

Factores reguladores de la monocigocia y dicigocia en España (2006)

LUNA F.¹ Y ALONSO V.²

¹Departamento de Zoología y Antropología Física
Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España)

² Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España)

Corresponding author: pacoluna@ucm.es

Francisco Luna

Dpto. Zoología y Antropología Física. Universidad Complutense de Madrid
C/ Jose Antonio Novais, 2. 28040 - Madrid (España)

RESUMEN

Palabras clave:

Gemelaridad
Edad Materna
Paridad
Intervalo intergenésico
Estacionalidad

En este trabajo se analiza la influencia de la edad materna, paridad, intervalo intergenésico, estacionalidad del parto y el ambiente rural/urbano, definido en función del tamaño demográfico del lugar de residencia de la madre, sobre las frecuencias de gemelos monocigotos y dicigotos que se están produciendo recientemente en España. El estudio se ha realizado a partir de la información demográfica obtenida en la base de datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2006. Los resultados indican que la monocigocia (gemelos idénticos) aumenta conforme lo hace la edad materna así como en los intervalos intergenésicos cortos (periodos entre embarazos consecutivos menores a dos años). Se ha comprobado que las mayores tasas de monocigocia se dan en ambientes rurales y que a partir del quinto embarazo la tasa de monocigocia disminuye mucho. En cuanto a la dicigocia, su frecuencia es mucho mayor en madres primerizas, en intervalos intergenésicos mayores de tres años y medio y en madres con edad avanzada. En primavera es donde se registran menos casos de dicigocia a lo largo del año.

Recibido: 29-06-2016

Aceptado: 07-02-2017

ABSTRACT

Keywords:

Twin
Maternal Age
Parity
Birth interval
Seasonality

This paper deals with the relationship between the current frequency of monozygotic and dizygotic twins in Spain and some bio-demographic variables such as maternal age, parity, birth interval, rural and urban environment and seasonality of the delivery. Data used in analyses come from a database of the Instituto Nacional de Estadística of Spain in 2006. Results obtained indicate that the monozygotic frequency increase with maternal age, in the short birth intervals (shorter than 24 months), and in rural environments but it decreases from the fifth parity. Regarding dizygotic twins, frequency is higher in first-time mothers, in long birth intervals (longer than three years and a half) and in older mothers. In relation to season variability, the lowest frequency corresponds to the spring.

Introducción

Cuando hablamos de gemelos, hacemos referencia a la gestación simultánea de dos o varios fetos, existiendo al menos dos tipos. Unos proceden de la fecundación de un único óvulo por un espermatozoide, cuando el cigoto resultante se divide en dos estructuras embrionarias independientes (gemelación). Estos gemelos son, por tanto, genéticamente idénticos y reciben el nombre de gemelos monocigóticos. El segundo tipo se origina por la fecundación de dos óvulos distintos, cuando excepcionalmente se produce una doble ovulación en uno o en los dos ovarios de la mujer. Por este motivo, reciben el nombre de dicigóticos. Estos gemelos equivalen a hermanos que coinciden en el tiempo.

La frecuencia de partos múltiples está directamente relacionada con el nivel de fertilidad y la eficacia biológica de los grupos humanos. A nivel mundial, la frecuencia de gemelos dobles es aproximadamente del 1%. En España, hasta la década de los noventa, esta frecuencia era del 0.91%, siendo la más baja de Europa (Bulmer, 1960) mientras que más recientemente se ha duplicado hasta alcanzar un 1.68% en 2002 (Bruna Catalán et al., 2005). La introducción de fármacos inductores de la ovulación y de técnicas de reproducción asistida, especialmente a partir de los años setenta, ha dado como resultado un aumento de los nacimientos múltiples de forma rápida, tanto de los gemelos dicigóticos como monocigóticos (Cuesta et al., 1994; Alikani et al., 2003; Vitthala et al., 2009; Tocino et al., 2015). Aproximadamente entre un 65-75% de las gestaciones gemelares espontáneas (sin aplicación de técnicas de reproducción asistida) son dicigóticas, siendo de un 25-35% las monocigóticas (Benson, 1985). La frecuencia de monocigocia permanece relativamente constante en todas las poblaciones, oscilando entre el 0.3% y 0.4%. La tasa de dicigocia, sin embargo, presenta una gran variabilidad a nivel interpoblacional (Bulmer, 1970), siendo del orden de 0.8% en caucasoides, aproximadamente el doble en poblaciones de África subsahariana y la mitad en mongoloides.

Las investigaciones realizadas para tratar de explicar este fenómeno apuntan a distintos niveles de la hormona FSH (hormona folículo estimulante) de las

mujeres en un momento próximo a la fecundación (Bulmer, 1970). Existen diversos factores que pueden afectar a la frecuencia de partos múltiples en una población ya sean monocigóticos o dicigóticos. Estudios genealógicos indican que la tendencia a concebir gemelos dicigóticos está determinada en gran parte por factores genéticos que regulan la doble ovulación y se transmiten por ambos sexos, aunque sólo se expresen en el femenino. Por el contrario, la gemelación monocigótica no tiene, o tiene muy poca, componente hereditaria (White y Wyshak, 1964).

El orden de paridad y la edad materna son variables biodemográficas estrechamente relacionadas entre sí, ya que los primeros partos se concentran en las mujeres más jóvenes y lo contrario ocurre en la paridad elevada y, sin embargo, su efecto sobre la gemelaridad es diferente (Otta et al., 2016). Mientras que la probabilidad de gemelación no aparece relacionada con la paridad, la doble ovulación aparece incrementada en partos de órdenes elevados, incluso cuando se estandariza para la edad materna (Bulmer, 1970). En relación con esta última variable, la tasa de monocigocia aumenta conforme lo hace la edad de la madre, lo que parece estar relacionado con la mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en los descendientes de madres con edad avanzada, especialmente a partir de los 37 años (Bulmer, 1970). Por lo que respecta a la dicigocia, la probabilidad de doble ovulación aumenta desde que se supera la menarquía hasta alcanzar un máximo de edad de los 37 años, a partir del cual comienza a descender hacia la menopausia. Mientras que el incremento inicial se debe al continuo aumento de la secreción de FSH con la edad, el declive de la funcionalidad del ovario a partir de los 37 años, por agotamiento de los folículos de Graaf, explica el descenso final de la dicigocia (Hoekstra et al., 2008; Anzola et al., 2015).

Según James (1990), la estacionalidad de los nacimientos sencillos en Europa muestra un patrón caracterizado por un máximo durante los meses templados y cálidos (primavera y verano) del año, mientras que los mínimos se dan durante el otoño e invierno. Otros trabajos (Shimura et al., 1981; Cowgill, 1966) tratan de explicar este fenómeno a través de la influencia de la temperatura sobre las frecuencias de las concepciones. Esta estacionalidad de la natalidad por influencia de la temperatura, que ha sido constata-

do en nuestro país y en otras muchas poblaciones donde ha sido estudiado (Cuesta et al., 1994) resulta difícil de explicar (Clark y Thompson, 1987; Cowgill, 1966). Si la temperatura ambiental regula la ovulación y, en consecuencia, se manifiesta en la estacionalidad, por el mismo efecto de la temperatura, también podría observarse una estacionalidad de la doble ovulación y por tanto de los nacimientos de gemelos dicigóticos. No obstante, existen otros factores reguladores de la estacionalidad como es el fotoperiodo (Roenneberg y Aschoff, 1990), o el efecto de la duración del día sobre la producción de melatonina por la glándula pineal, que modularía la actividad de las gónadas, como ha sido observado en humanos y otros primates (Wehr, 2001). Pero en todo caso, estos factores ambientales sólo se manifestarían en comunidades con modelos de reproducción natural, y no en poblaciones actuales en las que, como la aquí estudiada, los ritmos reproductores responden fundamentalmente a causas culturales, como es el control de natalidad.

Algunos estudios indican que las diferencias ecológicas del lugar de residencia de la madre (ambiente rural o urbano) pueden incidir sobre la probabilidad de monocigocia, pero no sobre la de dicigocia. Así, Valls en 1972, encontró una variabilidad de la tasa de gemelos monocigóticos en España pero no de dicigóticos, en su análisis de los gemelos por provincias rurales y urbanas. Mientras que la doble ovulación no presentaba diferencias provinciales, una menor probabilidad de gemelación se observa en las provincias más rurales.

El intervalo intergenésico, que ha sido descrito como un importante factor de la eficacia biológica (Polo et al., 2000; Luna et al., 2007), también muestra influencia sobre la probabilidad de que el embrión se divida en dos estructuras blastoméricas, así como de que se produzca una doble ovulación.

Material y Métodos

Los datos utilizados en este estudio proceden de los archivos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2006, los cuales contienen información sobre los nacimientos registrados en España durante dicho

año. El número de nacimientos fue de 465.417 y se reduce a 382.561 cuando se consideran únicamente los correspondientes a progenitores españoles. De éstos últimos, se contabilizaron 367.533 partos simples, 7.238 dobles y 184 triples.

Las variables analizadas para valorar su influencia sobre las tasas de gemelación (monocigocia) y doble ovulación (dicigocia) en la población española fueron la edad materna, paridad, intervalo intergenésico, estacionalidad y el medio rural/urbano. Esta variable se ha establecido a partir del lugar de residencia de la madre, considerando medio rural cuando el tamaño demográfico del municipio de residencia materno era inferior a los 10.000 habitantes y urbano, en caso contrario.

Para el cálculo de las tasas de monocigocia y dicigocia y el análisis de su variabilidad en función de los distintos factores reguladores sólo se han considerado los partos dobles. Dado que en la base de datos del INE no aparecen clasificados los gemelos por tipos, se estimaron las frecuencias de gemelos monocigotos y dicigotos mediante el método de Weinberg. Este método obtiene ambas frecuencias gemelares a partir de la estadística de los partos dobles por sexos. Puesto que todos los gemelos de distinto sexo (*U*, *Unlike*) son dicigóticos y la proporción de sexos al nacimiento es aproximadamente 1:1, habrá tantos gemelos dicigóticos de distinto sexo como de igual sexo. Por lo tanto, la frecuencia de partos dicigotos (*D*) será el doble de la frecuencia de partos gemelares de distinto sexo:

$$D = 2U$$

Con esta base, se establece la tasa de dicigocia, *d*:

$$d = \frac{D}{N} = \frac{2U}{N}$$

Siendo *N* los partos totales registrados.

Si *G* es la frecuencia total de partos dobles, *L* (*Like*) la fracción de éstos de igual sexo, *U* (*Unlike*) la fracción de distinto sexo, *M* la fracción de gemelos monocigóticos y *D*, la de dicigóticos, se tendrá que:

$$G = L + U \quad \text{y} \quad G = M + D$$

La tasa de gemelos total g será:

$$g = \frac{G}{N}$$

En tanto que la tasa de monocigocia m será:

$$m = \frac{M}{N}$$

y la de dicigocia d :

$$d = \frac{D}{N}$$

La frecuencia de gemelos monocigóticos (M) será la fracción de gemelos que no son dicigóticos, es decir:

$$M = G - D$$

Y sustituyendo:

$$M = U + L - D$$

$$M = U + L - 2U = L - U$$

Por lo que la tasa de monocigocia (m) se podrá calcular a partir de la expresión:

$$m = \frac{M}{N} = \frac{L - U}{N}$$

Los análisis estadísticos para determinar el efecto significativo de cada variable sobre la probabilidad de gemelación y de doble ovulación se ha realizado mediante una χ^2 cuadrado (χ^2). Para ello, se compara las frecuencias M y D observadas con las teóricamente esperadas M_t y D_t en la hipótesis nula definida por la ausencia de influencia de las variables sobre ambas tasas, es decir, en el supuesto de que las tasas m y d no dependan del valor que tome cada variable y sólo lo hagan por azar en función de la frecuencia.

Resultados y Discusión

Con los resultados obtenidos por varios autores y los encontrados en el presente trabajo, se ha construido la Tabla 1, que muestra la evolución de la tasa

global de gemelos (g) en España, desde la segunda mitad del siglo XX hasta 2006. Se observa un incremento generalizado de la tasa gemelar de partos dobles a lo largo de los últimos años, muy especialmente cuando se atiende a la tasa más reciente encontrada en este estudio. La mejora nutricional, introducción de fármacos inductores de la ovulación, las técnicas de reproducción asistida así como el consumo de fármacos anticonceptivos, especialmente a partir de los años setenta, son factores que se mencionan en la bibliografía como posibles agentes inductores del aumento de las frecuencias de partos múltiples de forma rápida, tanto de gemelos dicigóticos como monocigóticos (Cuesta et al., 1994) y que, aun sin disponer de información directa, podrían explicar el incremento encontrado en este estudio. Un estado nutricional adecuado es un condicionante que parece potenciar la doble ovulación pero no la gemelación embrionaria, según se desprende de las tasas observadas en la población europea después de la II Guerra Mundial: la escasez de recursos alimenticios en la postguerra coincide con un descenso de la dicigocia (Bulmer, 1959). No obstante, la posible relación entre el suplemento de la dieta con ácido fólico en el período próximo a la concepción y el aumento de gestaciones múltiples, es un tema controvertido, pues las conclusiones a las que llegan diversos grupos de trabajo difieren mucho entre sí. En el artículo publicado por Levy y Blickstein (2006), se pone de manifiesto que no existe tal asociación, mientras que en otros estudios (Lack, 1954; Czeizel y Vargha, 2004; Nazer et al., 2006), se afirma lo contrario.

Tabla 1: Evolución de la tasa global de gemelos (g) en España desde 1951 a 2006

Periodo	Frecuencia	Autor
1951-1953	0.91 %	Bulmer (1960)
1951-1967	0.95 %	Valls (1972)
1975-1979	0.85 %	Bertranpetit y Marín (1988)
1983-1985	0.74 %	Fuster et al., (2006)
1996	1.16 %	Fuster et al., (2006)
2006	1.89 %	Presente Trabajo

Como se puede ver en la Tabla 2, tanto las frecuencias de monocigocia como las de dicigocia aumentan con la edad de la madre. Por lo que respecta a los gemelos monocigóticos, el significativo incremento ($\chi^2 = 156.68$; g.l. = 5; $p < 0.001$) observado sobre la probabilidad de gemelación de la estructura embrionaria cuando los embarazos corresponden a mujeres con

edad avanzada está en concordancia con otros resultados obtenidos en diversas poblaciones (Bulmer, 1970; Luna, 1986). El fenómeno se relaciona con la característica diferencial de estos cigotos que, no sólo comportaría una mayor probabilidad de gemelación, sino también trastornos cromosómicos, como muestra la asociación estadística entre la monocigocia y la trisomía del 21 en embriones de madres fecundadas con 37 años o más (Bulmer, 1970). En el caso de la dicigocia, el significativo incremento ininterrumpido de la tasa ($\chi^2 = 1225.64$; g.l. = 5; $p < 0.001$) conforme lo hace la edad de la madre, contrasta con lo observado en otras poblaciones, en las que tras un incremento hasta los 37 años, debido a la mayor secreción de la hormona foliculo estimulante (FSH) con la edad, se produce un descenso posterior causado por la cada vez menor capacidad funcional del ovario. La ausencia de este descenso final en la población española actual podría estar provocada por la mayor incidencia del referido progresivo uso de técnicas de reproducción asistida, que explicaría también las máximas frecuencias de partos múltiples recientes en España (Cuesta et al., 1994).

Tabla 2: Efecto de la edad de la madre sobre las tasas de monocigocia (*m*) y dicigocia (*d*)

Edad de la madre	<i>m</i>	<i>d</i>
< 20 años	0.09	0.05
20-24 años	0.29	0.32
25-29 años	0.40	0.62
30-34 años	0.43	1.30
35-39 años	0.46	1.72
> 40 años	0.58	2.14

En la Tabla 3 se muestra el efecto de la paridad sobre la probabilidad de parto gemelar monocigótico y dicigótico. Mientras que la tasa de monocigocia muestra unos valores sin grandes diferencias, aunque claramente significativas, desde el primer parto hasta el cuarto ($\chi^2 = 101.72$; g.l. = 4; $p < 0.001$), se aprecia una menor probabilidad de gemelación a partir del 5º parto. Análogamente, la probabilidad de dicigocia disminuye con el orden creciente de paridad, aunque sólo es destacable una mayor probabilidad ($\chi^2 = 729.31$; g.l. = 4; $p < 0.001$) de doble ovulación en las madres primerizas, a pesar de que muy verosíblemente éstas correspondan en mayor cuantía a las mujeres más jóvenes. Una probable explicación a este fenómeno se podría

encontrar en el mayor número de tratamientos de fertilidad a edades más avanzadas.

Tabla 3: Efecto de la paridad sobre las tasas de monocigocia (*m*) y dicigocia (*d*)

Orden de parto	<i>m</i>	<i>d</i>
Parto 1	0.41	1.45
Parto 2	0.43	0.75
Parto 3	0.33	0.61
Parto 4	0.31	0.34
Parto 5 o más	0.14	0.44

Respecto al efecto del ritmo reproductor, los resultados obtenidos (Tabla 4) indican que la monocigocia es más probable ($\chi^2 = 109.99$; g.l. = 2; $p < 0.001$) cuando la reproducción se acelera y los intervalos son cortos (menos de 24 meses). Esta diferencia indicaría que un deficiente reposo reproductor no sólo disminuye la eficacia biológica de la población, reduciendo la fertilidad (Polo et al., 2000) e incrementa la mortalidad pre-reproductiva (Luna et al., 2007), sino que, además, el cigoto resultante sería más inestable y la gemelación, más probable. Por el contrario, la doble ovulación aparece significativamente más probable ($\chi^2 = 247.01$; g.l. = 2; $p < 0.001$) cuando el reposo reproductivo estaría garantizado, tras intervalos intergenésicos de más de cuatro años.

Tabla 4: Efecto del ritmo reproductor (Intervalo intergenésico) sobre las tasas de monocigocia (*m*) y dicigocia (*d*).

Intervalo entre partos	<i>m</i>	<i>d</i>
0 - 24 meses	0.67	1.23
25 - 47 meses	0.42	1.05
> 47 meses	0.42	1.75

Muchos autores afirman la existencia de una estacionalidad de la natalidad relacionada con la temperatura (Cuesta et al., 1994), que podría hacer pensar también en una posible variabilidad cíclica de la gemelación y de la doble ovulación. Los resultados (Tabla 5) indican que los partos de gemelos monocigóticos son más frecuentes en invierno y menos en verano, lo que indicaría una máxima gemelación nueve meses antes y mínima en otoño ($\chi^2 = 91.82$; g.l. = 3; $p < 0.001$). Por lo que respecta a la dicigocia, es mínima en primavera y máxima en verano ($\chi^2 = 1092.58$; g.l. =

3; $p < 0.001$), infiriendo una mayor probabilidad de doble ovulación en otoño y mínima en invierno.

Tabla 5: Distribución estacional de las tasas de monocigocia (m) y dicigocia (d)

Estación	m	d
Primavera	0.41	0.98
Verano	0.38	1.20
Otoño	0.41	1.14
Invierno	0.42	1.17

En la población española estudiada se han encontrado menores tasas de monocigocia en ambientes urbanos (0.38%) que en los rurales (0.58%) lo que contrasta con lo observado por otros autores (Alfonso-Sánchez y Peña, 2003; Clark y Thompson, 1987). La diferencia estadística ($\chi^2 = 137.25$; g.l. = 1; $p < 0.001$) indicaría que las características ambientales asociadas al medio rural comportarían una mayor probabilidad de gemelación. Por el contrario, no se aprecian diferencias importantes en la probabilidad de doble ovulación cuando se atiende al ambiente (1.12% medio urbano vs. 1.18% medio rural) lo que está en concordancia con lo observado por otros autores (Valls, 1972; Luna, 1986; Fuster et al., 2010).

En conclusión, en la población española estudiada, la probabilidad de que una estructura blastomérica se divida, para dar lugar a partos dobles monocigóticos, aumenta en madres con edad avanzada cuando el ritmo reproductor se acelera, en ambientes rurales y en madres primerizas. Por otro lado, la probabilidad de una doble ovulación y la tasa de gemelos dicigóticos aumentan en madres de edad avanzada, en las primerizas, y cuando el ritmo reproductor es lento y se asegura el reposo reproductor.

Bibliografía

Alfonso-Sánchez M.A., Peña J.A. (2003) Tasas de gemelaridad e ilegitimidad en una comunidad rural del País Vasco (Lanciego: 1800-1990). *Antropo* 5: 55-62.

Anzola A.B., Pauly V., Geoffroy-Siraudin C., Gervoise-Boyer M.J., Montjean D., Boyer P. (2015) The first 50 live births after au-

tologous oocyte vitrification in France. *J Assist Reprod Genet.* 32: 1781-1787.

Alikani M., Cekleniak N.A., Walters E., Cohen J. (2003) Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases. *Human Reproduction* 18(9): 1937-1943.

Benson R. (1985). *Manual de ginecología y obstetricia*. Editorial El Manual Moderno, S.A. México D.F

Bertranpetit J., Marin A. (1988) Demographic parameters and twinning: a study in Catalonia, Spain. *Acta Genet Med Gemellol.* 37: 127-35.

Bruna Catalán I., Pérez Millan F., Tur Padro R., Ricciarelli E., De La Fuente Hernández A., Monzo Miralles A., Martínez-Salazar J., Fernández-Shaw S., Ardoy Vilches M., Torello Ibáñez M.J., Vila Alvarez J. (2005) Embarazo múltiple derivado de FIV-ICSI en España: incidencia y criterios sobre la transferencia embrionaria. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 22: 99-110.

Bulmer M. (1959) Twinning rate in Europa during the war. Cit en Bulmer 1970.

Bulmer M. (1960) The twinning rate in Europa and Africa. *Ann Hum Genet* 22: 121-125.

Bulmer M. (1970) *The biology of twinning in man*. Clarendon Press, Oxford.

Clark S.J., Thompson R.W. (1987) Seasonal distribution of live births in a rural community in the southern United States. *Hum Ecol* 15: 289-300.

Cowgill U.M. (1966) Season of birth in man. Contemporary situation with special reference to Europe and the southern hemisphere. *Ecology* 47: 614-623.

Cuesta R., Acevedo P., Moreno J.M., Grande R. (1994) Variación estacional de los nacimientos en la población española. *Biología de las poblaciones humanas: problemas metodológicos e interpretación ecológica*. Actas del VIII Congreso de la Sociedad Española de Antropología. Ed. Universidad Complutense de Madrid.

Czeizel A.E., Vargha P. (2004) Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191: 790-794.

Fuster V., De Blas C., Colantonio S., Alonso V. (2006) Evolución y variabilidad de las tasas de gemelaridad en la población española. *Rev Esp Antrop Fis* 26: 19-24.

Fuster V., Zuluaga P., Román-Busto J., Colantonio S. (2010) Temporal and territorial analysis of multiple deliveries in Spain (1900-2006). *Twin Res Hum Genet* 13: 207-216.

Hoekstra C.I., Zhao Z.Z., Lambalk C.B., Willemsen G., Martin N.G., Boomsma D.I., Montgomery G.W. (2008) Dizygotic twinning. *Human Reproduction Update* 14: 37-47

James W.H. (1990) Seasonal variation in human births. *J. Biosoc Sci* 22: 113-119.

Lack D. (1954) *The natural regulation of animal numbers*. Clarendon Press, Oxford.

Levy T., Blickstein I. (2006) Does the use of folic acid increase the risk of twinning? *Int J Fertil Womens Med.* 51: 130-135.

Luna F. (1986) Frecuencias gemelares y factores reguladores en una comarca de Andalucía. *Genética Ibérica.* 38: 165-172.

- Luna F., Moral P., Alonso V., Fernández-Santander A. (2007) Factors influencing the pre-reproductive mortality in an isolated and pre-industrial western Mediterranean population (La Alpujarra, 1900-1950, SE Spain). *Hum Biol* 79: 381-394.
- Nazer J., Aguila A., Cifuentes L. (2006) The frequency of twin pregnancies increased in a Chilean hospital associated with periconceptional folic acid supplementation. *Rev Méd Chile* 134: 48-52
- Otta E., Fernandes E.S., Acquaviva T.G., Lucci T.K., Kiehl L.C., Varella M.A., Segal N.L., Valentova J.V. (2016) Twinning and Multiple Birth Rates According to Maternal Age in the City of São Paulo, Brazil: 2003-2014. *Twin Res Hum Genet* 25:1-8.
- Polo V., Luna F., Fuster V. (2000) Determinants of birth interval in a rural Mediterranean population: La Alpujarra (Spain). *Hum Biol* 72: 877-890.
- Roenneberg T., Aschoff J. (1990) Annual rhythm of human reproduction: II. Environmental correlations. *J Biol Rhythms* 5(3): 217-239.
- Shimura M., Richter J., Miura T. (1981) Geographical and secular changes in the seasonal distribution of births. *Soc Sci Med Med Geogr.* 15D (1): 103-109
- Tocino A., Blasco V., Prados N., Vargas M.J., Requena A., Pellicer A., Fernández-Sánchez M. (2015) Monozygotic twinning after assisted reproductive technologies: a case report of asymmetric development and incidence during 19 years in an international group of in vitro fertilization clinics. *Fertil Steril* 103: 1185-1189.
- Valls A. (1972) Sobre la repartición de la gemelaridad en España. *Rev Esp Antr Am* 7: 235-298.
- Vitthala S., Gelbaya T.A., Brison D.R., Fitzgerald C.T. (2009) The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 15(1): 44-55.
- Wehr T.A. (2001) Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *J. Biol. Rhythms.* 16(4): 348-364.
- White C., Wyshak E. (1964) Inheritance in human dizygotic twinning. *New Eng. Jour. Med.*, 271: 1003-1005.