의한 영향은 유방에서 모유가 제거되는 데 따라 결정되는 국소 인자에 의해 크게 달라진다. 반면, 옥시토신은 유방 alveoli와 duct를 둘러싸고 있는 myoepithelial cell을 자극하는 신경내분비 반사(neuroendocrine reflex)에 관련한다. myoepithelial cell이 수축하면 모유가 alveoli로부터 유두로 나아가게 되며 이를 사출(let-down)이라고 부른다. (Fig. 2)

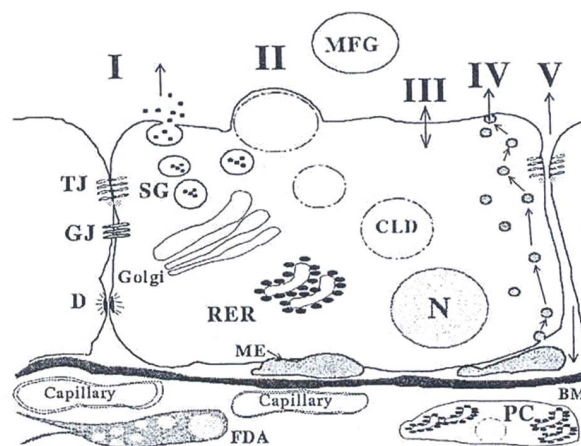


Fig. 1. The pathways for milk synthesis and secretion by the mammary epithelial cell. I=Exocytosis of milk protein, lactose, and other components of the aqueous phase in Golgi-derived secretory vesicles. II=Milk fat secretion by way of the milk fat globule. III=Direct movement of monovalent ions, water, and glucose across the apical membrane of the cell. IV=Transcytosis of components of the interstitial space. V=The paracellular pathway for plasma components and leukocytes. Pathway V is open only during pregnancy, involution, and in inflammatory states such as mastitis. Abbreviations: SG, secretory granule; RER, rough endoplasmic reticulum; BM, basement membrane; MFG, milk fat globule; CLD, cytoplasmic lipid droplet; N, nucleus; PC, plasma cell; FDA, fat depleted adipocyte; TJ, tight junction; GJ, gap junction; D, desmosome; ME, myoepithelial cell. (From Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:13-34.)

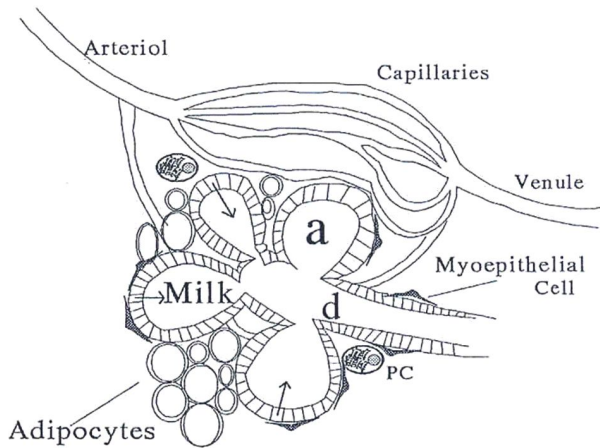


Fig. 2. Mammary alveolus. Milk is secreted into alveoli (a). The ductile (d) through which the milk is ejected by contraction of the myoepithelial cells is surrounded by supporting structures that include vasculature and a rich stroma composed of fibroblasts and adipocytes, and plasma cells (PC). (From Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:13-34.)

1) 모유 생산량

한 메타분석(meta-analysis)⁴에 의하면 아기의 전체 영양을 모유로 하는 어머니에게서 분비되는 모유의 양은 분만 후 6개월 경 하루 800 mL 정도로 이는 세계적으로 다양한 인구 집단에서 매우 유사하다. 몸에 지방이 아주 적어 지방 함유량이 적은 모유, 따라서 열량 밀도가 15% 정도 낮은 모유를 분비하는 여성은 그 분비량이 5%에서 15% 증가된다고 한다.⁵ 이러한 사실은 분비되는 모유의 양이 아기의 요구도에 의해 조절된다는 것을 시사하는 것으로 즉, 모유의 열량 밀도가 낮은 경우 아기가 젓먹는 양이 늘어나 어머니의 유방을 잘 비우게 되면서 모유 분비가 늘어나게 된다. 쌍둥이나 세쌍둥이의 어머니도 아기들을 모유로만 수유할 수 있으며 1930년대 이루어진 유모를 대상으로 한 연구에 의하면 적어도 일부 여성들에서는 모유 양이 하루에 3.5 L까지도 늘 수 있다고 한다.⁶

2) 수유하는 여성에서의 프로락틴 분비

프로락틴은 간헐적으로 불규칙하게 분비되는데 하루 7~20회에 걸쳐서 최장 75분 동안 분비 된다.⁷ 사춘기를 지나면서 여성에서 남성에 비해 background level이 증가하기 시작하여 임신과 수유기 중 증가한다. 임신 기간 동안에 혈청 프로락틴 농도는 꾸준히 증가하여 임신 전의 10 ng/mL 정도에서 만삭 때의 200 ng/mL까지 증가 한다.⁸ 분만 후에는 기

저치가 감소하여 수유를 하지 않는 경우에는 분만 후 2~3주면 임신 전 수준으로 돌아간다.⁹ 수유를 지속하게 되면 아기가 젓을 빨면서 프로락틴의 분비가 급격히 증가하는데¹⁰ 분만 직후에 가장 많이 증가하여 150 ng/mL까지 이르고 분만 후 6개월이 되면 5~10 ng/mL에 불과하다. 두 명의 아기가 동시에 젓을 빠는 경우에 프로락틴의 증가가 두 배 되었다는 연구 결과가 있어¹¹ 프로락틴 분비의 정도는 유두 자극의 강도에 연관된 것으로 보인다.¹

혈중 프로락틴이 젓을 먹는 자극과 연관되어 있다는 이상과 같은 많은 증거에도 불구하고 혈장 프로락틴의 농도가 모유의 양과 직접적으로 연관된다는 증거는 거의 없다.¹ 수유 기간 동안 프로락틴치는 지속적으로 기저치보다는 높지만,^{12, 13} 모유 분비량에 비례하는 것은 아니어서 프로락틴은 모유 분비에 필요하기는 하나 직접적으로 모유의 합성과 분비를 조절하는 것은 아니라고 하겠다.

3) 모유 생산량의 국소 조절

모유 합성과 분비의 조절에 국소적으로 화학적¹⁴ 및 역학적^{15, 16} 요인들의 작용을 시사하는 결과들이 있으나 아직 더 많은 연구가 필요하다.

3. 옥시토신과 모유 사출

아기가 젓을 먹으면 유륜에 존재하는 감각 신경이 자극되어 중추신경계로 전달되어 뇌하수체 후엽에서 옥시토신의 분비를 증가시킨다. 아기를 보거나 소리를 듣거나 심지어 생각하는 것으로도 옥시토신이 분비될 수 있어 이 neuroendocrine reflex에 상당히 심리적인 부분이 있음을 가리킨다. 옥시토신은 혈류를 타고 유선으로 이동하여 myoepithelial cell의 특정 수용체에 작용함으로써 수축을 유발하여 모유를 내보내게 된다. 이렇게 모유가 유방 조직 alveoli로부터 밀려나가는 것을 모유 사출(milk ejection) 또는 let-down이라고 부른다. 한편, 교감신경계의 반응으로 에피네프린이 분비되면 중추신경계의 작용을 통해 모유 사출을 억제하는 것으로 보인다.¹⁷ 이러한 요인들이 함께 작용하여 어머니가 아기와 편안한 상호 작용을 하는 가운데 젓을 먹일 때 효과적인 모유의 사출이 이루어지도록 작용하는 것으로 보인다.

1) 사출 반사(let-down reflex)

사출은 유관(mammary duct)에 작은 도관을 삽입해 압력의 상승을 제거나 젓먹이기 직전이나 직후의 따끔따끔한 느

킴으로 알 수 있다. 수축은 1분 정도 지속되며 10분에 4~10 회 정도 일어난다.¹⁸ 2분 간격으로 혈액을 채취하는 정확한 방법으로 측정하면 옥시토신 pulse가 수축과 일치하는 것을 알 수 있다.^{19, 20} 젖을 먹이지 않는 동안 유즙의 소실을 막는 기전으로 대부분의 동물 중에서 유두에 평활근과 elastic fiber로 된 괄약근을 가지고 있다.²¹

2) 감정 상태와 약물에 의한 옥시토신 분비의 조절

심리적 스트레스나 통증이 모유 합성을 감소시키는데²² 이는 옥시토신 분비를 억제하는 것에 의한다고 알려져 있다.¹⁹ 편안하고 방해 받지 않는 상황에서 젖을 먹이게 되면 옥시토신은 젖을 먹이기 시작하면서,¹⁹ 혹은 젖을 먹이기 전에²⁰ 아기가 울거나 보채기 시작해도 분비가 된다. 그러나 어머니가 수유 중에 어려운 암산을 하거나 교통 소음을 들으며 젖을 먹이면 옥시토신 pulse의 횟수는 유의하게 줄어들었다. 이와 달리 프로락틴의 분비는 심리적 스트레스에 영향을 받지 않는다.

알코올은 옥시토신 분비에 강력한 억제작용이 있다. 아기에게 젖을 빨리고 intramammary pressure를 측정한 연구에서 에탄올은 용량에 비례하여 모유 사출을 억제하였는데²³ 0.1% 미만의 혈중 알코올 농도를 보이는 kg당 0.45 g의 알코올 섭취에서는 영향이 없었다. 수유하지 않는 여성에서 유방 자극 후 옥시토신의 혈장 농도를 측정하였을 때 에틸알코올 50 mL에 의해서 옥시토신의 증가는 완전히 사라졌다.²⁴

Rat에서 morphine이 let-down 반응을 억제하는 것으로 보아^{25, 26} opioid의 옥시토신 분비에 대한 강력한 영향이 예상되나 사람에서는 널리 연구가 되지 않았다.

3) 옥시토신과 모성 행동

1970년대 후반에 Pederson과 Prange²⁷는 virgin rat의 뇌실 내로 옥시토신을 주입하면 어미와 같은 행동이 나타나는 것을 관찰하였다. 옥시토신이 모성 행동을 매개한다는 것은 rat에서 분만 중 시상하부의 적당한 부위에 옥시토신 길항제를 주입하자 대표적인 모성 행동인 'pup retrieval'이 나타나지 않은 것²⁸에서도 알 수 있다. 사람에게서 이러한 소견이 어떻게 적용되는지는 분명하지 않지만 양에서도 비슷한 소견을 보여²⁹ 상기와 같은 옥시토신의 작용을 여러 종이 공유하고 있을 가능성이 있다.

4) 수유의 심리적인 효과

수유하는 rat에서 ACTH, corticosterone, 카테콜아민, 옥시토신, 프로락틴 등의 감소가 알려져 있으며,³⁰ 수유하는 여성이 점진적인 treadmill 운동으로 스트레스를 받을 때도 ACTH, cortisol, 에피네프린의 혈장 레벨은 수유하지 않는 여성과 비교하여 낮은 것으로 나타났다.³⁰ 아기가 젖을 먹는 자극에 의해 만들어지는 옥시토신 pulse에 ACTH와 cortisol의 감소가 동반되는 것으로 보아 옥시토신의 분비가 역할을 할 가능성이 제시된 바 있다.³¹ 대부분 rat에서 이루어졌으나 옥시토신이 어미와 젖먹이 간의 심리적인 상호작용의 통합을 돕는데 중요한 역할을 한다고 제시하는 연구들이 있다.

4. Lactogenesis

Lactogenesis는 유즙 분비의 시작을 가리키며 임신 초기의 미분화된 유선에서 분만 후 수유가 궤도에 오르기까지 필요한 모든 과정을 포함한다. Lactogenesis는 두 단계로 나뉘는데 I단계는 임신 중에 유선이 분화하여 카제인과 유당 같은 모유 특이 성분을 소량 분비하는 때를 말한다. 사람에서 I단계는 임신 중반기 무렵 시작되며 혈장에서 유당과 α -lactalbumin의 증가가 나타난다.³² 일단 lactogenesis I단계가 시작되면 유선은 모유를 분비할 수 있는 정도로 충분히 분화된 상태이나 실제 분비가 안 되는 것은 높은 혈중 프로세스테론의 영향이며³³ 사람을 포함한 일부 종에서는 에스트로젠도 역할을 할 가능성이 있다.³⁴

Lactogenesis II단계는 분만 후 풍부한 양의 모유가 나오기 시작하는 때로 정의된다. 소나 양 등 일부 종에서는 출산 전에 혈장 프로세스테론의 급격한 감소가 있으면서 시작되기도 하나 사람에서는 분만 전에 프로세스테론이 떨어지지 않다가 분만 후 첫 4일간 백분의 일 수준으로 감소하면서 II단계에 접어 든다. 모유는 처음에는 대개 하루 100 mL 미만으로 나오다가 분만 후 36시간에 증가하기 시작한 이후 48시간 동안 현저히 증가하여 분만 후 5일이면 대략 하루에 500 mL의 모유가 나오게 된다.³⁵

5. 수유의 모체에의 영향

한 명의 아기를 수유하게 되면 대략 평소보다 20% 정도의 대사요구량이 증가 한다.³⁶ 모유의 양은 어머니로부터는 조절을 받지 않으며 거의 전적으로 아기의 요구도에 의해 결정된다. 모유 수유아의 평균 섭취량은 하루 800 mL 정도로 쌍둥이를 먹이는 경우 어머니는 2배의 모유를 생산하게 되며

이런 경우에는 어머니의 영양 요구량이 상당한 정도로 늘어날 수 있어 칼슘, 비타민을 중심으로 어머니의 영양 결핍이 일어나지 않도록 주의가 필요하다. 특히, 생리가 돌아오지 않은 상태에서 수유를 하는 경우 뼈에서 칼슘의 소실이 현저하게 된다.^{37, 38} 예전에는 이러한 칼슘의 소실을 모유 생산과 관련된 것으로 이해했으나 현재는 postpartum infertility 상태에서의 에스트로겐의 결핍과 유선에서 PTH-related protein의 분비가 증가하는 데에 더 큰 원인이 있다고 이해되고 있다.³⁹ 생리가 돌아오고 나면 뼈의 칼슘 레벨은 정상화된다.

1) 수유의 생식에의 영향

분만 시 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)은 대만 스테로이드에 의해서 시상하부-뇌하수체 축이 억제되어 있기 때문에 혈중 치가 낮다. 수유를 하지 않는 여성에서는 수정 능력은 대략 분만 후 6주경 회복된다. 수유를 하는 여성에서 FSH는 분만 후 4주 내에 정상 여포기 수준으로 돌아와서 정상 생리 주기가 재개될 때까지 유지된다. LH의 pulsatile secretion은 대략 분만 후 8주경에 낮은 레벨로 돌아온다. 젖먹는 자극이 규칙적으로 유지되는 동안은 LH 분비는 이렇게 억제된 상태로 유지되고 난소 스테로이드의 분비도 낮은 경향이다. 이러한 현상은 시상하부의 성선자극분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)의 pulsatile secretion이 억제된 결과로 생각된다. GnRH의 분비가 억제된 기전은 분명하지 않으나 (1) 영양, (2) 프로락틴, (3) 젖먹는 자극 등에 의한 기전이 제시되어 있다. 수유하면서 피임을 하고자 할 때는 따로 다른 피임의 방법을 사용해야 하며 흔히 사용하는 모유 분비를 저해하지 않는 프로제스테론 성분의 약제가 추천된다.

결 론

유즙 분비는 유선에서 규칙적으로 모유가 제거되는 동안 지속되며 모유 분비의 유지에는 프로락틴(prolactin)이, let-down을 위해서는 옥시토신(oxytocin)이 필요하다. 모유 분비의 기전에 대해서는 비교적 잘 알려져 있으나 세포 및 분자 수준에서의 조절 기전은 아직 많은 관심을 받지 못하였고 향후 연구가 필요하다. 수유는 모체의 심리, 대사, 수태가

능성에 영향을 끼친다. 수유 생리에 관한 정확한 이해는 모유 수유를 효과적으로 지지하고 수유하는 어머니와 아기의 건강을 증진하기 위하여 임상에서 중요하다.

References

1. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:13-34.
2. Linzell JL, Peaker M. Mechanism of milk secretion. *Physiol Rev* 1971;51:564-97.
3. Neville MC, Peaker M. Ionized calcium in milk and the integrity of the mammary epithelium in the goat. *J Physiol* 1981;313:561-70.
4. Neville MC. Volume and caloric density of human milk. In *Handbook of milk composition*. (Jensen RG), 1995, 101-13, Academic Press, San Diego, USA.
5. Butte NF, Villalpando S, Wong WW, Flores-Huerta S, Hernandez-Beltran MJ, Smith EO, Garza C. Human milk intake and growth faltering of rural Mesoamerican infants. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1109-16.
6. Macy IG, Hunscher HA, Donelson E. Human milk flow. *Am J Dis Child* 1930;6:492-515.
7. Madden JD, Boyar RM, MacDonald PC, Porter JC. Analysis of secretory patterns of prolactin and gonadotropins during twenty-four hours in a lactating woman before and after resumption of menses. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:436-41.
8. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:454-6.
9. Martin RH, Glass MR, Chapman C, Wilson GD, Woods KL. Human alpha-lactalbumin and hormonal factors in pregnancy and lactation. *Clin Endocrinol* 1980;13:223-30.
10. Howie PW, McNeilly AS, McArdle T, Smart L, Houston M. The relationship between suckling-induced prolactin response and lactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:670-3.
11. Tyson JE. Nursing and prolactin secretion: Principal

- determinants in the mediation of puerperal infertility. In *Prolactin and human reproduction* (Crosignani PG, Robyn C), 1977, 97-108, Academic Press, New York, USA.
12. Gross BA, Eastman CJ, Bowen KM, McElduff A. Integrated concentrations of prolactin in breast-feeding mothers. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1979;19:150-3.
 13. McNeilly AS, Tay CC, Glasier A. Physiological mechanisms underlying lactational amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 1994;709:145-55.
 14. Peaker M, Wilde CJ. Feedback control of milk secretion from milk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1996;1:307-15.
 15. Millar ID, Barber MC, Lomax MA, Travers MT, Shennan DB. Mammary protein synthesis is acutely regulated by the cellular hydration state. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;230:351-5.
 16. Sudlow AW, Burgoyne RD. A hypo-osmotically induced increase in intracellular Ca^{2+} in lactating mouse mammary epithelial cells involving Ca^{2+} influx. *Pfugers Arch* 1997;433:609-16.
 17. Crowley WR, Armstrong WE. Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation. *Endocrine Rev* 1992;13:33-65.
 18. Cobo E, De Bernal MM, Gaitan E, Quintero CA. Neurohypophyseal hormone release in the human. II. Experimental study during lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:519-29.
 19. Ueda T, Yokoyama Y, Irahara M, Aono T. Influence of psychological stress on suckling-induced pulsatile oxytocin release. *Obstet Gynecol* 1994;84:259-62.
 20. McNeilly AS, Robinson IC, Houston MJ, Howie PW. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *Br Med J Clin Res* 1983;286:257-9.
 21. Dabelow A. Die Milchdrüse. In *Mikroskopischen Anatomie des Menschen* (Möllendorff WV), 1957, 277, Springer-Verlag, Berlin
 22. Newton M, Newton NR. The let-down reflex in human lactation. *J Pediatr* 1948;33:698-704.
 23. Cobo E. Effect of different doses of ethanol on the milk-ejecting reflex in lactating women. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:817-21.
 24. Coiro V, Alboni A, Gramellini D, Cigarini C, Bianconi L, Pignatti D, Volpi R, Chiodera P. Inhibition by ethanol of the oxytocin response to breast stimulation in normal women and the role of endogenous opioids. *Acta Endocrinol* 1992;126: 213-6.
 25. Haldar J, Sawyer WH. Inhibition of oxytocin release by morphine and its analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:476-80.
 26. Rayner VC, Robinson IC, Russell JA. Chronic intracerebroventricular morphine and lactation in rats: Dependence and tolerance in relation to oxytocin neuroenes. *J Physiol* 1995;396:319-47.
 27. Pederson CA, Prange AJ. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci* 1979;76:6661-5.
 28. Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behav Neurosci* 1994;108:1163-71.
 29. Keverne EB, Kendrick KM. Maternal behavior in sheep and its neuroendocrine regulation. *Acta Paediatr* 1994;397(suppl): 47-56.
 30. Altemus M, Deuster PA, Galliven E, Carter CS, Gold PW. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2954-9.
 31. Chiodera P, Salvarani C, Bacchi-Modena A, Spallanzani R, Cigarini C, Alboni A, Gardini E, Coiro V. Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women. *Horm Res* 1991;35:119-23.
 32. Arthur PG, Kent JC, Potter JM, Hartmann PE. Lactose in blood in nonpregnant, pregnant, and lactating women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:254-9.
 33. Kuhn NJ. Lactogenesis. The search for trigger mechanisms in different species. In *Comparative aspects of lactation* (Peaker M), 1977, 165, Academic Press, London
 34. Neville MC. Physiology of lactation. *Clin Perinatol*

- 1999;26:251-79.
35. Neville MC, Keller R, Seacat J, Lutes V, Neifert M, Casey C, Allen J, Archer P. Studies in human lactation: milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1375-86.
 36. Prentice AM, Whitehead RG. The energetics of human reproduction: In *Reproductive energetics in mammals* (Loudon A, Racey T), 1987, 275-304, Oxford University Press, Oxford
 37. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF. Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res* 1995;10:1312-20.
 38. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M. Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1738-46.
 39. Kalkwarf HJ. Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999;4:319-29.