

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI SCIENZE STATISTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE STATISTICHE



TESI DI LAUREA

MODELLI STATISTICI PER LA PREVISIONE DEL  
SESSO DI UN NEONATO

STATISTICAL MODELS PREDICTING SEX OF THE BABY

RELATORE: CH.MO PROF. BRUNO SCARPA

LAUREANDO: TADDEO MAURO

MATRICOLA N° 621647

ANNO ACCADEMICO 2011-12



<b>1 Introduzione</b>	pag. 7
<b>2 Gli studi esistenti in letteratura</b>	pag. 9
2.1 Gli studi sulla durata della fase follicolare	pag. 9
2.2 Gli studi sul giorno in cui avviene in rapporto sessuale	pag. 9
2.3 Gli studi sul metodo Shettles	pag. 11
2.4 Gli studi sulla dieta	pag. 12
2.5 Gli studi su altri fattori	pag. 13
2.6 La sintesi e la critica degli studi presentati	pag. 14
2.7 Le ipotesi verificate	pag. 17
<b>3 L'analisi descrittiva</b>	
3.1 I dati utilizzati	pag. 19
3.2 Le donne dei due studi	pag. 20
3.3 I cicli dei due studi	pag. 22
3.4 Le madri dei due studi	pag. 29
3.5 I cicli che portano ad una nascita nei due studi	pag. 31
3.6 La distribuzione dei sessi nei due studi	pag. 34
<b>4 Modelli per la previsione del sesso di un neonato</b>	pag. 39
4.1 La durata della fase follicolare	
4.1.1 Test di Fisher	pag. 39
4.1.2 Modelli univariati generalizzati	pag. 42
4.1.3 Modelli lineari generalizzati gerarchici	pag. 44
4.2 Il giorno del rapporto	pag. 46
4.2.1 Le stime dirette	pag. 46
4.2.2 La definizione del modello	pag. 49
4.2.3 L'algoritmo utilizzato per le stime	pag. 52
4.2.4 Le stime ottenute	pag. 53
4.3 I due fattori considerati congiuntamente	
4.3.1 La definizione del modello	pag. 58
4.3.2 L'algoritmo utilizzato per le stime	pag. 60
4.3.3 Le stime ottenute	pag. 61
4.4 Un modello alternativo	
4.6.1 La definizione del modello	pag. 64
4.6.2 Le stime ottenute	pag. 67
4.6.3 Gli sviluppi del modello	pag. 72
<b>5 Conclusione</b>	pag. 73

## **Appendice**

### **A.3 L'analisi descrittiva**

	pag. 75
A.3.2 Le donne dei due studi	pag.76
A.3.3 I cicli dei due studi	pag. 79
A.3.4 Le madri dei due studi	pag. 81
A.3.5 I cicli che portano ad una nascita nei due studi	pag.84
A.3.6 La distribuzione dei sessi nei due studi	

### **A.4 Modelli per la previsione del sesso di un neonato**

A.4.1. La durata della fase follicolare	pag. 86
A.4.2 Il giorno del rapporto	pag. 91
A.4.3 I due fattori considerati congiuntamente	pag. 102
A.4.4 Un modello alternativo	pag. 107

## **Bibliografia**

pag. 117

## **I comandi utilizzati**

pag. 121





## 1 Introduzione

Una costante di natura biologica è il rapporto dei sessi alla nascita. Tale rapporto è pari all'incirca a 105-106 nati maschi ogni 100 nate femmine (Livi Bacci, 1999). Da sempre l'uomo ha espresso il desiderio di conoscere e decidere anticipatamente il sesso del proprio nascituro.

Nel corso della storia i monarchi hanno convissuto con la speranza di vedere nascere un erede maschio cui lasciare il proprio trono. Ossessione questa che non riguardava solamente le classi sociali elevate ed il mondo occidentale: in ogni angolo del mondo, i numerosi infanticidi avvenuti nel corso della storia sono stati compiuti nei confronti delle neonate femmine (dagli Eschimesi nell'estremo nord dell'Alaska ai Maori in Nuova Zelanda) (Zarutskie et al., 1989). Ma il desiderio di vedere nascere un figlio maschio nel nostro Paese si è mantenuto fino a pochi decenni fa, l'auspicio rivolto ai novelli sposi "Auguri e figli maschi" ha resistito addirittura fino ai nostri giorni. L'origine di questo detto popolare probabilmente è dovuta al fatto che per una famiglia contadina la nascita di un figlio maschio significava avere a disposizione una maggiore forza lavoro. Ancora oggi è diffuso il desiderio di volere controllare anticipatamente il sesso dei nati: la maggioranza delle donne coreane, per esempio, ha dichiarato di volere figli fino alla nascita del primo erede maschio. Negli Stati Uniti invece la maggior parte delle coppie vuole figli di entrambi i sessi, preferibilmente il primogenito maschio e la secondogenita femmina (Zarutskie et al., 1989). Se si pensa alla politica cinese del figlio unico, si capisce quale sconvolgente impatto potrebbe avere un metodo applicabile alle masse per la selezione anticipata del sesso del nascituro. Rivolgendo di nuovo lo sguardo al mondo occidentale, ai nostri giorni la programmazione della vita è arrivata ad un livello tale per cui è sensato ipotizzare che alcune persone siano interessate a decidere in anticipo perfino se crescere un figlio maschio oppure una femmina.

Al di là di queste problematiche sociali e di costume, va considerato che esistono circa 200 patologie ereditarie legate al cromosoma X recessivo (Zarutskie et al., 1989). Pertanto la possibilità di preselezionare il sesso del proprio futuro figlio significherebbe per molte coppie l'eliminazione, o almeno una sensibile diminuzione, del rischio di vederlo crescere con gravi disfunzioni.

Sarebbe ipocrita non precisare che oggi esiste già una tecnica deterministica per la selezione del sesso di un nascituro. Attraverso una inseminazione in vitro è possibile infatti separare gli spermatozoi X e gli spermatozoi Y in modo da garantire alla madre la certezza di avere un figlio del sesso desiderato. Tuttavia questi metodi, oltre a non essere legali in Italia, non sono applicabili alle masse.

La tesi è suddivisa in cinque capitoli. Dopo questa breve parte introduttiva, nel secondo capitolo viene fatta una rassegna bibliografica sugli studi riguardanti i fattori che

potrebbero influenzare il sesso del nascituro. Al termine del capitolo vengono inoltre presentate le ipotesi verificate nella tesi.

Nel capitolo successivo viene sviluppata l'analisi descrittiva delle donne appartenenti ai centri di ricerca partecipanti agli studi. In questo capitolo inoltre sono analizzati i cicli mestruali che costituiscono l'universo su cui è effettuata l'analisi presentata nel capitolo successivo.

Nel quarto capitolo vengono definiti i modelli per la previsione del sesso di un neonato. Nella prima sezione di questo capitolo viene esaminata la relazione tra il sesso del neonato e la durata della fase follicolare. Successivamente viene presentato un modello che permette di tenere conto del giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento. Nella terza sezione del quarto capitolo i due fattori, fino a quel punto considerati separatamente, vengono analizzati congiuntamente. L'ultima sezione del capitolo presenta un modello alternativo per la stima della probabilità di concepire un maschio al variare del giorno in cui è avvenuto il concepimento.

Nel quinto capitolo vengono tratte le conclusioni cui si è giunti grazie alla stima dei modelli presentata nel capitolo precedente.

Nella corposa appendice sono riportate alcune parti dell'analisi descrittiva. Per alcuni modelli è riportata la verifica della corretta definizione o del corretto funzionamento dell'algoritmo di stima. Inoltre, poiché i dati provengono da più ricerche, vengono riportate le stime dei modelli tenendo conto dei cicli a seconda della ricerca da cui essi provengono.



## **2 Gli studi esistenti in letteratura**

Per le ragioni espresse nell'introduzione, e molte altre, nel corso della storia l'uomo ha cercato di mettere a punto vari metodi per selezionare anticipatamente il sesso dei propri figli. Metodi ideati a questo scopo vengono descritti sia nella mitologia greca, che nel Talmud e nella Bibbia (Veit e Jewelewicz, 1988). Ancora oggi qualcuno si serve di una tabella cinese, ritrovata in una tomba nelle vicinanze di Pechino dopo quasi 700 anni, con la quale, incrociando il mese del concepimento con l'età della madre, è possibile scoprire quale sarà il sesso del neonato.

Ma non esistono solamente queste credenze popolari, molti studiosi hanno tentato di indagare se il sistema biologico che determina il sesso di un feto sia assolutamente casuale oppure possa essere predeterminato. La considerazione da cui si deve partire è che, nonostante la proporzione di spermatozoi portatori di cromosomi X e Y presenti nel liquido seminale umano sia la stessa, nascono più maschi che femmine (Smiths et al., 2005).

### 2.1 Gli studi sulla durata della fase follicolare

La fase follicolare è il tempo che intercorre dall'inizio del ciclo mestruale al giorno in cui avviene l'ovulazione. Un'ipotesi (Weinberg et al., 1995) è che i cicli in cui l'ovulazione avviene presto sono positivamente correlati con il concepimento di un maschio, viceversa se l'ovulazione è tardiva è più probabile che nasca una femmina. Non tutti concordano sull'influenza della durata della fase follicolare sul sesso del nascituro. In particolare alcuni studiosi (Gray et al., 1998) affermano che la lunghezza della fase follicolare non incide in modo significativo sul rapporto dei sessi alla nascita.

### 2.2 Gli studi sul giorno in cui avviene il rapporto sessuale

Tra i fattori che potrebbero influenzare il sesso del neonato molti studiosi si sono concentrati sul giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta alla fecondazione dell'ovulo rispetto. In altri termini, essi volevano capire se il rapporto dei sessi alla nascita cambi in relazione al giorno in cui avviene il rapporto che porta alla fecondazione rispetto al giorno dell'ovulazione. Sebbene in molti siano concordi sul fatto che vi sia un legame tra il giorno in cui avviene il rapporto fecondo e la variazione della probabilità di concepire un figlio maschio, non tutti sono d'accordo rispetto a quali siano i giorni che determinino un aumento della probabilità di concepire un maschio e quali una femmina.

Il problema principale di questi studi riguarda il fatto che, nel caso ci siano più rapporti, non è possibile stabilire con certezza quale sia il rapporto che porta alla fecondazione dell'ovulo.

Una prima teoria riguardante il legame tra il giorno in cui avviene il rapporto sessuale e il sesso di un neonato viene proposta da Kleegman (1966). In questo articolo si afferma che se il rapporto sessuale che porta alla fecondazione dell'ovulo avviene il giorno dell'ovulazione, determinato sulla base della temperatura basale, si ha una probabilità dell'80% che il neonato sia maschio. Viceversa, se il rapporto avviene 48 ore prima dell'ovulazione si ha una probabilità pari all'80% che nasca una femmina. Più precisamente questa teoria sostiene che il momento utile per un rapporto che favorisca il concepimento di un figlio maschio si colloca tra le 2 e le 24 ore prima dell'ovulazione. Se invece si vuole concepire una figlia femmina conviene avere un rapporto almeno 36 ore prima oppure dalle 2 alle 8 ore dopo l'ovulazione (Kleegman, 1966).

Negli anni '70 notevole rilevanza hanno avuto gli articoli di uno studioso colombiano di nome Guerrero. Nella prima analisi proposta (Guerrero, 1970) viene mostrata la presenza di una maggiore proporzione di neonati maschi se il rapporto sessuale che porta alla fecondazione dell'ovulo avviene almeno 4 giorni prima dell'ovulazione. Lo stesso Guerrero afferma (1974; 1975) che la probabilità di concepire un maschio passa dal 68% se il rapporto fecondo avviene 6 giorni prima rispetto al giorno dell'ovulazione al 44% se il rapporto avviene il giorno della presunta ovulazione, determinato sulla base della temperatura basale.

Non tutti hanno condiviso però le conclusioni dello studioso sud-americano. Susan Harlap (1979) ha ribattuto che i risultati cui giunge Guerrero sono falsati dal fatto che le donne sotto osservazione fossero caratterizzate da un lungo periodo di astinenza. Lo studio della Harlap, in cui vengono osservate donne di religione ebraica, evidenzia che le donne che durante un ciclo mestruale hanno il primo rapporto sessuale due giorni dopo la prevista ovulazione avrebbero una maggiore probabilità di concepire un figlio maschio.

Tra i metodi naturali per la pianificazione delle nascite uno dei più famosi è certamente il metodo Billings. Questo metodo si basa sull'analisi dei sintomi del muco per determinare in quale giorno del ciclo mestruale avviene l'ovulazione. Esaminando questo marcatore di fertilità, alcuni studiosi sostengono sia possibile stabilire il sesso del nascituro sulla base del giorno in cui avviene il rapporto fecondo rispetto al giorno in cui avviene la presunta ovulazione. In particolare il metodo Billings promette il concepimento di uno zigote di sesso maschile se il rapporto avviene nel giorno del picco oppure in quelli successivi mentre promette il concepimento di uno zigote di sesso femminile se il rapporto avviene nei primi giorni di fertilità ed è seguito da un'astensione nei giorni successivi al picco. Il metodo Billings è basato sulle caratteristiche degli spermatozoi. Gli spermatozoi portatori del cromosoma Y sono più veloci degli spermatozoi portatori del cromosoma X: se il

rapporto avviene intorno al giorno dell'ovulazione essi hanno maggiori probabilità di fecondare l'ovulo. Se invece il rapporto avviene qualche giorno prima dell'ovulazione gli spermatozoi portatori del cromosoma X, essendo più resistenti rispetto agli spermatozoi portatori del cromosoma Y, hanno più possibilità di essere attivi a lungo e quindi di fecondare l'ovulo. Uno studio (Dedè, 1988), condotto su donne che facevano riferimento al Centro Lombardo Metodo Billings, mostra che oltre l'80% delle coppie che ha seguito le indicazioni spiegate in precedenza ha avuto un figlio del sesso desiderato. Uno studio simile (McSweeney, 1993), condotto in Nigeria su 94 coppie, mostra un tasso di successo di oltre il 95% per la preselezione del sesso del nascituro sulla base del momento in cui avviene il rapporto sessuale fecondo rispetto al momento dell'ovulazione.

Dopo aver citato il Metodo Billings, si deve fare riferimento ad un'analisi (Perez, 1984) che ha portato a conclusioni diverse per la determinazione del sesso del nascituro. In questa analisi si sostiene che è più probabile concepire un maschio se il rapporto avviene subito prima oppure subito dopo il periodo di maggiore fertilità.

Dall'esame delle varie teorie riguardanti l'associazione tra il giorno in cui avviene il rapporto fecondo rispetto all'ovulazione e il rapporto dei sessi alla nascita si ottengono delle conclusioni contrastanti tra loro. Alcune teorie (Carson, 1988; Gray et al., 1998) smentiscono che vi sia una qualche influenza tra il giorno in cui avviene il rapporto sessuale fecondo e il sesso del neonato concepito. Lo stesso Gray (1991), pur riconoscendo che alcuni studi hanno mostrato l'esistenza di una significativa deficienza di concepimenti maschili durante il periodo più fertile del ciclo, afferma che tali risultati sono insufficienti per concludere che esista una selezione tra il sesso del nascituro e il momento in cui avviene il rapporto fecondo.

### 2.3 Gli studi sul metodo Shettles

Shettles (1960) propone un metodo che si basa sulla convinzione che gli spermatozoi portatori del cromosoma X siano caratterizzati da una grande testa ovale e, come teorizzato dal metodo Billings, da una maggiore sopravvivenza. Gli spermatozoi portatori del cromosoma Y invece hanno una testa di dimensioni inferiori, hanno meno massa e per questo si spostano più velocemente. Inoltre Shettles osserva che il muco cervicale al momento dell'ovulazione è alcalino, denso ed ha una bassa viscosità, mentre nella fase pre-ovulatoria è acido, poco denso e quindi meno favorevole alla sopravvivenza degli spermatozoi. Per questa ragione il metodo Shettles per concepire un figlio maschio consiglia di avere un rapporto sessuale al momento dell'ovulazione e di praticare l'astinenza nei giorni precedenti; afferma inoltre che è necessario fare anche una doccia vaginale con acqua e soda prima del rapporto. È preferibile che la donna abbia un orgasmo durante il rapporto fecondo e che la penetrazione sia profonda in modo da

favorire la deposizione degli spermatozoi sulla cervice. Se si vuole favorire il concepimento di una femmina è invece necessario che il rapporto avvenga due o tre giorni prima dell'ovulazione senza necessità di astinenza, che si effettui una doccia vaginale alcalina, che non ci sia orgasmo femminile, che la penetrazione non sia profonda. Lo studio su cui si basa questo metodo (Shettles, 1960) ha riportato 19 successi su 22 tentativi di concepire un maschio e 16 successi su 19 tentativi di concepire una femmina.

Non tutti però ottengono gli stessi positivi risultati ottenuti da Shettles. Un analogo studio effettuato a Singapore (Williamson et al., 1988), oltre ad evidenziare la difficoltà di applicare questo metodo su larga scala, riporta dei risultati che non confermano le teorie del metodo Shettles.

Alcuni studiosi (Diasio e Glass, 1971) hanno esaminato gli effetti del pH nella mobilità degli spermatozoi, facendo muovere gli spermatozoi all'interno di mezzi contenenti diversi livelli di pH. I risultati di questi esperimenti non solo contrastano con la teoria di Shettles, ma portano a concludere che la mobilità degli spermatozoi non è influenzata dal pH dei mezzi.

#### 2.4 Gli studi sulla dieta

Un altro importante ambito di ricerca riguarda l'associazione tra dieta delle donne e sesso del neonato.

Studi sugli animali (Veit e Jewelwicz, 1988) hanno dimostrato che la variazione nella concentrazione di sodio, potassio, magnesio e calcio può portare alla variazione del rapporto tra i sessi alla nascita. Nelle rane un aumento di potassio determina una proporzione di maschi del 70% mentre l'aumento di calcio o magnesio determina una proporzione del 30%.

Anche per gli uomini è stata analizzata l'associazione tra dieta della madre e sesso del nascituro. Uno studio (Stolkowki e Lorrein, 1980) ha chiesto a 260 coppie di seguire una rigida dieta alimentare. La dieta per concepire una femmina prevede 1528 mg di calcio, 254 mg di magnesio, 675 mg di sodio e 2947 mg di potassio e vitamina D; mentre per concepire un maschio è necessario assumere 297 mg di calcio, 135 mg di magnesio, 5000 mg di sodio e 3873 mg di potassio. Al di là delle difficoltà legate al rispetto di questo regime alimentare, la dieta può provocare vari effetti collaterali tra cui ipertensione, ipernervosismo, ipercalcemia e insufficienza renale. Questo studio tuttavia riporta risultati soddisfacenti: 212 coppie su 260 hanno un figlio del sesso desiderato.

Uno studio (Mathews et al., 2008) intitolato "*You are what your mother eats*" afferma che il terzo di donne che ha una dieta maggiormente energetica genera un figlio maschio nel 56% dei casi; mentre il terzo di donne con una dieta meno energetica solo nel 45% dei casi partorisce un maschio.

## 2.5 Gli studi su altri fattori

Un articolo pubblicato nel 1989 (Zarutskie et al., 1989) dichiara che ci sono evidenze per cui il genere di un neonato non si determina con un meccanismo completamente casuale. In questa pubblicazione vengono citati vari articoli nei quali si afferma che i fattori rilevanti nel determinare una variazione del rapporto dei sessi alla nascita sono l'età dei genitori e la parità. All'aumentare della parità e dell'età del padre si osserva una diminuzione del rapporto dei sessi alla nascita; quando la madre supera i 30 anni si ha un picco nel rapporto dei sessi alla nascita (James e Rostron, 1985).

Nell'articolo di Zarutskie ed altri (1989) inoltre viene valutata la variazione del rapporto dei sessi alla nascita in relazione ad importanti eventi storici. Negli anni immediatamente precedenti al Trattato di Pace di Versailles nascevano più maschi rispetto a quanto accadeva negli anni precedenti alla Prima Guerra Mondiale.

Alcuni studiosi (Helle et al., 2007) hanno perfino ipotizzato che la temperatura influenzi la proporzione di neonati maschi. Storicamente nelle popolazioni Sami si osserva un maggior numero di maschi nati negli anni caldi e viceversa un aumento del numero di nascite femminili l'anno successivo ad un anno con elevate temperature.

Alcuni sostengono che l'inquinamento delle città possa essere un fattore decisivo nella variazione del rapporto dei sessi alla nascita: nelle aree metropolitane italiane dagli anni '70 alla fine del secolo scorso la proporzione di neonati maschi ha avuto un trend negativo; al contrario nelle aree non metropolitane, in cui ci sono meno fattori di rischio, la proporzione di neonati maschi ha conosciuto una costante crescita (Astolfi e Zonta, 1999). Anche il numero di mesi necessario affinché la donna rimanga incinta è uno dei fattori analizzato in passato. Uno studio di coorte (Smits et al., 2005) su 5283 donne olandesi mostra che con l'aumento del tempo di attesa aumenta la probabilità di concepire un figlio maschio. Un altro studio basato su quattro indagini effettuato su popolazioni europee conferma queste conclusioni (Joffe et al., 2007).

## 2.6 La sintesi e la critica degli studi presentati

Tabella 1. Sintesi degli studi presentati nella tesi.

Studio	N°con cepim enti	Risultati significativi
<b>Studi sulla durata della fase follicolare</b>		
Weinberg et al., 1995	133	Fase follicolare breve→ maschio Fase follicolare lunga→ femmina Risultati statisticamente non significativi
Gray et al., 1998	947	Non ci sono evidenze di un legame tra durata della fase follicolare e sesso del neonato.
<b>Studi sul giorno in cui avviene il rapporto sessuale</b>		
Kleegaman, 1966	130	2-24 ore prima dell'ovulazione→ maschio 36 ore o più prima o 2-8 ore dopo → femmina Tasso di successo del 77%
Guerrero, 1970;	408	Maggiore proporzione di maschi se il rapporto avviene 4 giorni prima dell'ovulazione
Guerrero, 1974; 1975	875	Probabilità di concepire un maschio del 68% se il rapporto avviene 6 giorni prima; 44% se avviene il giorno dell'ovulazione.
Harlap, 1979	3658	Maggiore probabilità di concepire un figlio maschio se il primo rapporto sessuale durante il ciclo avviene due giorni dopo l'ovulazione.
Dedè, 1988	73	Rapporto nel giorno del picco o dopo→ maschio Rapporto solo nei primi giorni di fertilità→ femmina Tasso di successo dell'83,56%
McSweeney 1993	94	Rapporto nel giorno del picco o dopo→ maschio Rapporto solo nei primi giorni di fertilità→ femmina Tasso di successo del 95%
Perez, 1984	52	Rapporto nei giorni di maggiore fertilità→ femmina Rapporto negli altri giorni→ maschio Tasso di mascolinità del 37% e del 76%
Carson, 1988; Gray et al., 1998; Gray, 1991	-; 947; 5090.	Non ci sono evidenze di un legame tra giorno in cui avviene il rapporto e sesso del neonato.

<b>Studi sul metodo Shettles</b>		
Shettles, 1960	41	Metodo Shettles. Tasso di successo dell'85,4%
Williamson et al., 1988	31	Metodo Shettles. Tasso di successo del 45,2%
Diasio e Glass, 1971		Non c'è legame tra il pH dei mezzi e la mobilità degli spermatozoi.
<b>Studi sulla dieta</b>		
Stolkowki e Lorrein, 1980	260	1528 mg di calcio, 254 mg di magnesio, 675 mg di sodio e 2947 mg di potassio e vitamina D→ femmina 297 mg di calcio, 135 mg di magnesio, 5000 mg di sodio e 3873 mg di potassio→ maschio Tasso di successo dell'81,5%
Mathews, 2008	740	Dieta energetica→ maschio Il terzo di donne con dieta energetica ha una probabilità del 56% di concepire un maschio.
<b>Studi su altri fattori</b>		
James e Rostron, 1985		All'aumentare della parità e dell'età del padre→ femmina Se la madre supera i 30 anni→ maschio
Zarutskie et al., 1989		Variazione del rapporto dei sessi alla nascita in relazione ad importanti eventi storici
Helle et al., 2007		Anno caldo → alta proporzione di maschi Anno successivo ad anno caldo→ alta proporzione femmine
Astolfi e Zonta, 1999		Aree metropolitane→ alta proporzione femmine Aree non metropolitane→ alta proporzione di maschi
Smits et al., 2005	5283	Aumenta il tempo necessario per il concepimento→ aumenta la probabilità che nasca un maschio.
Joffe et al., 2007	49506	Aumenta il tempo necessario per il concepimento→ aumenta la probabilità che nasca un maschio.

Dopo aver compiuto una rassegna su alcuni degli studi riguardanti i fattori che potrebbero influenzare la probabilità di concepire un maschio, è il momento di evidenziare i limiti che caratterizzano i metodi proposti e gli studi utilizzati per validarli.

Il primo limite che contraddistingue tutti gli studi riguarda il fatto di non considerare la possibilità che possano esistere più fattori ad influenzare un eventuale aumento della probabilità di concepire un maschio. In tutti gli studi viene posto l'accento su un determinato fattore senza che esso venga considerato "al netto" di altri possibili fattori

influenti. Questo non permette di stabilire se sia proprio il fattore sotto osservazione a determinare una variazione rispetto al valore atteso nel rapporto dei sessi alla nascita oppure se sia un insieme di fattori a causare questo scostamento dal valore atteso.

L'ipotesi relativa al legame tra la durata della fase follicolare e il sesso del neonato è la meno studiata. Il problema principale di questi studi riguarda la determinazione del giorno dell'ovulazione. Poiché l'ovulazione non è identificabile in modo sicuro, è necessario utilizzare dei *marker* caratterizzati da un certo grado di incertezza. Per questo motivo l'utilizzo di *marker* diversi per stabilire il giorno dell'ovulazione di uno stesso ciclo può portare ad identificare dei giorni diversi per la presunta ovulazione. Bisogna specificare inoltre che l'ovulazione avviene in un momento e non in un giorno. Riferirsi quindi al giorno dell'ovulazione, anche se esistesse un metodo di identificazione preciso, è comunque un'approssimazione.

Il problema di identificare l'ovulazione riguarda anche gli studi che analizzano il legame tra il giorno in cui avviene il rapporto sessuale e la probabilità di concepire un maschio poiché in questi studi si utilizza come giorno di riferimento quello in cui avviene l'ovulazione. Inoltre per gli studi su questo argomento c'è il problema dell'impossibilità di identificare, se ci sono più rapporti sessuali durante un ciclo mestruale, quale sia il giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale che ha portato al concepimento.

Il metodo Shettles è forse il metodo più preciso nella definizione delle procedure da adottare allo scopo di concepire un neonato del sesso desiderato. Proprio per questo tale metodo è di difficile applicazione. Gli studi effettuati su questo sistema, a causa della problematicità di attuazione, si basano su una numerosità molto esigua. Lo studio di Shettles (1960) conta 41 osservazioni mentre un esperimento analogo (Williamson et al., 1988) ha una numerosità campionaria di appena 31 unità.

Anche gli studi sul legame tra dieta e probabilità di concepire un maschio sono di difficile applicazione. Il metodo di Stolkowki e Lorrein (1980) impone alle donne un rigido regime alimentare che può portare a sgradevoli effetti collaterali.

Gli altri studi menzionati riguardano fattori indipendentemente dal fatto che gli individui siano intenzionati ad avere un figlio o meno. Le analisi utilizzano dei dati aggregati e questo aumenta il rischio che ci siano altri fattori influenti e concomitanti a portare ad una variazione nella probabilità di concepire un maschio.



## 2.7 Le ipotesi verificate

L'ipotesi verificata inizialmente riguarda la durata della fase follicolare. Questa ipotesi afferma che i cicli con una breve fase follicolare portano alla nascita di più maschi mentre quelli con una lunga fase follicolare generano un maggior numero di femmine (Weinberg et al., 1995).

Questo legame tra la lunghezza della fase follicolare e il sesso del neonato potrebbe essere dovuto a tre possibili meccanismi. Il primo di questi riguarda il fatto che l'ovulo, prodotto in un ciclo caratterizzato da una fase pre-ovulatoria breve, potrebbe essere più ricettivo verso gli spermatozoi portatori del cromosoma Y rispetto a quelli portatori del cromosoma X. Il secondo meccanismo ipotizzato da Weinberg e collaboratori ha a che fare con la vitalità dell'ovulo. Questo, una volta fecondato, potrebbe avere una diversa vitalità a seconda del sesso del nascituro a causa di due fattori. Uno di questi riguarda le differenze esistenti nell'utero per i cicli con una breve fase follicolare rispetto a quelli con una lunga fase follicolare. L'altro fattore ha a che fare con la differente vitalità che potrebbe causare un diverso rigetto della madre una volta che l'ovulo è stato fecondato. Infine, il terzo possibile meccanismo riguardante il legame tra la durata della fase follicolare e il sesso del nascituro fa riferimento all'idea secondo la quale le proprietà ormonali del muco o di altri fluidi nelle ovaie possano essere diverse a seconda del giorno in cui avviene l'ovulazione. Queste differenti composizioni ormonali dei fluidi potrebbero separare gli spermatozoi portatori del cromosoma X e gli spermatozoi del cromosoma Y.

La seconda ipotesi che si vuole verificare riguarda la relazione tra il sesso del neonato e il giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale che ha portato alla fecondazione dell'ovulo. Nonostante molti studiosi abbiano esaminato questo legame, essi non sono mai giunti ad una conclusione condivisa.

I sostenitori del metodo Billings, ad esempio, affermano che se il rapporto avviene nel giorno del picco o in quelli successivi è più probabile concepire un maschio, mentre se il rapporto avviene nei primi giorni di fertilità è più probabile concepire una femmina (Dedè, 1988; McSweeney 1993).

Gli studi di Guerrero (1970; 1974; 1975) portano a conclusioni opposte a quelle appena citate. In particolare lo studioso sud-americano afferma che più il rapporto è distante dall'ovulazione tanto più è alta la probabilità di concepire un maschio.

Perez (1984) sostiene che la probabilità di concepire un maschio è più alta se il rapporto avviene subito prima oppure subito dopo il periodo di maggiore fertilità.

Anche uno degli accorgimenti del metodo Shettles riguarda il giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento. In particolare lo studioso americano afferma che la probabilità di concepire un figlio maschio aumenta se il rapporto che porta alla fecondazione dell'ovulo avviene attorno al giorno dell'ovulazione. Se invece esso avviene

almeno due o tre giorni prima dell'ovulazione è più probabile che nasca una femmina (Shettles, 1960).

Poiché in letteratura il dibattito su questo argomento è molto intenso, si è voluto contribuire alla verifica dell'esistenza della relazione tra il sesso del nascituro ed il giorno in cui avviene il rapporto sessuale.

### **3 L'analisi descrittiva**

#### 3.1 I dati utilizzati

I dati utilizzati per la tesi provengono da due diversi studi riguardanti le probabilità giornaliere di concepimento.

Lo studio "Fertili" (Colombo e Masarotto, 2000), coordinato dal Professor Colombo del Dipartimento di Scienze Statistiche dell'Università di Padova, utilizza un complesso di dati provenienti da otto diversi centri di analisi. Il protocollo di ricerca è stato approvato dall'"Institutional Review Boards" della Fondazione Lanza e dalla "Georgetown University".

Tra il 1992 e il 1996, in uno studio prospettico, sette centri europei che si occupano di fertilità e di pianificazione delle nascite hanno seguito la storia riproduttiva di oltre 800 donne e rilevato varie informazioni relative ai loro cicli mestruali. A queste osservazioni sono stati aggiunti i dati provenienti da una indagine retrospettiva (France et al., 1984, France et al., 1992) condotta tra il 1979 e il 1985 ad Auckland, Nuova Zelanda.

Lo studio "Billings" (Colombo et al., 2006), anch'esso coordinato dal Professor Colombo, ha invece utilizzato un campione composto da donne partecipanti ad uno studio che aveva lo scopo di verificare l'esistenza di un'eventuale relazione tra i sintomi del muco cervicale e i giorni fertili durante il ciclo mestruale della donna. Quattro centri italiani che si occupano del metodo Billings hanno raccolto questi dati tra il 1993 e il 1997 e hanno applicato procedure omogenee per la spiegazione del metodo, per la raccolta e per la registrazione dei dati forniti dalle donne in modo da permettere un'omogenea interpretazione dei dati tra i vari centri.

È stato detto che i dati utilizzati provengono da due diversi campioni utilizzati per due indagini sulle probabilità giornaliere di concepimento. A sua volta il primo campione è composto da due diversi insiemi di dati. Per questa ragione, i criteri di ingresso delle donne nel campione sono diversi a seconda dello studio cui appartengono.

Per il primo gruppo di donne, i criteri per l'ingresso delle donne nello studio comprendevano: l'esperienza nell'utilizzo di metodi naturali per la pianificazione delle nascite, l'essere sposati o in un'unione stabile, l'essere tra i 18 e i 40 anni di età, l'aver sperimentato almeno un ciclo mestruale dal termine dell'ultimo allattamento o dopo l'ultimo parto e il non consumo abituale di medicine ormonali o sostanze stupefacenti.

Il gruppo di coppie neozelandesi è stato aggiunto retrospettivamente in virtù della rilevanza agli scopi che volevano essere raggiunti nello studio. Questo campione è composto da donne appartenenti ad una coppia di comprovata fertilità. Queste coppie dovevano cioè già avere un figlio ed essere intenzionate ad avere un'altra gravidanza. Il limite di questa indagine è la richiesta fatta alle coppie di avere un solo rapporto sessuale

durante la fase fertile del ciclo; la limitazione, non sempre rispettata, è stata causa di un forte *dropping out* da parte dei soggetti.

I criteri per l'ingresso nello studio delle donne appartenenti al terzo gruppo infine prevedevano l'esperienza nell'utilizzo del metodo Billings, l'essere sposati o in un'unione stabile, l'essere tra i 18 e i 40 anni di età, l'aver sperimentato almeno un ciclo mestruale dal termine dell'ultimo allattamento o dopo l'ultimo parto e il non consumo abituale di medicine ormonali o sostanze stupefacenti. Sia l'uomo che la donna non dovevano essere affetti da malattie che potessero causare sotto-fertilità e l'uomo doveva essere di comprovata fertilità.

### 3.2 Le donne dei due studi

Sebbene i dati provengano da due differenti studi, essendo entrambi stati coordinati dal professor Colombo, non dovrebbero presentare grosse difformità.

Tuttavia il fatto che le osservazioni provengano da tre differenti ricerche effettuate in 12 diversi centri di ricerca ed in diversi periodi temporali, potrebbe portare a delle differenze nelle variabili utilizzate per la verifica di ipotesi. Al fine di verificare che non ci siano differenze sostanziali tra le tre ricerche è utile effettuare un'analisi descrittiva mettendo assieme tutti i dati a disposizione.

Fanno parte del campione complessivamente 1088 donne suddivise in 12 centri. I centri caratterizzati da una maggiore numerosità sono Verona e Milano "Fertili" che assieme costituiscono oltre il 40% del campione di donne. Gli altri centri caratterizzati da percentuali discretamente alte sono Parigi, Dusseldorf, Parma ed Auckland.

L'età media è molto variabile tra i vari centri di ricerca. Si va da un minimo di 27,94 anni per il centro di Dusseldorf ad un massimo di 32,84 per quello di Roma. L'età media del campione complessivo è di 29,55 anni.

L'età media nei due studi è significativamente diversa: le donne dello studio "Billings" sono mediamente più vecchie di quelle dello studio "Fertili".

Per altri aspetti di analisi descrittiva sulle donne si rimanda all'appendice.

*Tabella 2. Frequenza assoluta e percentuale delle donne. Età media e scarto quadratico medio dell'età delle donne. Intervallo di confidenza al 95% dell'età delle donne.*

Centro	Numerosità (%)	Età media (sd) *	Intervallo di confidenza
Verona	227 (18,8%)	28,34 (3,40)	(28,16;28,53)
Milano (Fertili)	313 (25,9%)	29,44 (3,54)	(29,33;29,56)
Lugano	14 (1,6%)	28,57 (6,00)	(26,98;30,17)
Parigi	115 (9,5%)	29,87 (4,77)	(28,67;30,31)
Dusseldorf	112 (9,3%)	27,94 (4,62)	(27,62;28,27)
Londra	51 (4,2%)	32,77 (4,14)	(32,32;33,32)
Bruxelles	34 (2,8%)	31,08 (4,46)	(30,62;31,55)
Milano (Billings)	30 (24,79%)	29,43 (3,83)	(29,19;29,67)
Parma	68 (56,20%)	28,95 (4,11)	(28,71;29,19)
Saluzzo	8 (6,61%)	30,58 (4,15)	(30,08;31,08)
Roma	15 (12,40%)	32,84 (3,58)	(32,53;31,15)
Auckland	101 (8,3%)	30,14 (3,11)	(29,80;30,50)
<b>Fertili</b>	967 (88,88%)	29,40 (4,01)	(29,31;29,49)
<b>Billings</b>	121 (11,12%)	29,96 (4,18)	(29,81;30,11)
<b>Totale</b>	1088	29,55 (4,07)	(29,48;29,63)

*\* media della donna all'inizio di ogni ciclo*

### 3.3 I cicli dei due studi

Le 1088 donne dei due studi hanno sperimentato 10507 cicli, che costituiscono il campione complessivo dei cicli.

Il centro di ricerca di Milano "Fertili" è caratterizzato, oltre che da un'elevata numerosità di donne, anche da una lunga permanenza nello studio. Questo fa sì che oltre un terzo del campione sia costituito da cicli che si riferiscono al centro di ricerca milanese. Alcuni centri, già caratterizzati da una bassa numerosità di donne, hanno un'ulteriore diminuzione nella percentuale di cicli dovuta alla bassa permanenza delle donne nello studio. Meno dell'1% dei cicli appartenenti al campione è stato registrato presso il centro di ricerca di Lugano. Rispetto al periodo di osservazione delle donne si notano delle differenze molto marcate tra lo studio "Fertili" e lo studio "Billings". Le donne dello studio "Billings" hanno un'altissima permanenza nello studio. Una donna del centro di Roma mediamente rimane nello studio per oltre 34 cicli, mentre una donna del centro di ricerca di Auckland rimane nello studio per appena 3,03 cicli.

*Tabella 3. Frequenza assoluta e percentuale dei cicli. Numero medio di cicli per donna.*

Centro	Numerosità (%)	N° medio di cicli per donna
Verona	1343 (12,78%)	5,91
Milano (Fertili)	3565 (33,93%)	11,39
Lugano	57 (0,54%)	4,07
Parigi	857 (8,16%)	7,45
Dusseldorf	781 (7,43%)	6,97
Londra	329 (3,13%)	6,45
Bruxelles	356 (3,39%)	12,27
Milano (Billings)	992 (9,44%)	33,1
Parma	1129 (10,75%)	16,60
Saluzzo	272 (2,59%)	34
Roma	520 (4,95%)	34,67
Auckland	306 (2,91%)	3,03
<b>Fertili</b>	7594 (72,27%)	7,85
<b>Billings</b>	2913 (28,73%)	24,07
<b>Totale</b>	10507	9,65

La durata del ciclo mestruale è definita in entrambi gli studi come l'intervallo temporale dall'inizio di perdite di sangue vaginale fino all'inizio delle perdite successive. Il giorno 1 è il primo giorno in cui si hanno perdite escludendo eventuali giorni precedenti caratterizzati da macchie di sangue.

Per i cicli di cui è disponibile l'informazione, la durata media del ciclo è di 29,10 giorni. Il minimo valore per la media si ha per il centro di Lugano (27,2 giorni), che però è caratterizzato dalla minore numerosità campionaria. La massima lunghezza invece si ha per il centro di Saluzzo con 30,82 giorni. Negli altri centri la lunghezza media varia dai 28 ai 30 giorni.

Analizzando i singoli centri di ricerca si hanno delle differenze di durata in molti casi staticamente significativa. Tra i due studi la differenza di durata del ciclo è statisticamente significativa al 5%.

*Tabella 4. Frequenza assoluta e percentuale dei cicli, di cui è disponibile la lunghezza. Media e scarto quadratico medio della lunghezza dei cicli. Intervallo di confidenza della lunghezza dei cicli.*

Centro	Numerosità (%)	Lunghezza media (sd)	Intervallo di confidenza
Verona	1172 (12,24%)	29,14 (5,31)	(28,83;29,44)
Milano (Fertili)	3414 (35,66%)	29,09 (4,02)	(28,95;29,22)
Lugano	44 (0,46%)	27,20 (2,24)	(26,52;27,88)
Parigi	794 (8,29%)	29,28 (5,20)	(28,92;29,63)
Dusseldorf	740 (7,73%)	28,30 (3,68)	(28,04;28,52)
Londra	299 (3,12%)	29,50 (4,56)	(28,98;30,02)
Bruxelles	338 (3,53%)	28,58 (3,47)	(28,20;28,95)
Milano (Billings)	947 (9,89%)	28,66 (4,47)	(28,38;28,95)
Parma	1036 (10,82%)	29,84 (5,39)	(29,51;30,17)
Saluzzo	256 (2,67%)	30,82 (7,39)	(29,91;31,73)
Roma	496 (5,18%)	28,70 (3,58)	(28,38;29,01)
Auckland	218 (2,28%)	28,92 (4,18)	(28,37;29,48)
<b>Fertili</b>	7019 (73,31%)	29,01 (4,36)	(28,91;29,11)
<b>Billings</b>	2735 (28,57%)	29,32 (5,09)	(29,13;29,51)
<b>Totale</b>	9574	29,10 (4,58)	(29,00;29,19)

Il problema principale degli studi che si occupano delle probabilità giornaliere di concepimento è che il giorno dell'ovulazione può essere identificato in modo certo solamente tramite un'ecografia che permetta di individuare la generazione dell'ovulo da parte della donna. Tuttavia, quasi tutti gli studi su questo argomento, per ragioni pratiche ed economiche, ricorrono a metodi biometrici per determinare il giorno in cui è prevista l'ovulazione. Il giorno dell'ovulazione viene individuato solitamente tramite il *marker* "rialzo della temperatura basale" (*BBT shift*) oppure tramite il "picco del muco" (*mucus reference day – MRD*).

Nello studio "Fertili" il giorno dell'ovulazione viene determinato con entrambi i metodi mentre per lo studio "Billings" si ha a disposizione solamente l'informazione riguardante il picco del muco.

I due *marker* vengono determinati sulla base di queste definizioni:

- il "rialzo della temperatura basale" viene determinato tramite la "regola del tre su sei". Questa regola stabilisce che il *BBT shift* è la prima occasione nel ciclo in cui si registrano tre temperature giornaliere maggiori delle sei temperature giornaliere precedenti. Sono permesse eccezioni nel caso ci sia una temperatura anomala (si registra cioè un valore giornaliero superiore di 0,2 gradi centigradi rispetto al valore immediatamente precedente o al valore immediatamente successivo), oppure se nel ciclo si riscontra la presenza di febbre o altri disturbi e se si registrano almeno sei temperature inferiori rispetto allo spostamento vero l'alto. In queste analisi l'ultimo giorno delle temperature giornaliere basse (l'ultimo dei sei giorni se non ci sono eccezioni) è definito come il giorno di riferimento tramite *Basal Body Temperature*. L'ultimo giorno in cui si registra una temperatura bassa è definito come giorno 0;
- il "picco del muco" si basa sulla qualità del muco cervicale. Il *MRD* è l'ultimo giorno con la miglior qualità di muco, che viene definito dalle sensazioni della donna e da come esso appare.

Prima di proseguire con l'analisi descrittiva dei cicli appartenenti ad entrambi gli studi, è stata valutata se vi è differenza tra la durata della fase follicolare calcolata rispetto al *BBT shift* e quella calcolata rispetto al "picco del muco". A questo scopo sono stati selezionati i cicli dello studio "Fertili" di cui si dispone dell'informazione che si riferisce al giorno dell'ovulazione determinato sia con il primo *marker* che con il secondo.

Non per tutti i cicli è possibile identificare l'ovulazione con entrambi gli indicatori: il "picco del muco" viene individuato in più cicli rispetto al *BBT shift*.

Per ogni centro, ad eccezione di Londra, la lunghezza media calcolata tramite il *Basal Body Temperature shift* è maggiore rispetto alla stessa calcolata tramite *Mucus Reference Day*. Le differenze più rilevanti si hanno per il centro di Verona e di Bruxelles nei quali tramite il primo metodo la lunghezza media è di circa un giorno maggiore della lunghezza media



calcolata tramite il secondo metodo. Complessivamente, infatti, calcolando la lunghezza della fase pre-ovulatoria con l'utilizzo del giorno di riferimento basato sulla temperatura basale, si ottiene un valore maggiore rispetto a quanto si ottiene calcolando la lunghezza della fase pre-ovulatoria utilizzando come giorno di riferimento quello basato sulla qualità del muco.

*Tabella 5. Frequenza assoluta e percentuale dei cicli di cui è disponibile la lunghezza della fase pre-ovulatoria, calcolata sia rispetto al BBT shift che rispetto al MRD. Media e scarto quadratico medio della lunghezza della fase pre-ovulatoria, calcolata sia rispetto al BBT shift che rispetto al MRD. Cicli dello studio "Fertili".*

Centro	Numerosità (%)	Lunghezza BBT (sd)	Lunghezza MRD (sd)
Verona	1106 (19,67%)	16,42 (4,81)	15,56 (4,78)
Milano (Fertili)	2647 (47,08%)	16,77 (4,19)	16,65 (4,14)
Lugano	56 (1,00%)	15,46 (3,91)	15,11 (4,08)
Parigi	497 (8,84%)	17,09 (4,91)	17,01 (5,04)
Dusseldorf	611 (10,87%)	16,39 (3,79)	16,12 (3,69)
Londra	208 (3,70%)	17,08 (4,32)	17,38 (3,97)
Bruxelles	265 (4,71%)	16,25 (3,85)	15,29 (3,91)
<b>Tot. Europa</b>	5390 (95,87%)	16,66 (4,35)	16,35 (4,33)
Auckland	232 (4,13%)	16,31 (4,17)	16,27 (4,04)
<b>Totale</b>	5622	16,64 (4,34)	16,34 (4,32)

In appendice viene evidenziato che in circa il 60% dei cicli in cui l'ovulazione è determinata tramite entrambi i *marker* la differenza è inferiore al giorno.

Poiché abbiamo concluso che è diverso determinare la durata della fase follicolare rispetto al primo oppure al secondo *marker*, le analisi compiute nella tesi per i cicli dello studio "Fertili" sono effettuate sia tenendo conto della durata della fase follicolare calcolata rispetto al *BBT shift* che della durata calcolata rispetto al "picco del muco".

Si esegue quindi l'analisi descrittiva della durata della fase follicolare calcolata rispetto al "picco del muco". Bisogna specificare che nei due studi questo giorno viene determinato con metodi leggermente diversi. I sintomi del muco in "Fertili" sono convertiti in una scala che va da 1 a 4, mentre in "Billings" i sintomi variano da 1 a 5.

Vengono selezionati tra tutti i cicli appartenenti ai due studi quelli di cui è disponibile l'informazione relativa alla lunghezza della fase pre-ovulatoria.

Il centro di ricerca di Saluzzo, già caratterizzato da un'elevata lunghezza media, è quello con la maggiore durata della fase pre-ovulatoria: 18,25 giorni. Presso il centro di Bruxelles si registra la minore durata media della fase follicolare: 15,29 giorni.

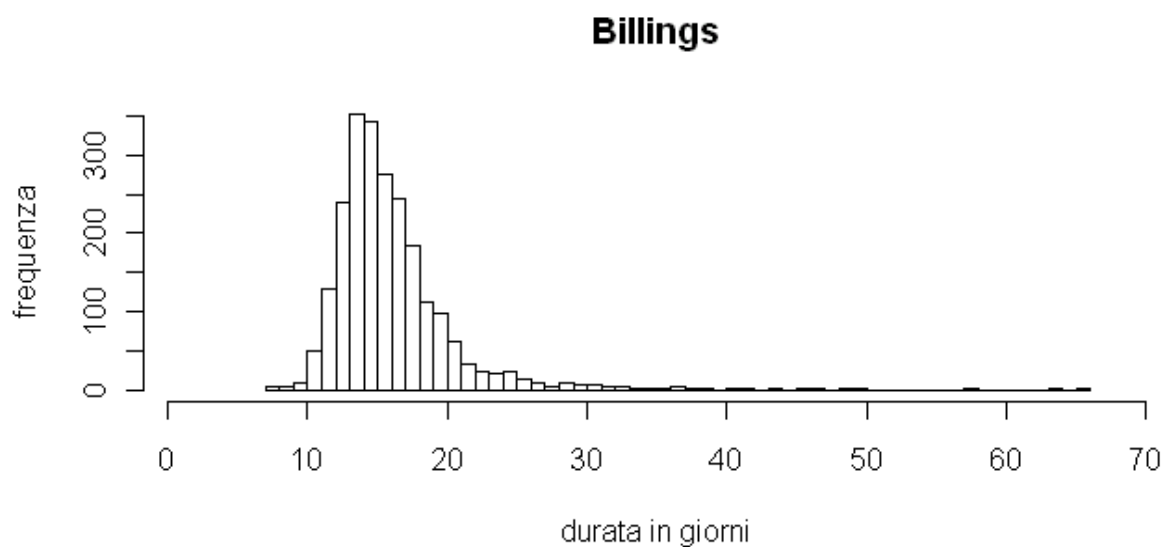
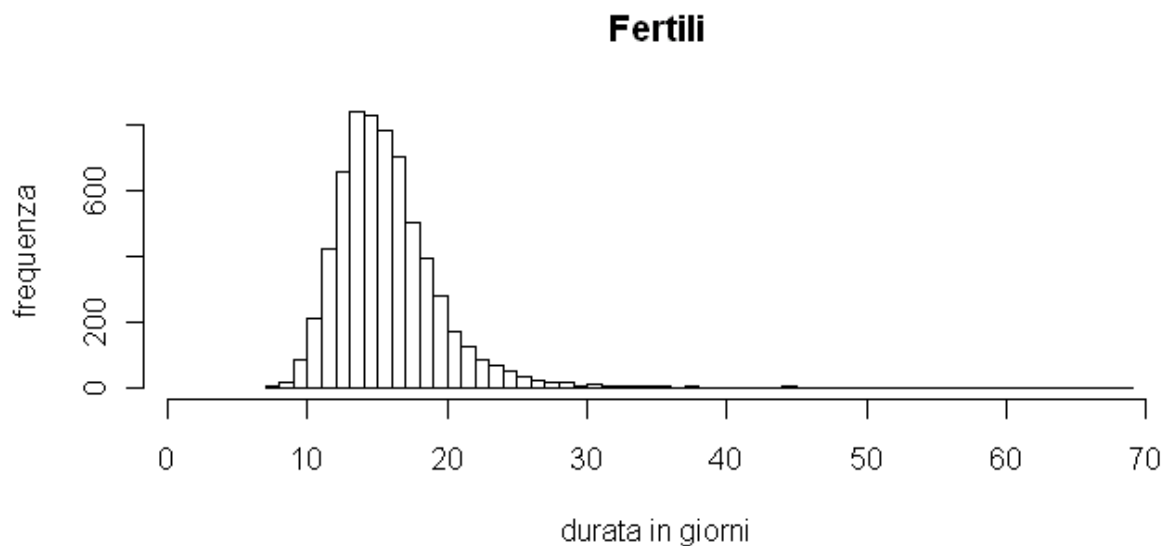
Sebbene confrontando i vari centri di ricerca si abbiano delle differenze significative, la differenza tra la durata media dello studio "Fertili" e quella dello studio "Billings" è minima e non è statisticamente significativa.

*Tabella 6. Frequenza assoluta e percentuale dei cicli, di cui è disponibile la lunghezza della fase pre-ovulatoria calcolata rispetto al MRD. Media e scarto quadratico medio della lunghezza della fase pre-ovulatoria. Intervallo di confidenza al 95% della lunghezza della fase pre-ovulatoria.*

Centro	Numerosità (%)	Lunghezza media fase pre-ovulatoria (sd)	Intervalli di confidenza
Verona	1246 (14,27%)	15,62 (4,81)	(15,35;15,89)
Milano (Fertili)	3051 (34,94%)	16,69 (4,14)	(16,54;16,83)
Lugano	57 (0,65%)	15,44 (4,75)	(14,18;16,70)
Parigi	576 (6,59%)	17,05 (5,30)	(16,51;17,48)
Dusseldorf	650 (7,44%)	16,08 (3,64)	(15,80;16,36)
Londra	272 (3,11%)	17,25 (3,98)	(16,78;17,73)
Bruxelles	314 (3,59%)	15,29 (3,78)	(14,87;15,71)
Milano (Billings)	739 (8,46%)	16,06 (3,67)	(15,79;16,32)
Parma	858 (9,82%)	16,71 (4,70)	(16,40;17,03)
Saluzzo	222 (2,54%)	18,25 (6,56)	(17,38;19,11)
Roma	463 (5,30%)	15,69 (3,28)	(15,39;15,99)
Auckland	285 (3,26%)	15,96 (4,03)	(15,49;16,43)
<b>Fertili</b>	6451 (73,87%)	16,37(4,36)	(16,26;16,47)
<b>Billings</b>	2282 (26,13%)	16,44 (4,42)	(16,22;16,62)
<b>Totale</b>	8733	16,39 (4,37)	(16,25;16,48)

Dagli istogrammi si evidenzia che la distribuzione delle frequenze assolute per la durata della fase follicolare espressa in giorni non è molto differente tra i centri appartenenti allo studio "Fertili" e i centri appartenenti allo studio "Billings".

*Grafico 1. Distribuzione delle frequenze assolute per durata della fase follicolare calcolata rispetto al MRD.*

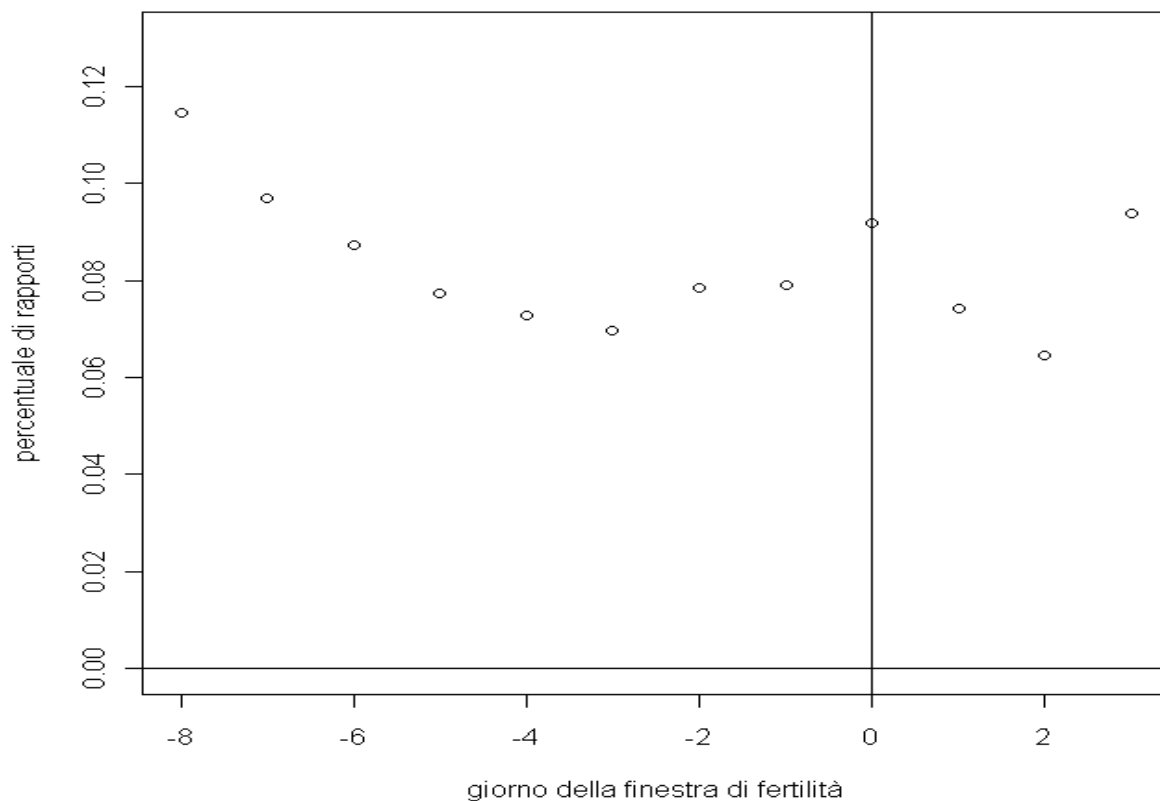


Nella parte di analisi descrittiva dei cicli è utile studiare la distribuzione dei rapporti sessuali avvenuti nel periodo compreso all'interno della "finestra di fertilità". Tenendo conto dello studio di Colombo e Masarotto (2000), viene presa una "finestra di fertilità" molto ampia: essa comprende gli otto giorni precedenti l'ovulazione, il giorno della presunta ovulazione e i tre giorni successivi.

Si considerano solamente i rapporti sessuali avvenuti all'interno dei dodici giorni appartenenti alla "finestra di fertilità". La percentuale di rapporti sessuali avvenuti in uno di questi dodici giorni è il rapporto tra il numero di rapporti avvenuti in quel giorno sul totale di rapporti avvenuti durante la "finestra di fertilità".

Appare quindi evidente che si hanno tre picchi nelle frequenze dei rapporti. Il primo picco è nel giorno -8 cui segue un calo che arriva al giorno -3. Dal giorno -2 inizia una crescita delle frequenze che arriva fino al giorno dell'ovulazione. Dopo l'ovulazione si hanno due giorni con una bassa frequenza relativa seguiti dal terzo picco, che si colloca nel giorno +3.

*Grafico 2. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno.*



### 3.4 Le madri dei due studi

Vengono selezionati a questo punto i cicli che portano alla nascita di un neonato o di una coppia di gemelli. Si considera il parto terminato con la nascita di una coppia di gemelli dello stesso sesso come un parto singolo. Si escludono i cicli in cui nasce una coppia di gemelli di sesso diverso (nel campione si ha un solo caso) e quelli di cui non si conosce il sesso del neonato (nel campione si contano 106 casi).

Analizzando congiuntamente i due studi si osserva un aumento considerevole nelle frequenze relative delle madri rispetto alle frequenze relative delle donne per i centri dello studio "Billings". Questo accade poiché tutte le donne di questi centri diventano madri almeno una volta mentre lo stesso non accade per i centri del primo studio. Si osserva un'alta proporzione di madri anche per i centri di Verona, Lugano e Auckland.

*Tabella 7. Frequenza assoluta e percentuale delle donne. Frequenza assoluta e percentuale delle madri. Proporzione delle madri. Intervallo di confidenza al 95% della proporzione delle madri.*

Centro	Numerosità delle donne (%)	Numerosità delle madri (%)	Proporzione di madri sul campione generale	Intervallo di confidenza
Verona	227 (20,86%)	135 (23,52%)	59,47%	(53,08%;65,86%)
Milano (Fertili)	313 (28,77%)	123 (21,43%)	39,30%	(33,89%;44,71)
Lugano	14 (1,29%)	11 (1,92%)	78,57%	(57,08%;100%)
Parigi	115 (10,57%)	46 (8,01%)	40,00%	(31,05%;48,95%)
Dusseldorf	112 (10,29%)	34 (5,92%)	30,36%	(21,84%;38,87%)
Londra	51 (4,69%)	18 (3,13%)	35,29%	(22,18%;48,41%)
Bruxelles	34 (3,12%)	8 (1,39%)	23,53%	(9,27%;37,79)
Milano (Billings)	30 (2,76%)	30 (5,22%)	100%	(100%;100%)
Parma	68 (6,25%)	68 (11,84%)	100%	(100%;100%)
Saluzzo	8 (0,73%)	8 (1,39%)	100%	(100%;100%)
Roma	15 (1,38%)	15 (2,61)	100%	(100%;100%)
Auckland	101 (9,28%)	78 (13,59%)	77,23%	(69,05%;85,41%)
<b>Fertili</b>	967 (88,88%)	453 (78,91%)	46,85%	(43,70%;49,99%)
<b>Billings</b>	121 (11,12%)	121 (21,08%)	100%	(100%;100%)
<b>Totale</b>	1088	574	52,76%	(49,79%;55,72%)

Le donne che diventano madri sono di circa un anno più giovani delle donne del campione complessivo. Questo calo dell'età media riguarda tutti i centri analizzati, ad eccezione di Lugano e Dusseldorf.

La differenza d'età tra i due gruppi di donne è significativamente diversa sia analizzando separatamente i due studi sia considerandoli congiuntamente.

*Tabella 8. Media e scarto quadratico medio dell'età delle donne. Media e scarto quadratico medio dell'età delle madri. Differenza tra la media dell'età delle donne e la media dell'età delle madri.*

Centro	Età media generale* (sd) (1)	Età media delle madri* (sd) (2)	Differenza (1-2) [p-value]
Verona	28,34 (3,40)	28,27 (3,15)	0,08 [0,78]
Milano (Fertili)	29,44 (3,54)	27,96 (2,82)	1,48 [<0,001]
Lugano	28,57 (6,00)	29,45 (3,96)	-0,87 [0,55]
Parigi	29,87 (4,77)	28,80 (4,43)	1,18 [0,08]
Dusseldorf	27,94 (4,62)	28,29 (3,31)	-0,35 [0,56]
Londra	32,77 (4,14)	31,39 (4,97)	1,39 [0,26]
Bruxelles	31,08 (4,46)	27,37 (3,85)	3,71 [0,296]
Milano (Billings)	29,43 (3,83)	28,26 (3,19)	1,18 [0,03]
Parma	28,95 (4,11)	27,44 (3,43)	1,51 [<0,001]
Saluzzo	30,58 (4,15)	28,4 (5,23)	2,18 [0,22]
Roma	32,84 (3,58)	32,05 (3,02)	0,79 [0,29]
Auckland	30,14 (3,11)	29,83 (3,13)	0,31 [0,43]
<b>Fertili</b>	29,40 (4,01)	28,65 (3,43)	0,75 [<0,001]
<b>Billings</b>	29,96 (4,18)	28,32 (3,74)	1,63 [<0,001]
<b>Totale</b>	29,55 (4,07)	28,50 (3,49)	0,98 [<0,001]

\* media delle età delle donne all'inizio di ogni ciclo.

### 3.5 I cicli che portano ad una nascita nei due studi

Balza subito all'occhio che tra i vari centri la proporzione di cicli che terminano con una nascita è molto diversa. Si notano dei valori particolarmente alti per i centri di Auckland e di Lugano e dei valori particolarmente bassi per il centro di Bruxelles e Milano "Fertili". A ciò corrisponde un aumento nel peso percentuale nel sotto-campione rispetto al campione complessivo per il centro neozelandese e viceversa un calo per il centro milanese, infatti per il primo si passa da una frequenza relativa del 2,91% ad una del 13,13% mentre per il secondo si passa dal 33,93% al 20,71%. La proporzione di donne divenute madri è molto più alta per lo studio "Billings" rispetto allo studio "Fertili", ma non è così per la proporzione di cicli terminati con una nascita. Lo studio "Billings" è caratterizzato da una lunga permanenza delle donne da cui deriva un'alta proporzione di donne che diventano madri ma il numero medio di cicli necessario per il concepimento è più alto rispetto a quello dello studio "Fertili". La proporzione è significativamente diversa tra i due gruppi.

*Tabella 9. Frequenza assoluta e percentuale dei cicli. Frequenza assoluta e percentuale dei cicli con nascita. Proporzione di cicli con nascita. Intervallo di confidenza al 95% della proporzione di cicli con nascita.*

Centro	Numerosità generale (%)	Numerosità cicli con nascita (%)	Proporzione cicli con nascita	Intervallo di confidenza proporzione
Verona	1343 (12,78%)	135 (22,73%)	10,05%	(8.86%;12,14%)
Milano (Fertili)	3565 (33,93%)	123 (20,71%)	3,45%	(2.85%;4,05%)
Lugano	57 (0,54%)	11 (1,85%)	19,30%	(9.05%;29,55%)
Parigi	857 (8,16%)	46 (7,74%)	5,37%	(3.86%;6,88%)
Dusseldorf	781 (7,43%)	34 (5,72%)	4,35%	(2.92%;5,78%)
Londra	329 (3,13%)	18 (3,03%)	5,47%	(3.01%;7,93%)
Bruxelles	356 (3,39%)	8 (1,35%)	2,25%	(0.71%;3,79%)
Milano (Billings)	992 (9,44%)	39 (6,57%)	3,93%	(2.72%;5,14%)
Parma	1129 (10,75%)	74 (12,46%)	6,55%	(5.11%;7,99%)
Saluzzo	272 (2,59%)	10 (1,68%)	3,68%	(1.44%;5,93%)
Roma	520 (4,95%)	18 (3,03%)	3,46%	(1.89%;5,03%)
Auckland	306 (2,91%)	78 (13,13%)	25,49%	(20.61%;30,37%)
<b>Fertili</b>	7594 (72,27%)	453 (78,91%)	5,97%	(5.44%;6,50%)
<b>Billings</b>	2913 (28,73%)	141 (21,08%)	4,84%	(4.06%;5,63%)
<b>Totale</b>	10507	594	5,65%	(5.21%;6,09%)

Per la durata della fase pre-ovulatoria dei cicli appartenenti ad entrambi gli studi è necessario fare riferimento al giorno di ovulazione determinato sulla base del *Mucus Reference Day*.

Per tutti i centri, ad eccezione di Auckland e Milano "Billings", i cicli che terminano con una nascita, della quale si conosce il sesso del neonato, hanno delle lunghezze medie della fase pre-ovulatoria che sono superiori a quelle ottenute considerando tutti i cicli appartenenti al campione.

Complessivamente per i cicli fecondi si ha una lunghezza media superiore a quella ottenuta per il complesso dei cicli appartenenti al campione. Questa differenza è statisticamente significativa al 5%.

*Tabella 10. Media e scarto quadratico medio della lunghezza della fase pre-ovulatoria calcolata rispetto al MRD dei cicli. Media e scarto quadratico medio della lunghezza della fase pre-ovulatoria calcolata rispetto al MRD dei cicli con nascita. Differenza tra la lunghezza media della fase pre-ovulatoria dei cicli e dei cicli con nascita.*

Centro	Lunghezza fase pre-ovulatoria media cicli (sd) (1)	Lunghezza fase pre-ovulatoria media cicli con nascita (sd) (2)	Differenza (1-2) [p-value]
Verona	15,62 (4,82)	15,67 (4,42)	-0,05 [0,89]
Milano (Fertili)	16,69 (4,14)	18,26 (7,65)	-1,57 [0,03]
Lugano	15,44 (4,75)	20,73 (7,87)	-5,29 [0,05]
Parigi	17,05 (5,30)	18,13 (4,18)	-1,08 [0,17]
Dusseldorf	16,08 (3,64)	18,91 (4,82)	-2,83 [ $<0,01$ ]
Londra	17,25 (3,98)	16,12 (2,89)	1,13 [0,15]
Bruxelles	15,29 (3,78)	20,75 (7,72)	-5,46 [0,25]
Milano (Billings)	16,06 (3,67)	15,19 (3,03)	0,86 [0,10]
Parma	16,71 (4,70)	18,62 (8,55)	-1,91 [0,11]
Saluzzo	18,25 (6,56)	19 (4,84)	-0,75 [0,68]
Roma	15,69 (3,28)	16,37 (3,14)	-0,68 [0,40]
Auckland	15,96 (4,03)	15,51 (3,31)	0,45 [0,31]
<b>Fertili</b>	16,37 (4,35)	16,99 (5,61)	-0,63 [0,03]
<b>Billings</b>	16,44 (4,42)	17,24 (6,50)	-0,79 [0,20]
<b>Totale</b>	16,38 (4,73)	17,05 (5,81)	-0,66 [0,01]

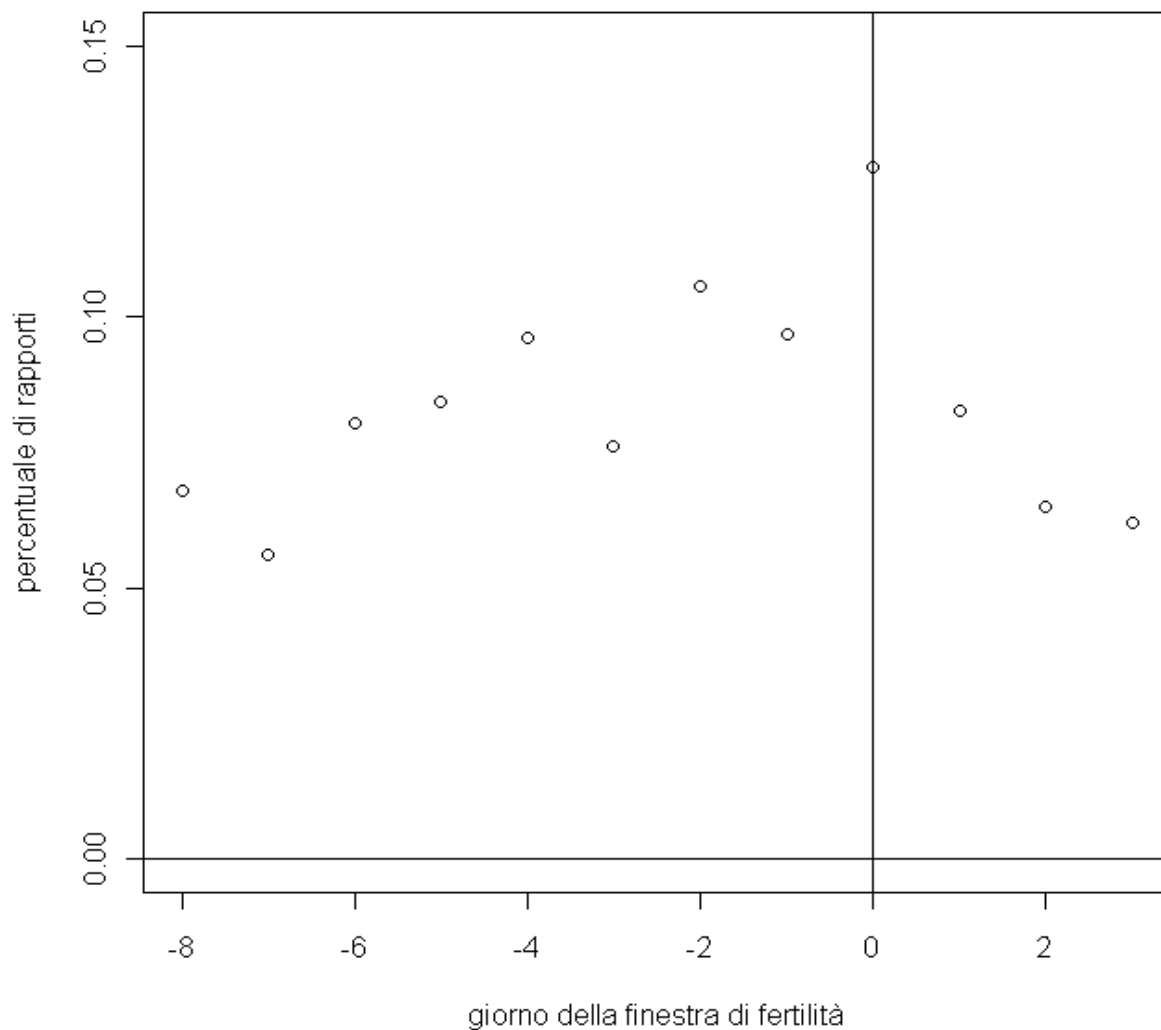


Unendo i due insiemi di cicli terminati con una nascita si osserva una frequenza di rapporti sessuali particolarmente elevata nel giorno dell'ovulazione determinato sulla base del "picco del muco". Anche i due giorni precedenti all'ovulazione sono caratterizzati da una frequenza relativa abbastanza elevata. I minimi sono collocati nei giorni più distanti da esso.

È da sottolineare come, rispetto al grafico 2, il profilo cambi in modo sostanziale.

Mentre per il complesso di cicli si hanno i massimi nel giorno dell'ovulazione e nei giorni più distanti da esso, per l'insieme di cicli con nascita si ha una frequenza di rapporti maggiore nel giorno dell'ovulazione e delle frequenze basse nei giorni più distanti dall'ovulazione.

*Grafico 3. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli con nascita.*



### 3.6 La distribuzione dei sessi nei due studi

Analizzando l'insieme dei cicli a disposizione, si ottiene un rapporto dei sessi superiore ad 1,05.

È da sottolineare che i rapporti tra il numero di cicli che terminano con la nascita di un maschio e il numero di cicli che terminano con la nascita di una femmina è molto diverso per i vari centri. In particolare si passa da 57 maschi ogni cento femmine per il centro di Lugano a 233 maschi ogni cento femmine per il centro di Saluzzo.

*Tabella 11. Frequenza assoluta e percentuale dei cicli fecondi. Rapporto dei sessi alla nascita*

centro	Numerosità cicli fecondi (%)	Rapporto dei sessi alla nascita
Verona	135 (22,73%)	1,14
Milano (Fertili)	123 (20,71%)	0,83
Lugano	11 (1,85%)	0,57
Parigi	46 (7,74%)	1,09
Dusseldorf	34 (5,72%)	1,61
Londra	18 (3,03%)	0,8
Bruxelles	8 (1,35%)	1,67
Milano (Billings)	39 (6,57%)	1,44
Parma	74 (12,46%)	0,76
Saluzzo	10 (1,68%)	2,33
Roma	18 (3,03%)	1,57
Auckland	78 (13,13%)	1,69
<b>Fertili</b>	453 (78,91%)	1,12
<b>Billings</b>	121 (21,08%)	1,07
<b>Totale</b>	574	1,11

Le madri dei maschi sono mediamente più vecchie delle madri delle femmine. Si registrano notevoli differenze tra i vari centri. Per il centro di Saluzzo le donne che partoriscono un maschio sono di oltre 5,33 anni più vecchie delle donne che partoriscono una femmina. Per il centro di ricerca londinese invece la differenza ha segno opposto con le madri delle femmine di oltre 2 anni più vecchie delle madri dei maschi. In alcuni centri la differenza è significativa ma ciò non accade se vengono analizzate le madri dello studio "Billings", quelle dello studio "Fertili" o le madri dei due studi.

*Tabella 12. Età media e scarto quadratico medio per le madri dei maschi. Età media e scarto quadratico medio per le madri delle femmine. Differenza tra l'età media delle madri dei maschi e l'età media delle madri delle femmine.*

Centro	Età media per le madri dei maschi* (sd) (1)	Età media per le madri delle femmine* (sd) (2)	Differenza delle età medie (1-2) [p-value]
Verona	28,04 (3,20)	28,52 (3,09)	-0,48 [0,37]
Milano (Fertili)	28,02 (2,58)	27,91 (3,02)	0,11 [0,83]
Lugano	29,25 (6,60)	29,57 (2,07)	-0,32 [0,93]
Parigi	29,92 (4,69)	27,59 (3,87)	2,33 [0,07]
Dusseldorf	29,48 (2,60)	26,38 (3,55)	3,1 [0,01]
Londra	30,12 (4,15)	32,40 (5,54)	-2,28 [0,33]
Bruxelles	28,20 (2,86)	26 (5,56)	2,2 [0,57]
Milano (Billings)	28,34 (3,13)	28,12 (3,38)	0,22 [0,84]
Parma	27,59 (3,44)	27,33 (3,45)	0,26 [0,75]
Saluzzo	30,00 (5,50)	24,67 (1,53)	5,33 [0,05]
Roma	31,64 (3,14)	32,71 (2,93)	-1,07 [0,47]
Auckland	29,53 (3,01)	30,34 (3,32)	-0,81 [0,28]
<b>Fertili</b>	28,75 (3,31)	28,53 (3,56)	0,22[0,51]
<b>Billings</b>	28,67 (3,75)	27,95 (3,71)	0,72 [0,25]
<b>Totale</b>	28,73 (3,41)	28,39 (3,60)	0,34 [0,25]

*\*media dell'età delle donne all'inizio di ogni ciclo.*

Analizzando i singoli centri, per alcuni di essi si osservano delle differenze abbastanza marcate tra la durata della fase follicolare dei cicli terminati con la nascita di un maschio e quelli terminati con la nascita delle femmine.

Considerando congiuntamente i 12 centri, la durata media della fase follicolare per i cicli terminati con la nascita di un maschio non è significativamente maggiore rispetto alla durata media della fase follicolare per i cicli terminati con nascita di una femmina.

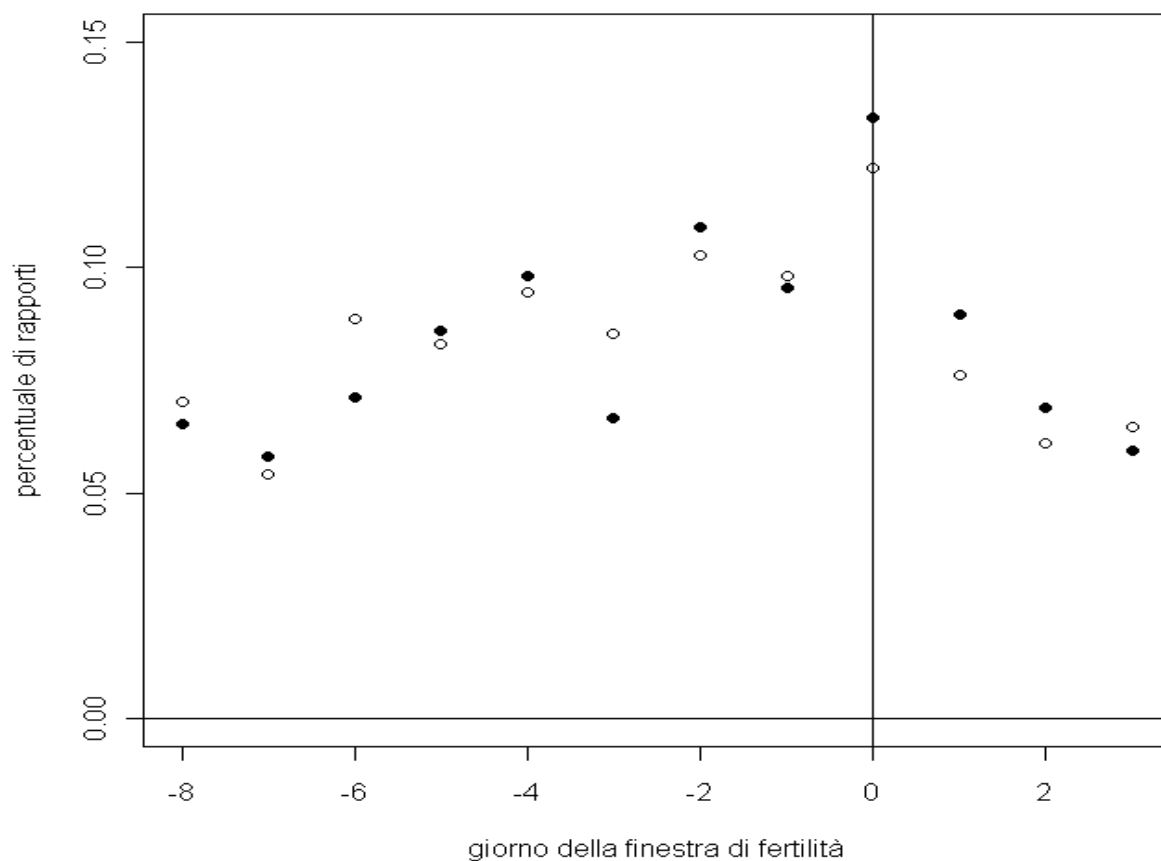
In nessun centro si riscontra una differenza significativa per la durata della fase follicolare dei cicli terminati con la nascita di un maschio rispetto a quelli terminati con la nascita di una femmina

*Tabella 13. Durata media e scarto quadratico medio della lunghezza della fase pre-ovulatoria calcolata rispetto al MRD dei cicli con nascita di un maschio. Durata media e scarto quadratico medio della lunghezza della fase pre-ovulatoria calcolata rispetto al MRD dei cicli con nascita di una femmina. Differenza tra la lunghezza della fase pre-ovulatoria dei cicli con nascita di un maschio e la lunghezza della fase pre-ovulatoria dei cicli con nascita di una femmina.*

Centro	Lunghezza fase pre-ovulatoria media cicli con nascita maschio (1)	Lunghezza fase pre-ovulatoria media cicli con nascita femmina (2)	Differenze della media della lunghezza della fase pre-ovulatoria (1-2) [p-value]
Verona	15,60 (3,72)	15,76 (5,13)	-0,16 [0,84]
Milano (Fertili)	19,26 (9,63)	17,48 (5,61)	1,78 [0,25]
Lugano	19,25 (5,31)	21,57 (9,30)	-2,32 [0,61]
Parigi	17,37 (4,21)	18,93 (4,13)	-1,56 [0,31]
Dusseldorf	18,55 (4,44)	19,46 (5,50)	-0,91 [0,62]
Londra	17,28 (3,40)	15,22 (2,22)	2,06 [0,19]
Bruxelles	14,5 (2,12)	27 (4,24)	-12,5 [0,10]
Milano (Billings)	15,67 (3,38)	14,53 (2,42)	1,14 [0,25]
Parma	18,26 (10,43)	18,9 (6,96)	-0,64 [0,80]
Saluzzo	19,2 (6,38)	18,67 (0,58)	0,53 [0,86]
Roma	17 (3,80)	15,33 (1,21)	1,67 [0,22]
Auckland	15,69 (3,19)	15,21 (3,54)	0,48 [0,54]
<b>Fertili</b>	16,98 (5,81)	17,01 (5,40)	0,03 [0,96]
<b>Billings</b>	17,20 (7,21)	17,28 (5,69)	-0,08 [0,93]
<b>Totale</b>	17,03 (6,13)	17,07 (5,45)	-0,04 [0,94]

Per quanto riguarda le frequenze dei rapporti sessuali tra i cicli terminati con la nascita di un maschio e quelli terminati con la nascita di una femmina non emergono grosse differenze. In particolare è da notare che nel giorno dell'ovulazione le coppie che concepiscono una femmina hanno più rapporti di quelli che concepiscono un maschio. Nel giorno -6 e nel giorno -3 le coppie che concepiscono un maschio fanno registrare una più alta frequenza di rapporti sessuali.

*Grafico 4. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno per i cicli terminati con nascita di un maschio (pallini vuoti). Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno per i cicli terminati con nascita di una femmina (pallini pieni).*





## 4 Modelli per la previsione del sesso di un neonato

Gli studi sulla probabilità di concepire un maschio riguardano numerosissimi fattori. Questa tesi si sofferma su due aspetti.

Nella prima sezione di questo capitolo l'attenzione si concentra sulla durata della fase follicolare mentre nella seconda sezione essa si sposta sul giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento. Nella terza sezione del capitolo i due fattori sono considerati congiuntamente.

### 4.1 La durata della fase follicolare

#### 4.1.1 Il test di Fisher

Si vuole verificare l'ipotesi di un'associazione positiva tra una breve fase pre-ovulatoria ed il concepimento di un maschio. Per questa ragione sono stati selezionati i cicli di cui è disponibile l'informazione riguardante la durata della fase follicolare e che terminano con il concepimento di un neonato di cui è noto il sesso.

Per verificare l'ipotesi che una fase follicolare corta aumenti la probabilità di avere un maschio è possibile utilizzare il test delle probabilità esatte di Fisher. Questo test non parametrico è utile per verificare se i dati provenienti da due campioni riassunti in una tabella di contingenza 2x2 concordino con l'ipotesi nulla. L'ipotesi nulla è che le popolazioni di origine dei due campioni abbiano la stessa suddivisione dicotomica (e che le differenze riscontrate siano quindi dovute al caso) mentre l'ipotesi alternativa è che le differenze osservate nei dati campionari siano dovute alle diverse distribuzioni che generano i dati.

Le variabili utilizzate in questo test sono:

- la variabile relativa al sesso del neonato;
- la variabile riguardante la lunghezza della fase follicolare.

Considerando lo studio "Fertili" ed utilizzando il primo *marker* per la determinazione del giorno dell'ovulazione, si hanno a disposizione 408 cicli mestruali: 217 di questi sono terminati con la nascita di un maschio e 191 con la nascita di una femmina.

*Tabella 14. Test di Fisher per i cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata rispetto al BBT shift.*

Durata	<11	<12	<13	<14	<15	<16	<17	<18	<19	<20
Nati M	1	4	13	32	52	79	102	132	155	170
Nati F	4	10	20	33	56	80	99	119	136	148
p-value	0,190	0,099	0,105	0,501	0,261	0,265	0,372	0,838	1	0,905

Non si evidenzia significatività al 5% in nessuno dei casi analizzati. Se la fase follicolare dura meno di dodici giorni c'è un p-value inferiore al 10% ma in questo caso l'ipotesi che si andrebbe ad accattare è che una fase follicolare corta aumenti la probabilità di concepire una femmina, cioè il contrario di quanto ipotizzato da Weinberg.

Dal momento che la durata della fase follicolare cambia se essa è determinata sulla base del *BBT shift* oppure sulla base del *Mucus Reference Day*, il test di Fisher per i cicli dello studio "Fertili" viene effettuato con entrambi i *marker*. Si considerano quindi 411 cicli che hanno portato alla nascita di 214 maschi e 197 femmine.

*Tabella 15. Test di Fisher per i cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata rispetto al MRD.*

Durata	<11	<12	<13	<14	<15	<16	<17	<18	<19	<20
Nati M	6	14	27	47	67	91	118	142	160	173
Nati F	6	13	30	47	79	92	109	129	144	152
p-value	1	1	0,477	0,724	0,064	0,427	1	0,917	0,736	0,396

Anche in questo caso non si evidenzia significatività al 5%. Si ha un p-value inferiore al 10% nel caso in cui la fase follicolare duri meno di 15 giorni. Nuovamente però si andrebbe ad accettare l'ipotesi che una fase follicolare breve aumenti la probabilità di concepire una femmina.

Si consideri a questo punto lo studio "Billings"; si osservano le nascite di 59 maschi e 54 femmine.

*Tabella 16. Test di Fisher per i cicli dello studio "Billings".*

Durata	<11	<12	<13	<14	<15	<16	<17	<18	<19	<20
Nati M	1	4	7	14	20	28	30	34	41	47
Nati F	0	1	6	12	18	25	31	34	41	43
p-value	1	0,366	1	1	1	1	0,572	0,572	0,528	1

Per lo studio "Billings" non si ha in nessun caso una significativa relazione tra la durata della fase follicolare e la probabilità di concepire un bambino di sesso maschile.



Vengono selezionati infine i cicli appartenenti ad entrambi gli studi di cui si conosce il sesso del neonato e di cui è disponibile la durata della fase follicolare. Il campione utilizzato conta 524 nascite: 251 riguardano neonati di sesso femminile e 273 di neonati di sesso maschile.

*Tabella 17. Test di Fisher per i cicli di entrambi gli studi.*

Durata	<11	<12	<13	<14	<15	<16	<17	<18	<19	<20
Nati M	7	18	34	61	87	119	148	176	201	220
Nati F	6	14	36	59	97	117	140	163	185	195
p-value	1	0,716	0,607	0,756	0,119	0,538	0,726	0,927	1	0,451

Considerando l'insieme di cicli, questo test non parametrico porta a concludere che non c'è una significativa diversa distribuzione della durata della fase follicolare a seconda del sesso del nascituro.

Per lo studio "Fertili" il test di Fisher fa accettare l'ipotesi di una diversa distribuzione della lunghezza della fase follicolare solamente in due casi. Un caso riguarda il primo *marker* e la dicotomizzazione rispetto ai 12 giorni. L'altro caso riguarda il secondo *marker* e la dicotomizzazione rispetto ai 15 giorni. In questi casi il test di Fisher evidenzia che ad una breve fase follicolare corrisponde un aumento della probabilità di concepire una femmina e non un aumento della probabilità di concepire un maschio come invece ipotizzato da Weinberg. Per i restanti casi invece si accetta l'ipotesi nulla, vale a dire che la durata della fase follicolare ha la stessa distribuzione nelle due popolazioni.

Per i cicli del secondo studio non emergono differenze significative per una diversa distribuzione della durata della fase follicolare per l'insieme di cicli terminati con la nascita di un maschio rispetto a quelli terminati con la nascita di una femmina.

Unendo i dati appartenenti ai due diversi studi, si confermano gli esiti di non significatività e si va quindi ad accettare l'ipotesi nulla: i cicli terminati con la nascita di un maschio hanno la stessa distribuzione per la durata della fase pre-ovulatoria dei cicli terminati con la nascita di una femmina.

#### 4.1.2 Modelli univariati generalizzati

Dopo aver utilizzato un metodo non parametrico, l'ipotesi viene verificata utilizzando dei modelli univariati in cui la variabile risposta è la probabilità che nasca un maschio e la variabile esplicativa è la durata della fase follicolare espressa in giorni. Ovviamente ci si aspettano dei risultati che confermino le conclusioni dei test di Fisher. Tuttavia rispetto al metodo non parametrico in questo caso la durata della fase follicolare è espressa in giorni e pertanto è possibile valutare l'eventuale presenza di una variazione della probabilità di concepire un maschio al variare dei giorni.

Per i seguenti quattro modelli il metodo di stima utilizzato è quello della massima verosimiglianza.

Il primo modello univariato ha come variabile esplicativa la durata della fase follicolare, calcolata rispetto al *BBT shift*.

$$\text{logit}(pr(y_i) = 1) = \beta_0 + \beta_1 \text{lastlow}_i$$

La stima del parametro relativo a questa variabile è pari a -0,0079 (s.e. 0.0186) e non è statisticamente significativa. Nonostante ciò, si nota un effetto negativo della durata della fase follicolare sulle probabilità di concepire un maschio: all'aumentare della durata della fase follicolare diminuisce la probabilità di concepire un figlio maschio.

Nel secondo modello univariato è stata inserita la durata della fase follicolare calcolata rispetto al "picco del muco".

$$\text{logit}(pr(y_i) = 1) = \beta_0 + \beta_1 \text{peak}_i$$

Se la determinazione del giorno dell'ovulazione avviene con il metodo del "picco del muco" si hanno a disposizione 411 osservazioni e la stima del parametro è pari a 0,0009 (s.e. 0,0176). Si esclude quindi un qualsiasi effetto della durata della fase follicolare sul sesso del nascituro.

Per i cicli dello studio "Billings" il giorno dell'ovulazione viene determinato sulla base del "picco del muco".

$$\text{logit}(Pr(y_i) = 1) = \beta_0 + \beta_1 \text{peak}_i$$

La stima del parametro che si riferisce alla variabile esplicativa inserita è pari a -0,0018 (s.e. 0,0291). Anche in questo caso la stima non è statisticamente significativa e l'effetto riscontrato è negativo.

Unendo le osservazioni dei due studi si hanno a disposizione 524 cicli, che sono terminati con una nascita e di cui è disponibile l'informazione relativa alla durata della fase follicolare calcolata rispetto alla presunta ovulazione determinata sulla base del picco del muco.

Il modello stimato è analogo al precedente.

La stima del parametro della variabile esplicativa del modello non è statisticamente significativa.

Si può quindi concludere che la durata in giorni della fase follicolare non sembra avere effetto sulla probabilità di concepire un figlio maschio.

Anche dopo questa seconda verifica dell'ipotesi di Weinberg non si ha quindi evidenza di un effetto della durata della fase follicolare sul sesso del figlio concepito.

### 4.1.3 Modelli lineari generalizzati gerarchici

Si utilizzano dei modelli di tipo gerarchico per tenere conto della correlazione intraclassa.

La variabile risposta è la probabilità di concepire un maschio.

La classe in questo caso è il centro di ricerca cui appartiene la donna.

Le variabili esplicative sono:

- la durata della fase follicolare;
- l'età della madre;
- il centro di provenienza;
- il numero di gravidanze precedenti.

A causa dell'ipotesi formulata, la variabile esplicativa su cui si concentra l'interesse è la lunghezza della fase pre-ovulatoria, misurata rispetto al "picco del muco".

Il modello stimato è un modello binomiale con *link* logit. Le stime per i modelli sono effettuate con il metodo della *Restricted Maximum Likelihood (REML)*.

Il modello è definito come:

$$\text{logit}(\text{Pr}(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

Dove *i* indica la donna e *j* indica il centro di ricerca cui appartiene la donna.

Tabella 18. Stime per i parametri del modello.

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
intercetta	-0,676	0,884	-0,765	0,444
fase follicolare	0,00324	0,0154	0,211	0,833
età	0,0250	0,0296	0,843	0,399
gravidanze precedenti	-0,00161	0,0871	-0,018	0,985

La stima del parametro della variabile esplicativa relativa alla fase follicolare non è statisticamente significativa.

Si rimanda all'appendice per le stime di modelli relativi ai due studi considerati separatamente e alla variabile relativa alla durata della fase follicolare definita resa dicotomica.

Per il complesso di cicli a disposizione, risulta una significatività della variabile esplicativa relativa alla durata della fase follicolare resa dicotomica rispetto ai 15 giorni.

Nell'analisi dei dati dello studio "Fertili" emerge che una breve durata della fase pre-ovulatoria sembra favorire il concepimento di una femmina se si utilizza la dicotomizzazione per una durata di almeno 12 giorni individuata sulla base della temperatura basale e se si utilizza la dicotomizzazione per una durata di almeno 15 giorni determinata sulla base dei sintomi del muco cervicale. Questi risultati, già emersi grazie al

test di Fisher, non sono però confermati nel caso in cui si esprime la durata della fase follicolare in giorni.

Le analisi effettuate sull'insieme di dati dello studio "Billings" portano ad affermare che non sembra esistere una relazione tra il sesso di un neonato e la durata della fase follicolare.

L'ipotesi, formulata sulla base dei risultati ottenuti da Weinberg ed altri (1995), afferma che una breve durata della fase follicolare è positivamente associata alla nascita di un neonato di sesso maschile. I risultati emersi dalla stima dei modelli sembrano smentire tale ipotesi. Sarebbe azzardato affermare che una fase follicolare corta favorisca la nascita di una femmina, in quanto si è riscontrata significatività solo per la variabile relativa alla durata dicotomizzata rispetto ai 15 giorni e non per quella in cui la durata è espressa in giorni né per la variabile dicotomizzata rispetto ai 12 giorni.

Pertanto, dopo avere verificato l'ipotesi di Weinberg con diversi metodi, la conclusione più sensata è quella di affermare che non sembra esserci una relazione tra la durata della fase follicolare e il sesso del bambino concepito.

In questo caso tuttavia non abbiamo considerato la relazione al "netto" di altri fattori, pertanto un'ulteriore fase di analisi si concentra sull'analisi dell'effetto della durata della fase follicolare al "netto" dell'effetto del giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento.

## 4.2 Il giorno del rapporto

A questo punto l'attenzione si sposta sul secondo fattore: il giorno in cui avviene il rapporto che porta al concepimento. Come giorno di riferimento viene preso il giorno in cui, tramite uno dei *marker* definiti in precedenza, si stima avvenga l'ovulazione. Per questi modelli si tiene conto di una "finestra di fertilità" di 12 giorni, che comprende il giorno dell'ovulazione, gli otto giorni precedenti ed i tre successivi.

### 4.2.1 Le stime dirette

La cosa più semplice per effettuare una verifica della relazione tra il giorno in cui avviene il rapporto che porta al concepimento ed il sesso del neonato è eseguire una stima diretta. Questa significa selezionare i cicli, terminati con una nascita e di cui è disponibile l'informazione relativa alla durata della fase follicolare determinata sulla base del "picco del muco", nei quali si registra un unico rapporto sessuale durante la "finestra di fertilità". A questo punto, sulla base degli 84 cicli selezionati si calcolano in modo immediato i tassi di mascolinità giornalieri.

*Tabella 19. Frequenza assoluta e percentuale di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli con un solo rapporto.*

Giorno	Frequenza	Frequenza percentuale
-8	1	1,19%
-7	1	1,19%
-6	6	7,14%
-5	5	5,95%
-4	9	10,71%
-3	4	4,76%
-2	19	22,62%
-1	9	10,71%
0	13	15,48%
1	9	10,71%
2	4	4,76%
3	4	4,76%

In altre parole, dopo avere selezionato i cicli a seconda del giorno in cui è avvenuto l'unico rapporto sessuale, si calcola il tasso di mascolinità con la formula che segue:

$$t_m = \frac{n_m}{n_m + n_f}$$

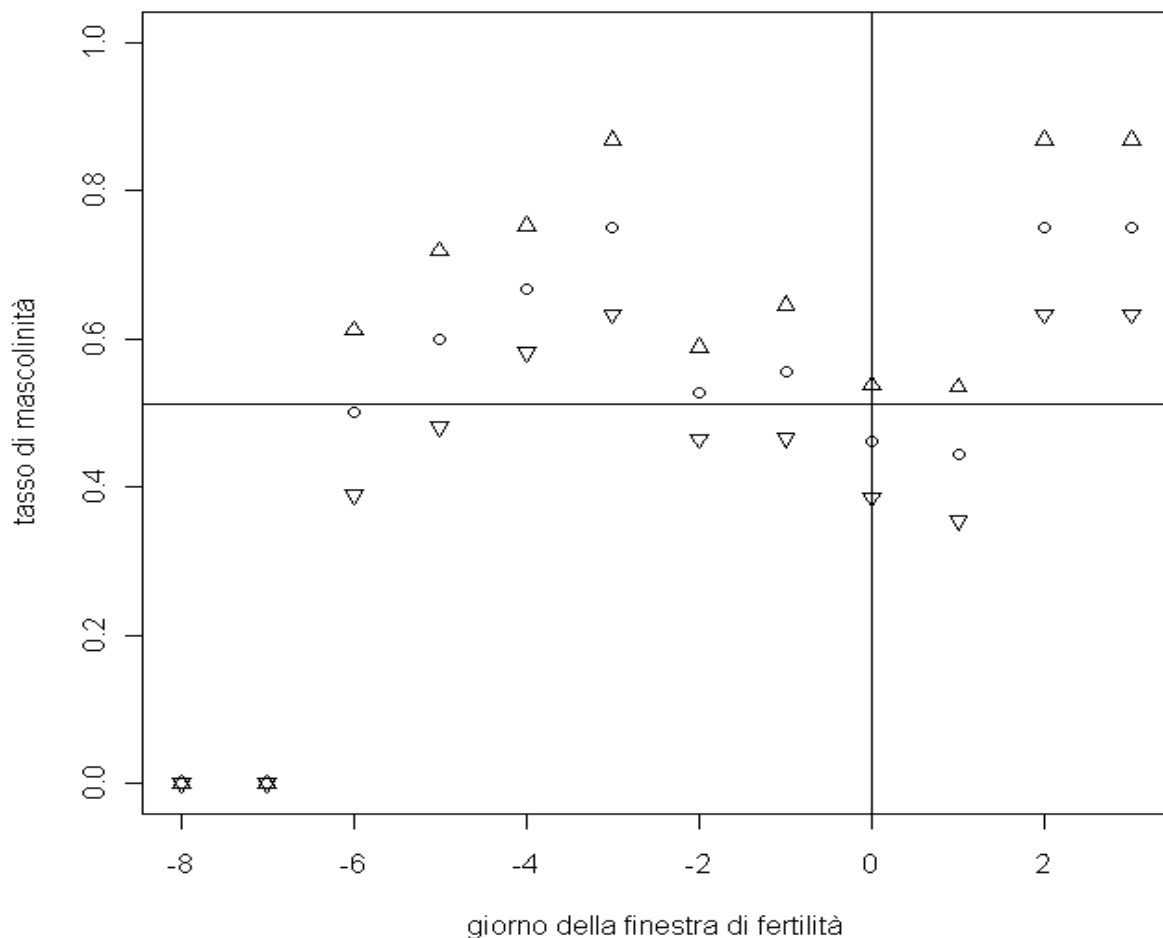
Gli estremi degli intervalli di confidenza al 95%, rappresentati nel grafico dai triangoli, sono calcolati come:

$$\left( t_m - Z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{\frac{t_m(1-t_m)}{n}}; t_m + Z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{\frac{t_m(1-t_m)}{n}} \right)$$

Si ottiene il seguente grafico da cui emerge che per il giorno dell'ovulazione e quello successivo si ha un tasso inferiore al valore di riferimento, vale a dire 105 maschi ogni 100 femmine (Livi Bacci, 1999), mentre nei restanti casi si ha un valore superiore a quello di riferimento.

Il tasso è zero nei giorni -8 e -7 poiché in entrambi i giorni si ha un solo ciclo terminato con la nascita di una femmina.

*Grafico 5. Stime dirette ed intervalli di confidenza al 95% dei cicli terminati con una nascita per giorno. Cicli con un solo rapporto.*



*Nota: la retta orizzontale è il tasso atteso (105/205)*

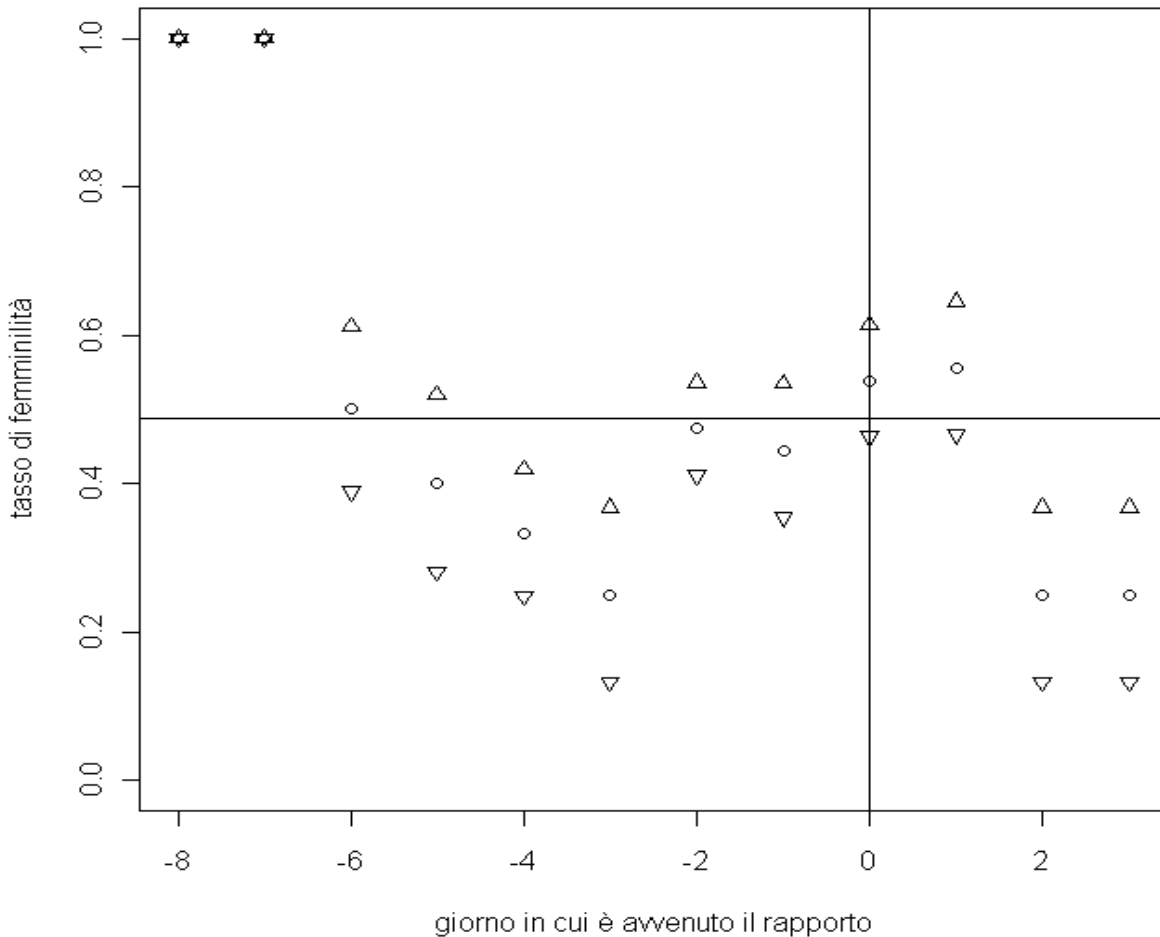
Un'operazione analoga è stata svolta per i tassi di femminilità, definiti come segue:

$$t_f = \frac{n_f}{n_m + n_f} = 1 - t_m$$

Gli intervalli di confidenza per i tassi di femminilità sono calcolati analogamente agli intervalli calcolati per i tassi di mascolinità.

Oltre che per i primi tre giorni della "finestra di fertilità" si hanno dei tassi superiori al valore atteso per il giorno dell'ovulazione e per il giorno successivo.

*Grafico 6. Stime dirette ed intervalli di confidenza al 95% dei cicli terminati con una nascita per giorno. Cicli con un solo rapporto.*



*Nota: la retta orizzontale è il tasso atteso (100/205)*



#### 4.2.2 La definizione del modello

Le stime dirette tengono conto solo dei cicli in cui avviene un solo rapporto durante la "finestra di fertilità". Questo significa che si utilizza una minima parte delle informazioni a disposizione. È necessario quindi stimare i parametri con un modello che permetta di tenere conto di tutti i cicli terminati con una nascita per i quali è stata individuata l'ovulazione con il "picco del muco" ed è disponibile l'informazione sul sesso del neonato a prescindere del numero di rapporti avvenuti durante la "finestra di fertilità". Se si utilizzano tutti i cicli a disposizione, un ciclo terminato con una nascita può avere più di un rapporto sessuale all'interno della "finestra di fertilità". Questo non permette di identificare in maniera univoca quale sia il rapporto sessuale che ha portato al concepimento.

In questa fase si compie un'analisi inferenziale Bayesiana. Il modello utilizzato infatti è un modello Bayesiano gerarchico in cui le unità di secondo livello sono i cicli e le unità di primo livello sono i giorni del ciclo mestruale appartenenti alla finestra di fertilità.

Il modello utilizzato in questa sezione è ottenuto adattando un modello proposto da Dunson e Stanford nel 2005 utilizzato per stimare le probabilità giornaliere di concepimento. Questo modello per la stima della probabilità di concepimento è caratterizzato da una buona stabilità, da una semplice interpretazione dei parametri e da una struttura che rende efficiente la stima a posteriori con un algoritmo *Monte Carlo Markov Chain*.

Utilizzando questo approccio è stato creato un modello che, per i cicli terminati con una nascita, permette di stimare la probabilità che nasca un maschio in base al giorno in cui sono avvenuti i rapporti sessuali all'interno di un arco temporale di 12 giorni. I parametri del modello utilizzato si riferiscono al giorno in cui avviene il rapporto sessuale.

La variabile risposta  $Y$  è definita come un vettore  $n$ -dimensionale contenente l'informazione relativa al sesso del nascituro. In questo vettore la  $i$ -esima componente vale 1 se è stato concepito un maschio e vale 0 altrimenti.

Si utilizza un modello Bayesiano gerarchico per la probabilità di concepire un maschio.

$$\Pr(Y_i = 1|X_i) = 1 - \prod_{j=1}^K (1 - \lambda_{i,j})^{X_{i,j}}$$
$$\lambda_{i,j} = 1 - \exp\{-\exp(u'_{i,j}\beta_{i,j})\}$$

Dove  $X$  è una matrice di 0 e 1 con dimensione  $n \times K$  contenente le informazioni relative all'assenza/presenza dei rapporti sessuali. In questa matrice per ognuna delle  $n$  donne per ciascuno dei  $K$  giorni è contenuta l'informazione relativa al rapporto sessuale. In altre parole, se la  $i$ -esima donna ha un rapporto nel  $j$ -esimo giorno allora nel posto  $i,j$  della matrice  $X$  c'è 1, se invece la donna non ha un rapporto c'è 0.

$\lambda_{i,j}$  è la probabilità specifica giornaliera di concepire un figlio maschio per la coppia  $i$  ( $i=1,\dots,n$ ) dato che c'è stato un rapporto sessuale nel giorno  $j$  ( $j=1,\dots,K$ ). Nei modelli proposti i giorni variano da 1 a  $K=12$  dove il giorno 1 corrisponde al giorno  $-8$  rispetto al giorno dell'ovulazione ed il giorno 12 corrisponde al giorno  $+3$  rispetto al giorno dell'ovulazione preso come riferimento (giorno 0).

$U_i = [u'_{i,1}, \dots, u'_{i,K}]'$  è la matrice di regressione  $K \times K$  per la  $i$ -esima donna. Nella diagonale principale ci sono degli 1 e ci sono degli 0 al di fuori di essa.

Vengono definite a questo punto la distribuzione a priori dei parametri e la funzione di verosimiglianza. Da queste si ricava la distribuzione a posteriori.

Distribuzione a priori:

Sia  $\lambda_j = \exp(\beta_j)$

$$\pi(\lambda_j) \sim \text{Gamma}(\lambda_j; a_{0j}, b_{0j})$$

dove  $\text{Gamma}(\cdot; a_0, b_0)$  indica la densità della variabile casuale Gamma con parametro di forma pari ad  $a_0$  e inverso del parametro di scala pari a  $b_0$ .

Per comodità nell'implementazione di un algoritmo *MCMC*, si introduce una variabile aggiuntiva  $Z_i = \sum_{j=1}^K Z_{i,j}$  di dimensione  $n \times 1$  che, condizionatamente a  $Y = 1$  e alla matrice  $X$ , si distribuisce come una Poisson di media  $(X_i' \mu_i)$  troncata in modo che  $Z_i > 0$ . Questo passo di *data augmentation* permette di scrivere la funzione di verosimiglianza in una forma semplice:

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^K (\lambda_j^{Z_i}) \exp(-\lambda_j)$$

Distribuzione a posteriori:

$$\begin{aligned} \pi(\lambda_j | a_{0j}, b_{0j}, \lambda_{(-\lambda_j)}, \text{dati}) &= \lambda_j^{a_{0j}-1} \exp(-\lambda_j b_{0j}) \prod_{i=1}^n (\lambda_j^{Z_i} \exp(-\lambda_j)) \\ &\propto \lambda_j^{a_{0j} + \sum_{i=1}^n Z_i - 1} \exp(-\lambda_j b_{0j}) \\ &\propto \text{Gamma}(\lambda_j; a_{0j} + \sum_{i=1}^n Z_i, b_{0j}) \end{aligned}$$

### 4.2.3 L'algoritmo utilizzato

L'algoritmo utilizzato per le stime è un adattamento dell'algoritmo utilizzato da Dunson e Stanford (2005).

I passi dell'algoritmo *MCMC* sono:

#### Step 1.

Si campiona dalla distribuzione *full conditional* di  $Z_i$ . Ponendo  $Z_i = 0$  se  $Y_i = 0$ .

Altrimenti se  $Y_i > 0$ , si campiona sequenzialmente dalla Poisson:

$\pi(Z_i | Y_i = 1, X_i) = \text{Poisson}(X_i' \mu_i)$  troncata in modo che  $Z_i > 0$ .

Dove  $\mu_i = \exp(u'_{i,j} \beta_i)$  con  $\mu_i = (\mu_{i,1}; \dots; \mu_{i,K})'$

e poi dalla multinomiale:

$$\pi(Z_{i,1}, \dots, Z_{i,K} | Z_i, Y_i, X_i) = \text{Multinomiale}(Z_i; \frac{X_{i,1} \mu_{i,1}}{X_i \mu_i}, \dots, \frac{X_{i,K} \mu_{i,K}}{X_i \mu_i})$$

#### Step 2.

Si campionano gli elementi di  $\lambda$  dalla loro *full conditional* coniugata:

$$\pi(\lambda_j | a_{0j}, b_{0j}, \lambda_{(-\lambda_j)}, \text{dati}) = \text{Gamma}(\lambda_j; a_{0j} + \sum_{i,j: X_{i,j}=1} Z_{i,j}, b_{0j})$$

Le stime sono ottenute sulla base di 30000 iterazioni con un *burn in* delle prime 5000.

.

#### 4.2.4 Le stime ottenute

Si stimano in questa parte i 12 parametri giornalieri tenendo conto di tutti i 523 cicli a disposizione. Vengono concepiti 272 maschi e 251 femmine.

Nel giorno dell'ovulazione si osserva la percentuale più alta di coppie che ha un rapporto sessuale; si osservano delle frequenze alte anche nei due giorni precedenti al giorno dell'ovulazione.

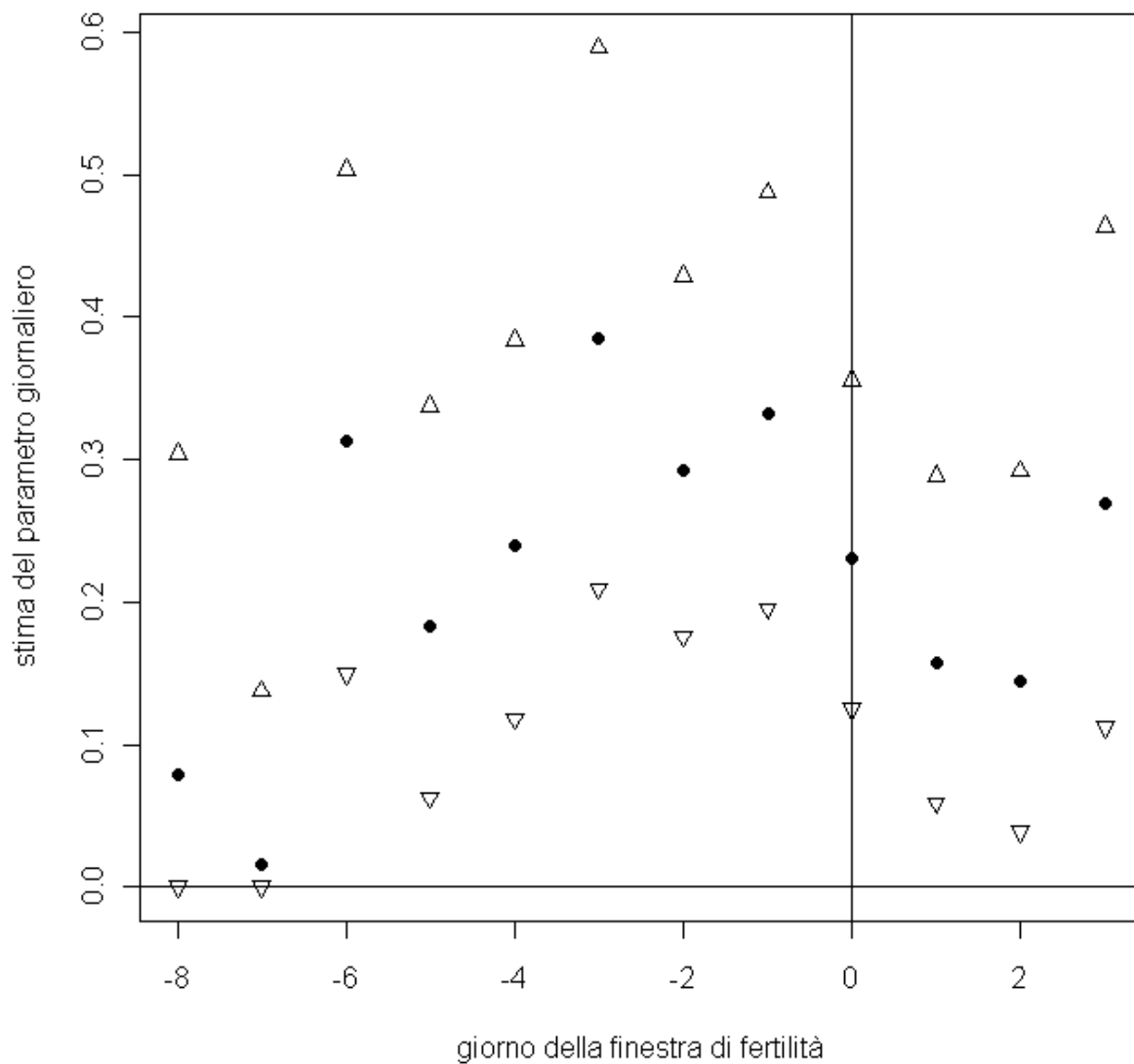
*Tabella 20. Frequenza assoluta e percentuale di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno.*

Giorno	Frequenza	Frequenza percentuale
-8	115	21,99%
-7	95	18,16%
-6	136	26,00%
-5	143	27,34%
-4	163	31,17%
-3	129	24,67%
-2	179	34,23%
-1	164	31,36%
0	216	41,30%
1	140	26,77%
2	110	21,03%
3	105	20,08%

Per le stime rappresentate nel grafico 7 si hanno dei valori alti nel giorno -6 e nei tre giorni precedenti l'ovulazione.

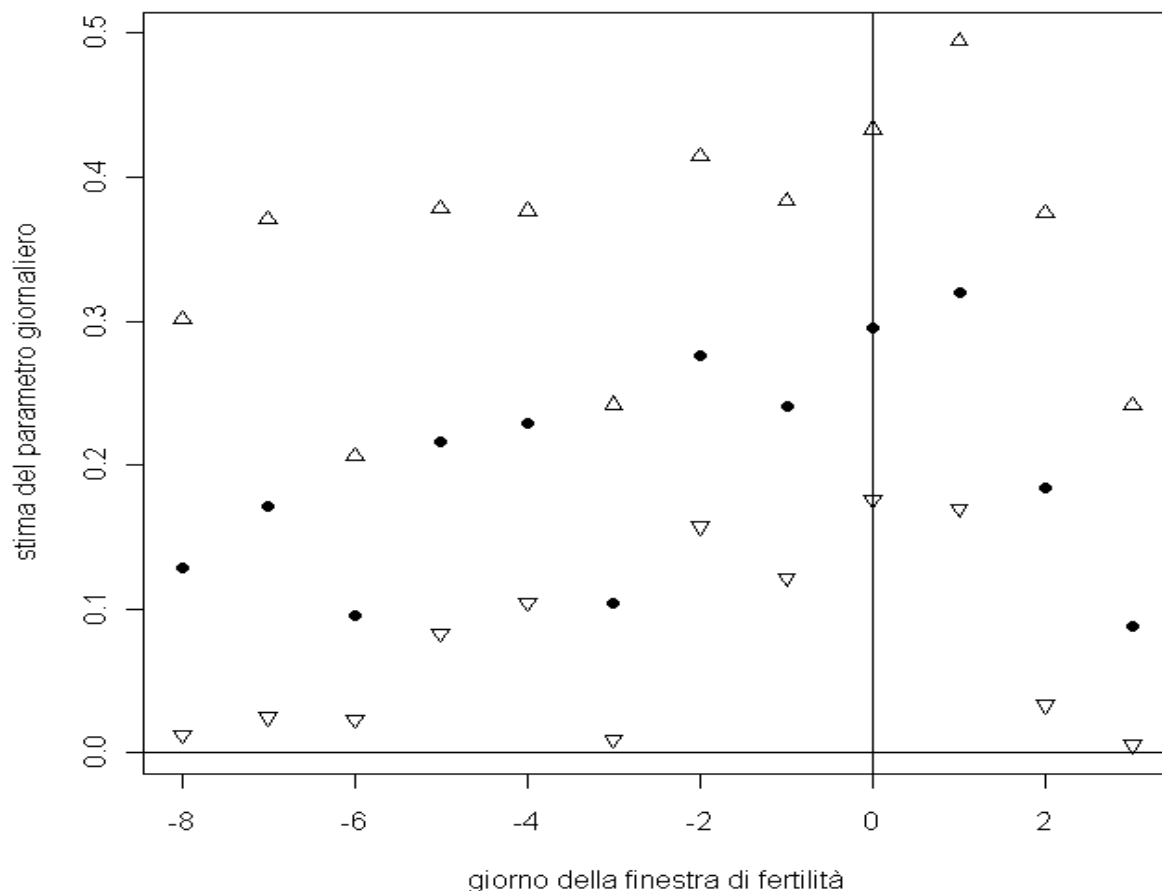
Gli estremi degli intervalli di credibilità, rappresentati nel grafico dai triangoli, sono i quantili di ordine 0,025 e di ordine 0,975 delle distribuzioni a posteriori stimate.

*Grafico 7. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio.*



Tra le stime per i 12 parametri del modello per la probabilità di concepire un maschio e le stime per i 12 parametri del modello per la probabilità di concepire una femmina non si notano differenze rilevanti. È bene sottolineare però che nei giorni in cui il parametro nel primo modello ha una stima maggiore, ad esempio per i giorni -3 e -6, il corrispondente parametro nel secondo modello ha una stima minore. Si osserva inoltre che nel giorno dell'ovulazione ed in quello successivo le stime dei parametri per il modello relativo alla probabilità di concepire una femmina sono alte mentre nel modello per la probabilità di concepire un maschio sono basse.

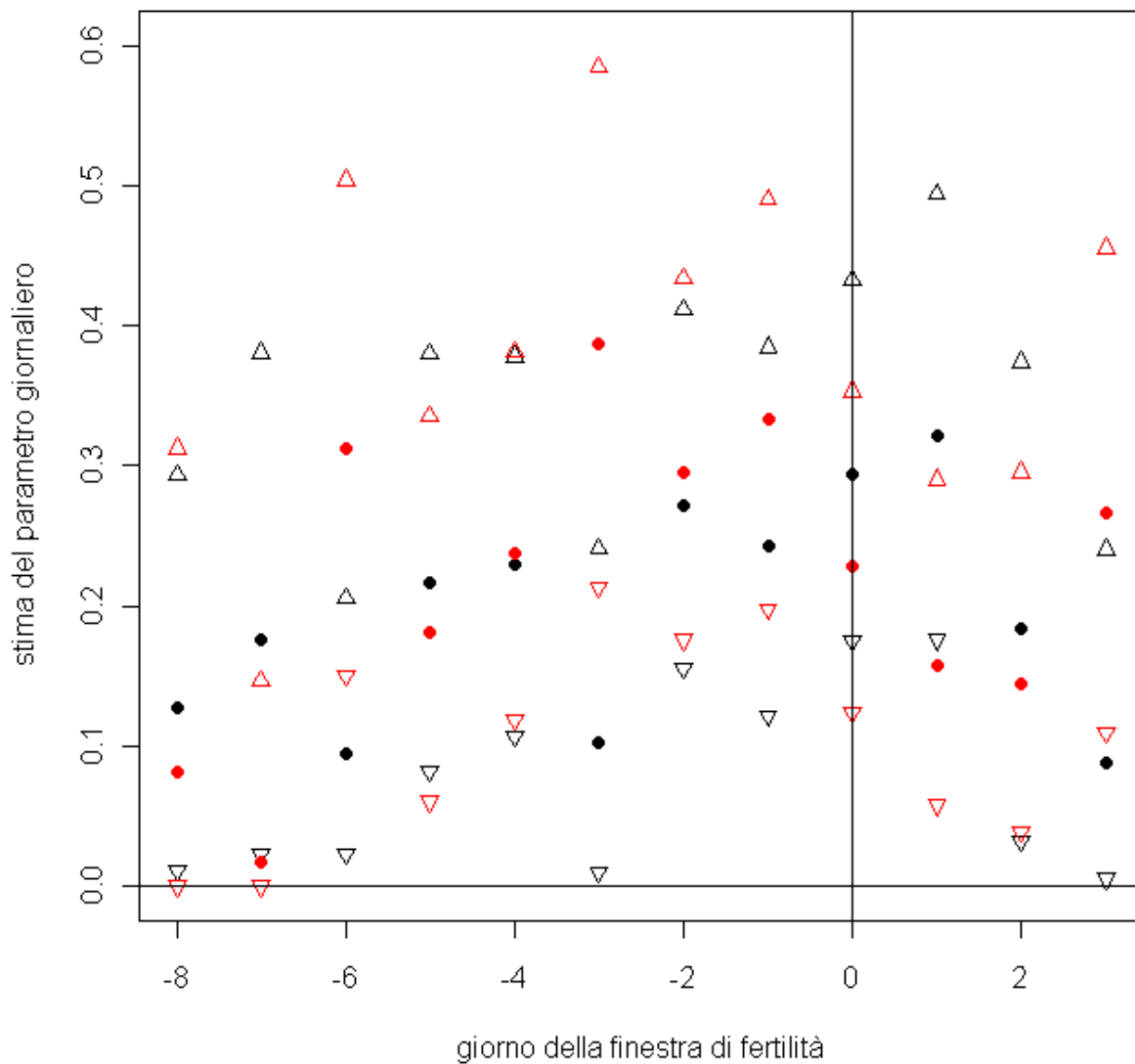
*Grafico 8. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina.*



Le stime ottenute con questo modello sono più basse rispetto alle stime dirette. Questo è dovuto al fatto che le stime dirette tengono conto solo dei cicli con un unico rapporto e pertanto la nascita di un maschio oppure di una femmina è dovuta certamente a quel rapporto. Per le stime ottenute con questo modello non tutti i rapporti sessuali portano ad una nascita.

Dal seguente grafico si coglie come gli intervalli di credibilità delle stime dei 12 parametri giornalieri si sovrappongono in tutti e 12 i giorni della "finestra di fertilità". Pertanto in nessuno dei giorni della "finestra di fertilità" sembra essere significativamente più probabile concepire un figlio maschio. Tuttavia si evidenzia come per il giorno -3 la probabilità di concepire un maschio sembra essere maggiore della probabilità di concepire una femmina. Tale differenza è significativa ad un livello del 10%.

*Grafico 9. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio (in rosso) e dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina (in nero).*





Per i cicli dello studio "Billings" la stima per il parametro relativo al giorno -3 ha un valore significativamente più alto per il modello relativo alla probabilità di concepire un maschio mentre la stima del parametro relativo al giorno -2 un valore significativamente più alto per il modello relativo alla probabilità di concepire una femmina.

Per i cicli dello studio "Fertili" se si utilizza il "picco del muco" per stimare il giorno in cui avviene l'ovulazione non si ottengono delle stime statisticamente significative in nessuno dei 12 giorni della "finestra di fertilità".

Effettuando le stime utilizzando il *BBT shift* come *marker*, si ottiene che nel giorno -3 è significativamente più probabile concepire una femmina mentre nel giorno -2 è significativamente più probabile concepire un maschio. Questo risultato, in contrasto con i risultati precedenti, è accettabile poiché vi è una rilevante differenza nell'identificazione dell'ovulazione a seconda del *marker* utilizzato.

In generale i risultati ottenuti sembrano contrastare con le aspettative logiche, visto che si hanno delle stime più alte per i parametri relativi ai giorni in cui è più alta la probabilità di concepimento sia del modello per la probabilità di concepire un maschio che del modello per la probabilità di concepire una femmina.

Per verificare che l'algoritmo stimi effettivamente quanto previsto dal modello è stato verificato che le stime ottenute adattando il modello, definito alla sezione 4.2.2, ai soli cicli terminati con una nascita in cui avviene solo un rapporto durante la "finestra di fertilità" siano simili a quanto ottenuto per le stime dirette riportate nella sezione 4.2.1. Questa verifica, riportata in appendice, conferma che l'algoritmo stima correttamente i parametri nei casi in cui è possibile individuare il giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento. Nel caso in cui ci siano più rapporti durante la "finestra di fertilità" il modello non sembra funzionare altrettanto bene. I risultati ottenuti portano perciò a ritenere che ci sia qualche problema nella definizione stessa del modello.

Una possibilità è legata al fatto che nei giorni centrali del ciclo, in cui le probabilità di concepire un maschio o una femmina sono entrambe elevate, è più probabile avere un concepimento a prescindere dal sesso del nascituro. In altre parole, avere un rapporto sessuale in un giorno vicino all'ovulazione potrebbe non influenzare direttamente la probabilità di concepire un maschio ma influenzare la probabilità di concepire un neonato di qualsiasi sesso. Se ciò avvenisse, impedirebbe di valutare l'eventuale legame tra sesso e giorno in cui avviene il rapporto che porta al concepimento.

Per questa incapacità del modello di distinguere la probabilità di concepimento dalla probabilità di concepire un maschio, nella sezione 4.4 viene definito un modello che stima la probabilità di concepire un maschio in un determinato giorno condizionatamente al fatto che il concepimento sia avvenuto in quel giorno.

### 4.3 I due fattori considerati congiuntamente

Uno dei difetti degli studi presentati nel secondo capitolo è quello di considerare separatamente i possibili fattori che potrebbero influenzare la probabilità di concepire un maschio. Per non commettere lo stesso errore, i due fattori, che finora sono stati analizzati separatamente, vengono considerati congiuntamente.

#### 4.3.1 La definizione del modello

Le analisi condotte nella prima sezione del capitolo hanno mostrato che non sembra emergere un effetto significativo della durata della fase follicolare sulla probabilità di concepire un maschio. Tuttavia nelle precedenti fasi di analisi non si è tenuto conto dell'effetto del giorno in cui sono avvenuti i rapporti sessuali che avrebbero potuto portare al concepimento.

Nella sezione precedente è emerso che nel giorno -3 sembra essere maggiore la probabilità di concepire un maschio. Per questa analisi però non si è considerata l'influenza della durata della fase follicolare.

Per questa ragione viene stimato un modello Bayesiano gerarchico avente le stesse caratteristiche del modello definito nella sezione precedente ma che permette di inserire ulteriori variabili esplicative.

I parametri del modello utilizzato quindi in parte si riferiscono ai giorni della "finestra di fertilità" ed in parte ad altre covariate relative alla durata della fase follicolare.

Pertanto il modello per la probabilità di concepire un maschio diviene:

$$\Pr(Y_i = 1|X_i) = 1 - \prod_{j=1}^K (1 - \lambda_{i,j})^{X_{i,j}}$$
$$\lambda_{i,j} = 1 - \exp\{-\exp(u'_{i,j}\beta_{i,j})\}$$

Dove  $Y$  è il vettore  $n$ -dimensionale contenente l'informazione relativa al sesso del neonato.  $X$  è la matrice di 0 e 1 di dimensione  $n \times K$  contenente le informazioni relative all'assenza/presenza dei rapporti sessuali.

$u_i$  è una matrice di regressione per l' $i$ -esima donna con dimensione  $K \times q$  dove  $q$  è il numero di parametri.  $u_i = [I(j = 1), \dots, I(j = K), I(l > 13), I(l > 16), I(l > 19)]'$  dove  $l$  esprime la lunghezza della fase follicolare. Le ultime tre colonne indicano variabili indicatrici della durata della fase follicolare. Se l' $i$ -esima donna fa registrare una fase follicolare della durata di 20 giorni allora nel posto  $i, q$  della matrice  $U$  ci sarà 1.

$\beta = (\beta'_1; \beta'_2)'$  con  $\lambda_j = \exp(\beta_j)$  è il vettore dei parametri relativi alle covariate giornaliere e  $\gamma_h = \exp(\beta_h)$  è il vettore dei parametri relativi alle covariate per la lunghezza della fase follicolare.

Si definiscono quindi la distribuzione a priori dei parametri e la funzione di verosimiglianza. Da queste si ottiene la distribuzione a posteriori dei parametri.

Distribuzioni a priori:

$$\begin{aligned}\pi(\lambda_j) &\sim \text{Gamma}(\lambda_j; a_{0j}, b_{0j}) \\ \pi(\gamma_h) &= \text{Gamma}(\gamma_h; a_{0h}, b_{0h})\end{aligned}$$

Per comodità nell'implementazione di un algoritmo *MCMC*, si introduce una variabile aggiuntiva  $Z_i = \sum_{j=1}^K Z_{i,j}$  di dimensione  $n \times 1$  che, condizionatamente a  $Y = 1$  e alla matrice  $X$ , si distribuisce come una Poisson di media  $(X'_i \mu_i)$  troncata in modo che  $Z_i > 0$ . Questo passo di *data augmentation* permette di scrivere la funzione di verosimiglianza in una forma semplice:

$$L(\lambda, \gamma) = \prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{j=1}^K \left( (\lambda_j \cdot \prod_{h=1}^3 \gamma_h)^{Z_i} \exp(-\lambda_j \prod_{h=1}^3 \gamma_h) \right) \right\}$$

Distribuzioni a posteriori:

$$\begin{aligned}\pi(\lambda_j | a_{0j}, b_{0j}, \lambda_{l \neq j}, \gamma, \text{dati}) \\ &= \lambda_j^{a_{0j}-1} \exp(-\lambda_j b_{0j}) \prod_{i=1}^n \left\{ (\lambda_j \prod_{h=1}^3 \gamma_h)^{Z_i} \exp(-\lambda_j \prod_{h=1}^3 \gamma_h) \right\} \\ &\propto \lambda_j^{a_{0j} + \sum_{i=1}^n Z_i - 1} \exp\left\{-\lambda_j \left(b_{0j} + \sum_{i=1}^n \prod_{h=1}^3 \gamma_h\right)\right\} \\ &\propto \text{Gamma}(\lambda_j; a_{0j} + \sum_{i=1}^n Z_i, b_{0j} + \sum_{i=1}^n \prod_{h=1}^3 \gamma_h) \\ \pi(\gamma_h | a_{0h}, b_{0h}, \lambda, \gamma_{l \neq h}, \text{dati}) &= \text{Gamma}(\gamma_h; \tilde{a}_h, \tilde{b}_h)\end{aligned}$$

Dove:

$$\begin{aligned}\tilde{a}_h &= a_{0h} + \sum_{i,j: X_{i,j}=1} I_{(h)} Z_{i,j} \\ \tilde{b}_h &= b_{0h} + \sum_{i,j: X_{i,j}=1} I_{(h)} \lambda_j \prod_{l:l \neq h} \gamma_l\end{aligned}$$

### 4.3.2 L'algoritmo utilizzato

L'algoritmo utilizzato segue la stessa logica dell'algoritmo definito nella sezione precedente prevedendo però un ulteriore passo per il campionamento da una variabile casuale Gamma dei parametri relativi alla durata della fase follicolare.

I passi dell'algoritmo sono:

#### Step 1.

Si campiona dalla distribuzione *full conditional* di  $Z_i$  ponendo  $Z_i = 0$  se  $Y_i = 0$ .

Altrimenti, campionando sequenzialmente dalla Poisson:

$$\pi(Z_i | Y_i = 1, X_i) = \text{Poisson}(X_i' \mu_i) \text{ troncata in modo che } Z_i > 0$$

Dove  $\mu_i = \exp(u'_{i,j} \beta_i)$  con  $\mu_i = (\mu_{i,1}; \dots; \mu_{i,K})'$

E poi campionando dalla multinomiale:

$$\pi(Z_{i,1}, \dots, Z_{i,K} | Z_i, Y_i, X_i) = \text{Multinomiale}(Z_i; \frac{X_{i,1} \mu_{i,1}}{X_i \mu_i}, \dots, \frac{X_{i,K} \mu_{i,K}}{X_i \mu_i})$$

#### Step 2.

Si campionano gli elementi di  $\lambda$  dalla loro *full conditional* coniugata:

$$\pi(\lambda_j | a_{0j}, b_{0j}, \lambda_{l \neq j}, \gamma, \text{dati}) = \text{Gamma}(\lambda_j; a_{0j} + \sum_{i,j: X_{i,j}=1} Z_{i,j}, b_{0j} + \sum_{i,j: X_{i,j}=1} \prod_{h=1}^3 \gamma_h)$$

#### Step 3

Si campionano gli elementi di  $\lambda$  dalla loro *full conditional* coniugata:

$$\pi(\gamma_h | a_{0h}, b_{0h}, \lambda, \gamma_{l \neq h}, \text{dati}) = \text{Gamma}(\gamma_h; \tilde{a}_h, \tilde{b}_h)$$

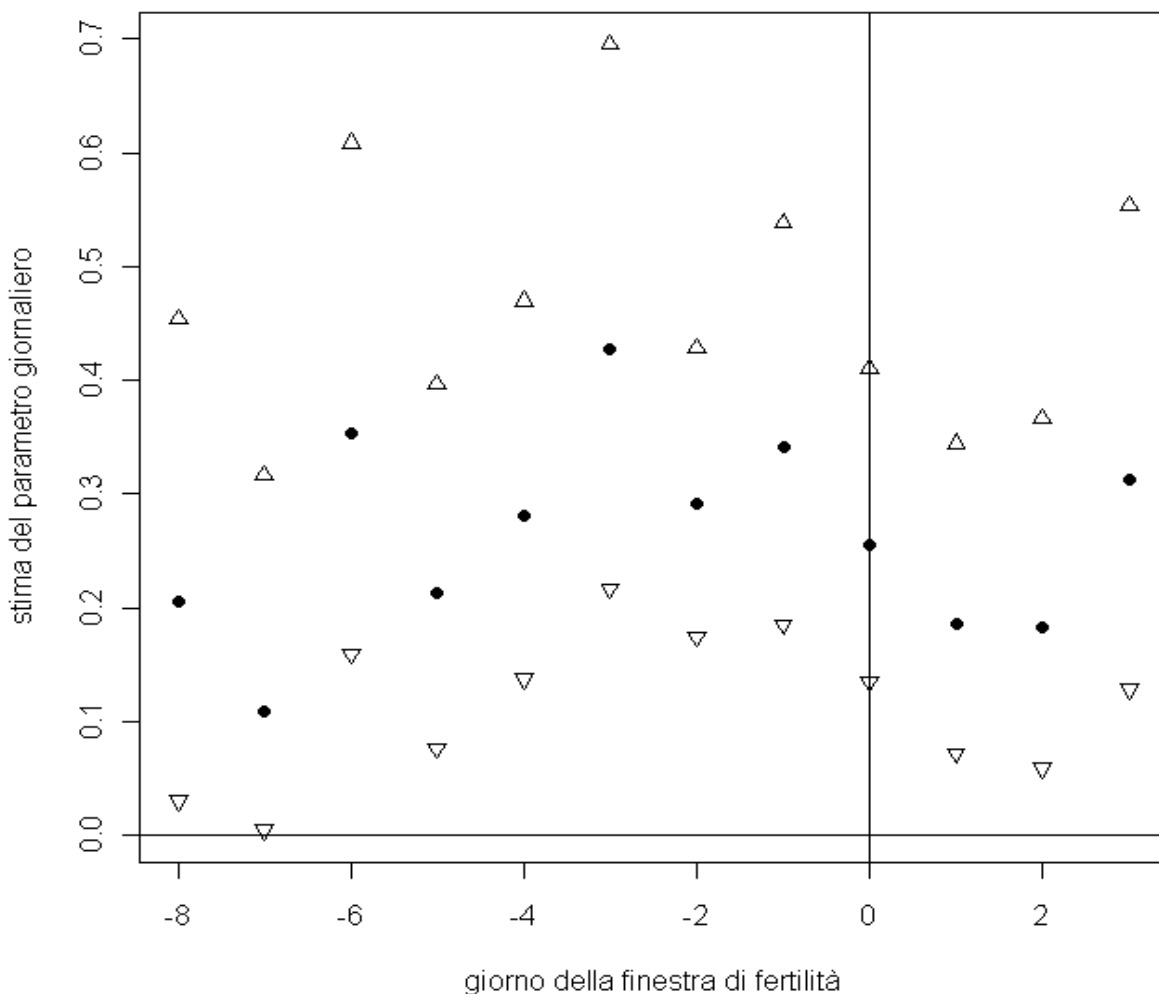
Le stime sono effettuate con un algoritmo MCMC con 30000 iterazioni ed un *burn-in* di 5000.

### 4.3.3 Le stime ottenute

Le stime dei parametri giornalieri, tenendo conto dell'effetto della durata della fase follicolare, non presentano grosse differenze rispetto alle stime ottenute con il modello Bayesiano gerarchico stimato nella precedente sezione.

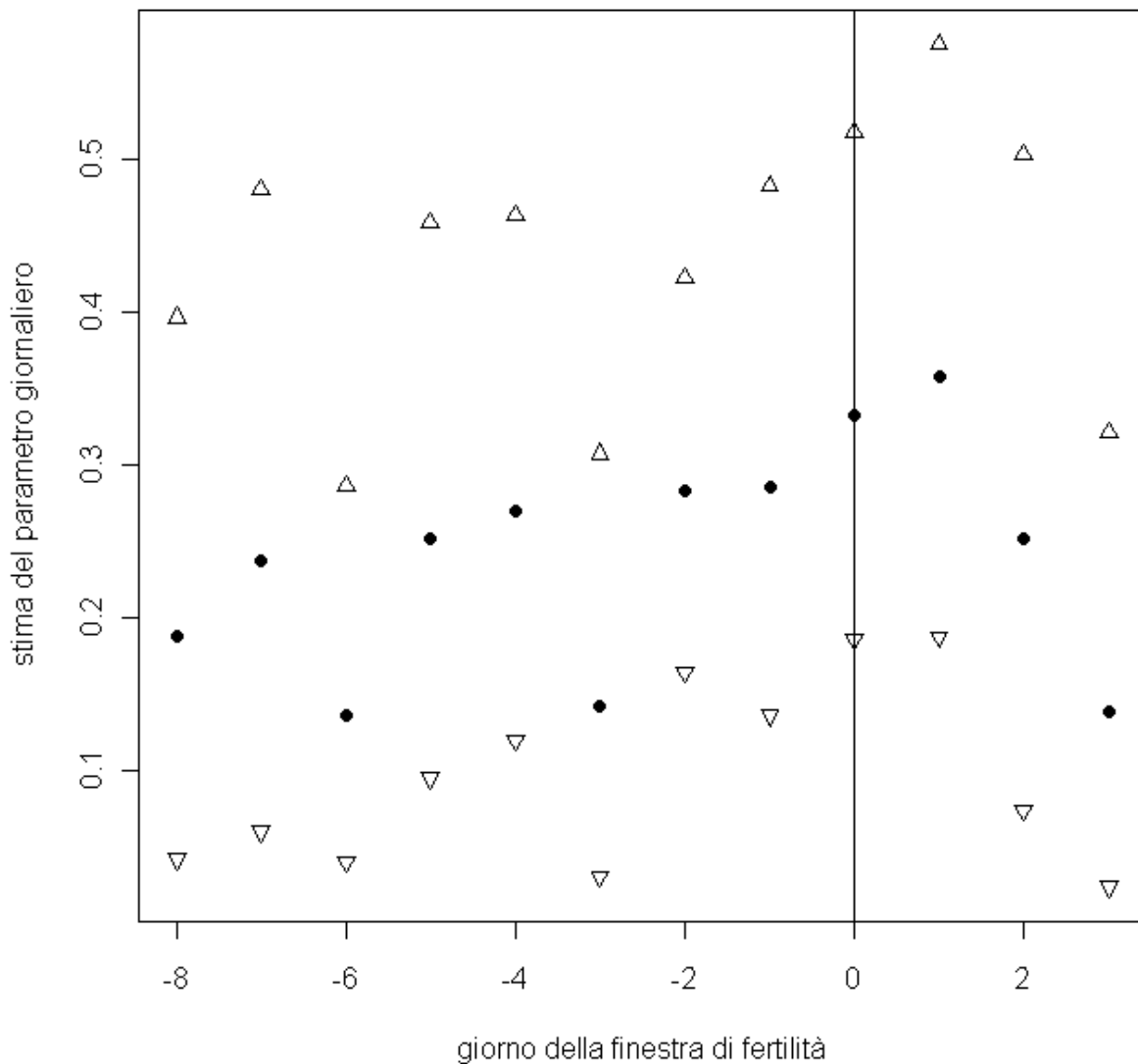
Sembra quindi confermato che, anche tenendo conto della durata della fase follicolare, nel giorno -3 sembra esserci un aumento della probabilità che venga concepito un maschio.

*Grafico 10. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio, tenendo conto della durata della fase follicolare.*



*Nota: Gli estremi degli intervalli di credibilità, rappresentati nel grafico dai triangoli, sono i quantili di ordine 0,025 e di ordine 0,975 delle distribuzioni a posteriori stimate.*

*Grafico 11. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina, tenendo conto della durata della fase follicolare.*



*Nota: gli estremi degli intervalli di credibilità, rappresentati nel grafico dai triangoli, sono i quantili di ordine 0,025 e di ordine 0,975 delle distribuzioni a posteriori stimate.*

Le stime dei parametri per questo modello effettuate considerando separatamente i due studi confermano i risultati ottenuti con il modello definito nella precedente sezione.

L'effetto della durata della fase follicolare non modifica quindi le probabilità di concepire un maschio al variare del giorno in cui avviene il concepimento.

Tuttavia, poiché non è possibile identificare il giorno in cui avviene il rapporto che determina il concepimento, questo modello non riesce a distinguere la probabilità di

concepimento dalla probabilità di concepire un maschio. Infatti le stime dei parametri giornalieri sono più alte in quei giorni in cui è più alta la probabilità di concepimento.

La stima dei parametri relativi alla durata della fase follicolare potrebbe essere influenzata da questo stesso problema.

Fatta questa premessa, dall'analisi compiuta risulta che tutti e tre gli intervalli di credibilità si sovrappongono. È possibile quindi concludere che non sembra esserci un legame tra la durata della fase follicolare e il sesso di un neonato, tenendo conto dell'effetto del giorno in cui avviene un rapporto sessuale. Pertanto l'analisi condotta in questa sezione sembra non confermare i risultati ottenuti da Weinberg ed altri (1995).

*Tabella 21. Stima ed intervalli di credibilità al 95% per i parametri relativi alla lunghezza della fase follicolare, tenendo conto del giorno del rapporto.*

Probabilità di concepire un maschio			parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	media	Estremo superiore		Estremo inferiore	media	Estremo superiore
0,583	0,848	1,193	$\gamma_1$	0,565	0,834	1,194
0,784	1,173	1,681	$\gamma_2$	0,570	0,883	1,293
0,468	0,752	1,139	$\gamma_3$	0,768	1,241	1,909

*Nota: gli estremi degli intervalli di credibilità sono i quantili di ordine 0,025 e di ordine 0,975 delle distribuzioni a posteriori stimate.*

Le stime effettuate separatamente per i due studi sono riportate in appendice. In nessuno degli insiemi di dati analizzati si riscontra un significativo effetto della durata della fase follicolare sulla probabilità di concepire un maschio al "netto" dell'effetto del giorno in cui avviene il rapporto sessuale.

## 4.4 Un modello alternativo

### 4.4.1 La definizione del modello

Il difetto dei modelli precedenti è che la stima della probabilità di concepire un maschio potrebbe essere influenzata dalla probabilità di concepimento. Per questo motivo la probabilità che nasca un figlio maschio infatti è più alta in quei giorni in cui è più alta la probabilità di concepimento. Lo stesso accade per i modelli relativi alla probabilità di concepire una femmina.

L'ipotesi da verificare riguarda invece le probabilità di concepire un maschio al variare del giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale che ha portato al concepimento. Pertanto si deve studiare la probabilità di concepire un figlio maschio al variare del giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale condizionandosi al fatto che il rapporto sessuale che determina il concepimento sia avvenuto quel giorno.

In questo paragrafo si tenta di definire un modello che distingua la probabilità di concepimento dalla probabilità di concepire un figlio maschio.

La quantità cui si è interessati è la probabilità per la  $i$ -esima coppia di concepire un maschio condizionatamente al fatto che ci sia stato il concepimento.

Definite  $Z_i$  come variabile aleatoria dicotomica che vale 1 se nasce un maschio e  $Y_i$  come variabile aleatoria che vale 1 se è avvenuto un concepimento e vale 0 altrimenti, tale quantità si può scrivere come:

$$\begin{aligned}\theta_i &= \Pr(Z_i = 1, Y_i = 1) + \Pr(Z_i = 1, Y_i = 0) = \Pr(Z_i = 1, Y_i = 1) = \\ &= \Pr(Z_i = 1 | Y_i = 1) \Pr(Y_i = 1)\end{aligned}$$

Fatta l'assunzione che gli eventi relativi ai concepimenti nei  $K$  giorni siano disgiunti, si può scrivere:

$$\begin{aligned}\theta_i &= \Pr(Z_i = 1 | Y_i = 1) \Pr(Y_i = 1) = \\ &= \sum_{j=1}^K \Pr(Z_{i,j} = 1 | Y_{i,j} = 1) \Pr(Y_{i,j} = 1)\end{aligned}$$

Si definisce quindi:

$$\theta_i = \sum_{j=1}^K \beta_j \frac{x_{i,j} p_j}{\sum_{l=1}^K x_{i,l} p_l}$$

Dove i  $\beta_j$  sono i parametri relativi alla probabilità di concepire un maschio dato che è avvenuto il concepimento nel  $j$ -esimo giorno.



$p_j$  è la probabilità di avere un concepimento nel  $j$ -esimo giorno dato che c'è stato un rapporto nel  $j$ -esimo giorno.

$X$  è una matrice di 0 e di 1 con dimensione  $n \times K$ .  $x_{i,j}$  vale 1 se la  $i$ -esima coppia ha avuto un rapporto sessuale nel  $k$ -esimo giorno.

Pertanto se avvengono rapporti solamente nel giorno -8 la probabilità di concepire un maschio nel giorno -8 dato che il concepimento è avvenuto nel giorno -8 è pari a  $\beta_1$ .

$$\beta_1 \frac{p_1}{\sum_{l=1}^K x_{i,l} p_l} = \beta_1 \frac{p_1}{p_1} = \beta_1$$

Se avvengono rapporti sia nel giorno -8 sia nel giorno -7, la probabilità di concepire un maschio nel giorno -8 dato che il concepimento è avvenuto nel giorno -8 è pari a:

$$\beta_1 \frac{p_1}{\sum_{l=1}^K x_{i,l} p_l} = \beta_1 \frac{p_1}{p_1 + p_2}$$

Ponendoci in un contesto frequentista, si assume che il processo che porta al concepimento di un maschio sia di tipo Bernoulliano e si calcola la funzione di verosimiglianza come:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \theta_i^{z_i} (1 - \theta_i)^{1-z_i}$$

Sostituendo possiamo scrivere la funzione di verosimiglianza come:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \theta_i^{z_i} (1 - \theta_i)^{1-z_i} = \prod_{i=1}^n \left( \sum_{j=1}^K \beta_j \frac{x_{i,j} p_j}{\sum_{j=1}^K x_{i,j} p_j} \right)^{z_i} \left( 1 - \sum_{j=1}^K \beta_j \frac{x_{i,j} p_j}{\sum_{j=1}^K x_{i,j} p_j} \right)^{1-z_i}$$

A questo punto sarebbe opportuno massimizzare la funzione in modo da ottenere le stime sia per le dodici componenti del vettore  $p$  che per le dodici componenti del vettore  $\beta$ .

La probabilità di concepimento non costituisce l'argomento della tesi. Per questo motivo finora non sono stati creati dei modelli statistici allo scopo di fare previsioni sulla probabilità di concepimento. Inoltre si ritiene che la probabilità di concepimento non dovrebbe influenzare la probabilità che sia concepito un maschio poiché non ci si aspetta che ci sia interazione tra l'evento "concepimento" e l'evento "concepimento di un maschio". Si deve anche specificare che la decisione di andare a stimare delle probabilità di concepimento andrebbe a cambiare sostanzialmente il complesso di cicli utilizzato per le analisi in quanto si dovrebbero considerare tutti i cicli e non solo quelli terminati con una nascita. Per questi motivi si utilizza una procedura *plug-in* in cui vengono inserite le stime per i  $p_j$  ottenute in precedenti studi. A tale scopo i parametri  $p_j$  vengono assunti come costanti pari al valore della stima ottenuta nello studio di Colombo e Masarotto (2000) per i cicli dello studio "Fertili". Si stimano quindi con il metodo della "Massima Verosimiglianza" solamente i 12 parametri  $\beta_j$ .

*Tabella 22. Stime della probabilità di concepimento al variare del giorno in cui è avvenuto il rapporto. Stime ottenute dallo studio di Colombo e Masarotto (2000).*

Giorno	Stima <i>BBT shift</i>	Stima <i>MRD</i>
-8	0,003	0,003
-7	0,014	0,000
-6	0,027	0,045
-5	0,068	0,078
-4	0,176	0,181
-3	0,237	0,114
-2	0,255	0,203
-1	0,212	0,177
0	0,103	0,135
1	0,008	0,067
2	0,035	0,020
3	0,000	0,005

#### 4.4.2 Le stime ottenute

Si utilizza in un primo momento l'usuale "finestra di fertilità" che comprende il giorno dell'ovulazione, gli otto giorni precedenti e i tre successivi. Si dispone di 523 cicli sulla base dei quali è possibile effettuare la stima dei parametri del modello. Le frequenze dei rapporti sessuali per giorno sono state presentate nella tabella 19.

I parametri sono stimati con il metodo della Massima Verosimiglianza. Per nessuna delle 12 coppie di parametri giornalieri si osserva una differenza significativa per la probabilità di concepire un maschio rispetto alla probabilità di concepire una femmina.

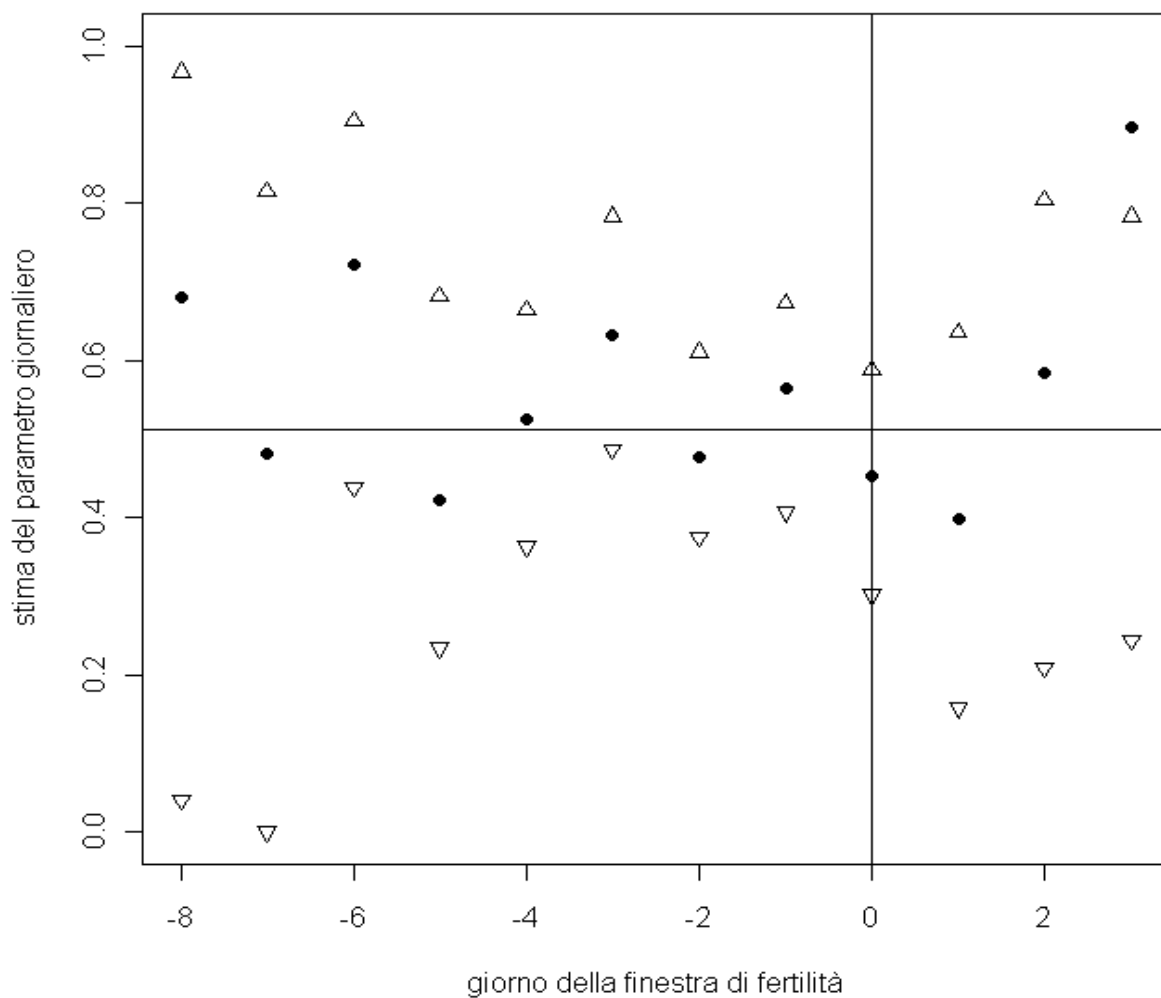
Gli intervalli di confidenza approssimati sono ottenuti con il metodo della log-verosimiglianza.

*Tabella 23. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio e del modello per la probabilità di concepire una femmina.*

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Media	Estremo superiore		Estremo inferiore	media	Estremo superiore
0,041	0,681	0,966	$\beta_1$	0,022	0,907	0,987
0	0,480	0,814	$\beta_2$	0	0,990	0,998
0,439	0,721	0,905	$\beta_3$	0,162	0,217	0,985
0,234	0,423	0,681	$\beta_4$	0,291	0,538	0,723
0,363	0,525	0,663	$\beta_5$	0,384	0,500	0,690
0,486	0,632	0,783	$\beta_6$	0,322	0,359	0,912
0,374	0,477	0,611	$\beta_7$	0,393	0,517	0,626
0,407	0,565	0,672	$\beta_8$	0,388	0,450	0,726
0,302	0,453	0,587	$\beta_9$	0,311	0,548	0,631
0,157	0,397	0,635	$\beta_{10}$	0,079	0,684	0,760
0,209	0,584	0,804	$\beta_{11}$	0,212	0,583	0,793
0,244	0,896	0,783	$\beta_{12}$	0,184	0,384	0,912

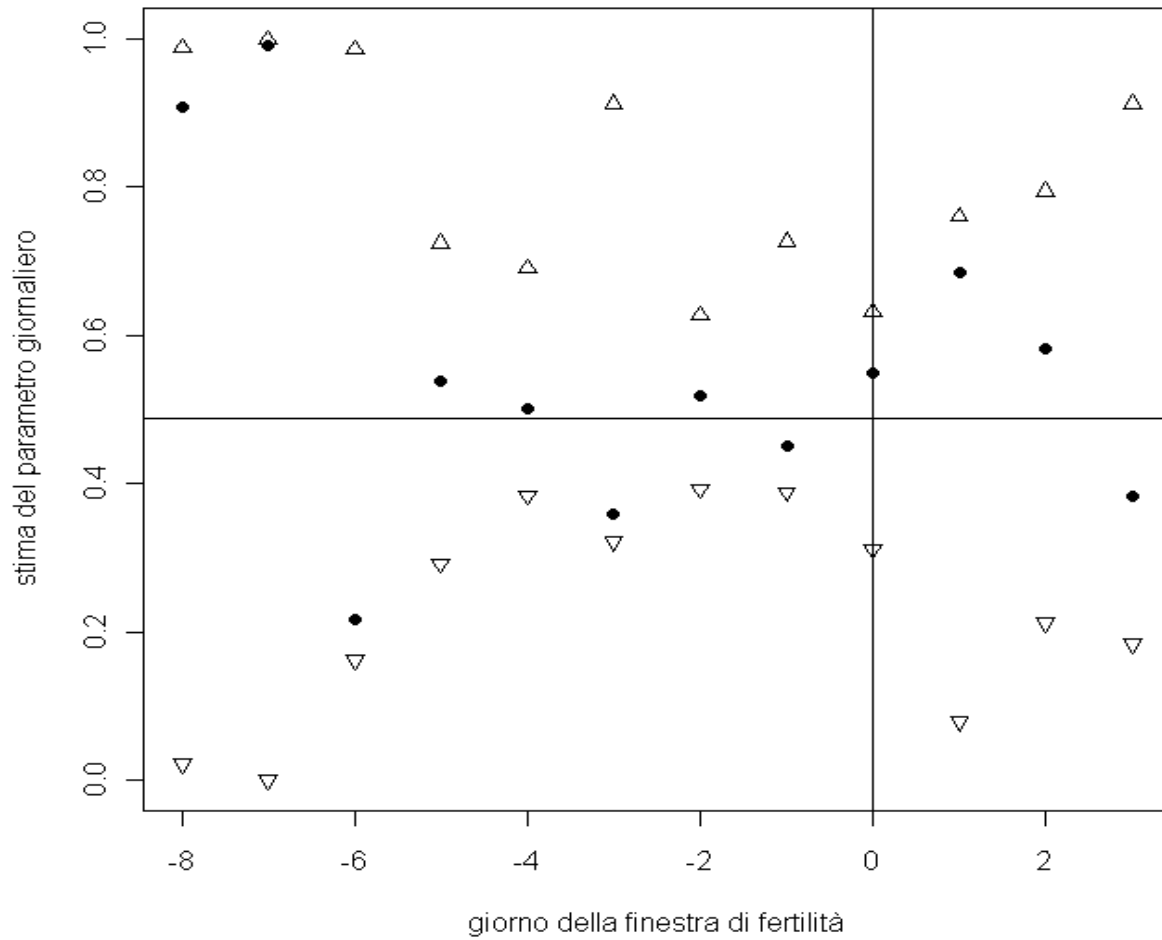
Dai due grafici si nota che nei giorni distanti dall'ovulazione, in cui la probabilità di concepimento è bassa, gli intervalli di confidenza sono ampi quasi quanto il dominio del parametro. Inoltre in questi giorni la stima del parametro del modello per la probabilità di concepire un maschio non è complementare al corrispondente parametro del modello per la probabilità di concepire una femmina.

*Grafico 12. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio.*



*Nota: la retta orizzontale è il tasso atteso (105/205)*

Grafico 13. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina.



Nota: la retta orizzontale è il tasso atteso (100/205)

A causa dell'ampiezza degli intervalli di confidenza, si è provveduto a ridurre la "finestra di fertilità" a 6 giorni. Questa "finestra di fertilità" ridotta comprende il giorno dell'ovulazione ed i cinque giorni precedenti, vale a dire i giorni in cui è più alta la probabilità di concepimento, sulla base dello studio di Colombo e Masarotto (2000).

Inoltre numerosi studi, tra cui quello di Dunson e Stanford (2005), considerano una "finestra di fertilità" della durata di 6 giorni.

Sulla base dei 476 cicli, terminati con la nascita di 247 maschi e 229 femmine, utilizzando il modello definito nella sezione precedente, si ottengono le stime riportate nella seguente tabella.

Queste stime portano a concludere che le coppie che hanno un rapporto tre giorni prima dell'ovulazione (parametro  $\beta_3$ ) hanno una probabilità superiore di concepire un figlio maschio. Questa maggiore probabilità di concepire un figlio maschio è significativa ad un livello del 5%. Per tutti gli altri giorni invece non sembra esserci una differenza significativa tra le stime del modello per la probabilità di concepire un maschio e le stime del modello per la probabilità di concepire una femmina.

*Tabella 24. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio e del modello per la probabilità di concepire una femmina.*

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Media	Estremo superiore		Estremo inferiore	Media	Estremo superiore
0,300	0,487	0,679	$\beta_1$	0,322	0,511	0,700
0,380	0,516	0,651	$\beta_2$	0,349	0,485	0,621
0,500	0,683	0,846	$\beta_3$	0,154	0,315	0,500
0,389	0,507	0,626	$\beta_4$	0,374	0,490	0,611
0,407	0,534	0,660	$\beta_5$	0,341	0,466	0,593
0,333	0,450	0,570	$\beta_6$	0,430	0,549	0,668

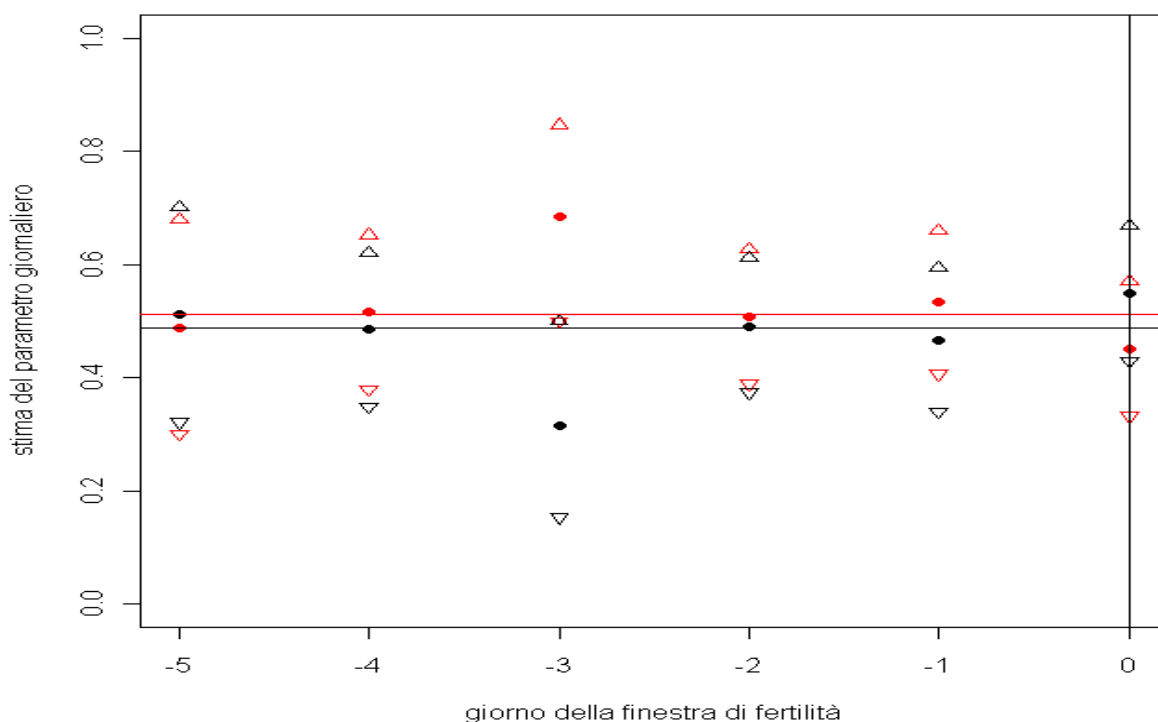
*Nota: gli intervalli di confidenza sono ottenuti con il metodo della log-verosimiglianza profilo*

È possibile concludere che sembra esserci un'evidenza per cui le coppie con un rapporto tre giorni prima dell'ovulazione hanno una probabilità significativamente maggiore di concepire un figlio maschio.

Allo stesso risultato si giunge con le stime per i cicli dello studio "Billings" individuando l'ovulazione con il "picco del muco".

Per i cicli dello studio "Fertili" invece individuando l'ovulazione con questo *marker* non si ottengono risultati significativi. Se invece si utilizza il *BBT shift* si ottiene una probabilità significativamente maggiore di concepire un figlio maschio se il rapporto avviene due giorni prima dell'ovulazione. Tuttavia questi risultati non sono contrastanti con i risultati ottenuti considerando i cicli dei due studi in quanto le analisi sono condotte su un insieme di osservazioni diverso ed in quanto si è già mostrato le differenze rilevanti esistenti tra i due *marker*.

*Grafico 14. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio (in rosso) e del modello per la probabilità di concepire una femmina (in nero).*



*Note: le rette orizzontali sono i tassi attesi (maschi: 105/205; femmine: 100/205)*

In appendice viene riportata la verifica del corretto funzionamento di questo modello. In particolare vengono selezionati i cicli con un solo rapporto durante la finestra di fertilità. Dopo avere selezionato questi cicli, per i quali è possibile determinare il giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale che ha portato al concepimento, si esegue un confronto tra le stime dirette, riportati nella sezione 4.4.1, e le stime ottenute con questo modello. Si evidenzia così che le stime ottenute hanno lo stesso andamento dei tassi di mascolinità e dei tassi di femminilità.

#### 4.4.3 Gli sviluppi del modello

È bene specificare che nella definizione di questo modello vengono fatte alcune approssimazioni ed assunzioni.

La più importante di queste è che si adotta un approccio *plug-in* per la stima dei parametri  $p_j$ . Si è certi della bontà dello studio di Colombo e Masarotto (2000) ma allo stesso tempo si è consapevoli del fatto che si tratta di stime. Il fatto che le stime di questi parametri siano ottenute tenendo conto solo dei cicli dello studio "Fertili" fa sì che la moderazione nei confronti dei risultati ottenuti sia maggiore.

Un'altra assunzione che viene fatta per il modello definito nella sezione 4.4.1 è l'indipendenza tra l'evento "concepimento di un maschio" l'evento "concepimento".

Inoltre nella definizione del modello si è assunto che gli eventi relativi ai concepimenti nei giorni della "finestra di fertilità" siano disgiunti.

Un problema rilevante riguarda infine il fatto che non si ha una misura congiunta dell'errore.

Pertanto la conclusione che avere un rapporto tre giorni prima dell'ovulazione aumenta la probabilità di concepire un figlio maschio, sebbene statisticamente significativa, deve essere confermata da un'analisi che stimi contemporaneamente la probabilità di concepimento e la probabilità di concepire un figlio maschio

Continuando ad utilizzare un approccio frequentista si dovrebbero stimare contemporaneamente i K parametri  $p_j$ , cioè i parametri relativi alla probabilità di avere un concepimento dato che c'è stato un rapporto nel  $j$ -esimo giorno, e i K parametri  $\beta_j$ , cioè i parametri relativi alla probabilità di concepire un maschio dato che è avvenuto il concepimento nel  $j$ -esimo giorno.

Se invece si utilizzasse un approccio Bayesiano, come per i due modelli definiti nelle sezioni precedenti, andrebbero definite le distribuzioni a-priori per i due gruppi di parametri e si dovrebbe calcolare la funzione di verosimiglianza per l'insieme di questi parametri.



## 5 Conclusione

Tutti gli studi che hanno come argomento le probabilità di concepimento portano con sé una buona dose di incertezza e una discreta quantità di assunzioni.

Il momento chiave per gli studi riguardanti il concepimento è l'ovulazione. Questo momento viene identificato tramite dei *marker* basati sui sintomi del muco cervicale e sulle sensazioni della donna. L'ovulazione non è quindi identificata in modo esatto. Dimostrazione dell'incertezza che caratterizza questi metodi di identificazione dell'ovulazione sono i giorni di differenza tra i *reference day* individuati tramite i due *marker* utilizzati negli studi cui si fa riferimento.

Inoltre, anche se i *marker* fossero in grado di identificare il giorno dell'ovulazione con un altissimo grado di precisione, l'ovulazione avviene in un preciso momento e sarebbe a quel momento cui si deve fare riferimento più che all'intero giorno nel quale avviene l'ovulazione.

Un terzo problema ha a che fare con i rapporti sessuali che portano al concepimento. Se una coppia ha rapporti sessuali in più giorni durante un ciclo mestruale è impossibile individuare il giorno in cui è avvenuto il rapporto che porta al concepimento. Il vincolo di avere un rapporto sessuale per delle coppie intenzionate ad avere un figlio è troppo stringente e determina, come per il centro di ricerca di Auckland, una bassa permanenza delle coppie nello studio.

Uno studio sulla previsione del sesso del neonato risente di tutti questi problemi. Un ulteriore elemento di criticità ha a che fare con la probabilità di concepimento: bisogna essere in grado di distinguere la probabilità di concepimento dalla probabilità di concepire un maschio.

Gli studi sui possibili fattori che potrebbero influenzare il sesso di un neonato sono moltissimi e risentono di questi problemi. In questa tesi, consapevoli delle problematiche cui si andava incontro, ci si è concentrati su due aspetti: la durata della fase follicolare ed il giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento.

In particolare si è voluto verificare un'ipotesi formulata da Weinberg (1995) secondo cui una fase follicolare breve porta ad un aumento della probabilità di concepire un maschio. Questa ipotesi, fatte le debite assunzioni e verificata con vari metodi, non sembra accettabile. La conclusione a cui si giunge è che non c'è evidenza di un legame statisticamente significativo tra la durata della fase follicolare e il sesso di un neonato.

La seconda ipotesi riguarda la relazione tra il giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento e il sesso del neonato.

Questo legame è stato oggetto di un'intensa disputa tra gli studiosi senza che essi giungessero ad una conclusione condivisa. Questa tesi non vuole emettere una sentenza definitiva ad una questione così complessa ma semplicemente tentare di dare un

contribuito alla verifica dell'eventuale presenza di un legame tra il giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento e il sesso del neonato.

I risultati ottenuti con il modello definito nella sezione 4.4 sembrano suggerire che esista effettivamente un legame tra il giorno del rapporto sessuale che porta al concepimento e sesso del neonato. In particolare si evidenzia che se il rapporto sessuale che determina il concepimento avviene tre giorni prima del giorno in cui è stimato esserci l'ovulazione allora la probabilità che nasca un maschio è pari quasi al 70%. Tuttavia la differenza rispetto alla probabilità che sia concepita una femmina, sebbene sia significativa al 95%, non lo è al 99%. Nonostante il risultato ottenuto, per i motivi ampiamente spiegati, sarebbe avventato concludere che se il rapporto che porta al concepimento avviene tre giorni prima dell'ovulazione allora è più probabile che nasca un figlio maschio. Inoltre non esiste una motivazione medica che giustifichi che nel giorno -3 ci sia una probabilità significativamente maggiore di concepire un figlio maschio rispetto agli altri giorni della "finestra di fertilità".

Sulla base delle analisi condotte in questa tesi si può smentire l'esistenza di un forte effetto del giorno in cui avviene il rapporto sessuale sulla probabilità di concepire un figlio maschio. Tutte le analisi condotte mostrano che al variare del giorno del rapporto, ad eccezione del giorno -3, non sembra esserci una significativa variazione della probabilità che nasca un maschio o della probabilità nasca una femmina.

## Appendice

### A.3 L'analisi descrittiva

#### A.3.2 Le donne dei due studi

I centri hanno grosse differenze rispetto all'utilizzo da parte delle donne di metodi contraccettivi ormonali. Per alcuni centri di ricerca si supera il 50% di donne che in passato ha utilizzato la pillola, mentre per altri si osserva che meno di una donna su dieci ha fatto uso di contraccettivi ormonali.

Le differenze relative alle precedenti gravidanze sono meno marcate di quelle relative all'utilizzo di metodi contraccettivi ormonali. Presso i centri di Parma e Verona si registrano le proporzioni minime di donne; quella massima è invece registrata nel centro di ricerca di Saluzzo. Caso a parte è Auckland, centro in cui il 97% di donne ha avuto in passato almeno una gravidanza.

*Tabella A.1. Frequenza assoluta e percentuale delle donne. Frequenza assoluta e percentuale delle donne che hanno utilizzato contraccezione ormonale. Frequenza assoluta e percentuale delle donne che hanno già avuto una gravidanza.*

Centro	Numerosità (%)	N° che ha usato pillola (%)	N° con gravidanza precedente (%)
Verona	227 (18,8%)	63 (27,27%)	79 (34,80%)
Milano (Fertili)	313 (25,9%)	34 (10,86%)	150 (47,92%)
Lugano	14 (1,6%)	4 (28,57%)	6 (42,86%)
Parigi	115 (9,5%)	42 (36,52%)	87 (75,65%)
Dusseldorf	112 (9,3%)	64 (57,14%)	51 (45,53%)
Londra	51 (4,2%)	27 (52,94%)	35 (68,63%)
Bruxelles	34 (2,8%)	18 (62,07%)	20 (68,96%)
Milano (Billings)	30 (24,79%)	1 (3,33%)	13 (43,33%)
Parma	68 (56,20%)	12 (17,65%)	22 (32,35%)
Saluzzo	8 (6,61%)	0 (0%)	5 (62,5%)
Roma	15 (12,40%)	3 (25%)	8 (53,33%)
Auckland	101 (8,3%)	36* (35,64%)	98 (97,03%)
<b>Fertili</b>	967 (88,88%)	288 (29,78%)	526 (54,39%)
<b>Billings</b>	121 (11,12%)	16 (13,22%)	48 (39,67%)
<b>Totale</b>	1088	304 (27,94%)	574 (52,75%)

\* molti sono dati mancanti. La frequenza percentuale si riferisce a tutte le donne.

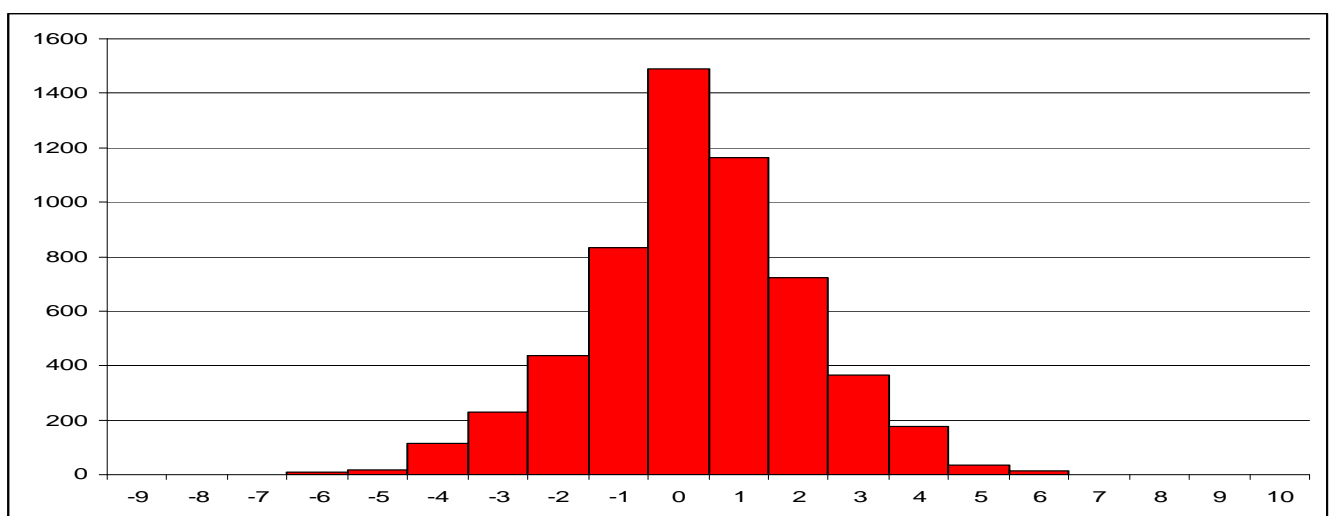
### A.3.3 I cicli dei due studi

Il *Mucus Reference Day* precede il *BBT shift* in molti casi. Si nota in questa tabella che in più del 60% dei casi la distanza dei due *reference day* è minore o uguale ad un giorno.

Tabella A.2. Frequenze assolute e percentuali della distanza in giorni tra il *BBT shift* e il *MRD*. Cicli dello studio "Fertili"

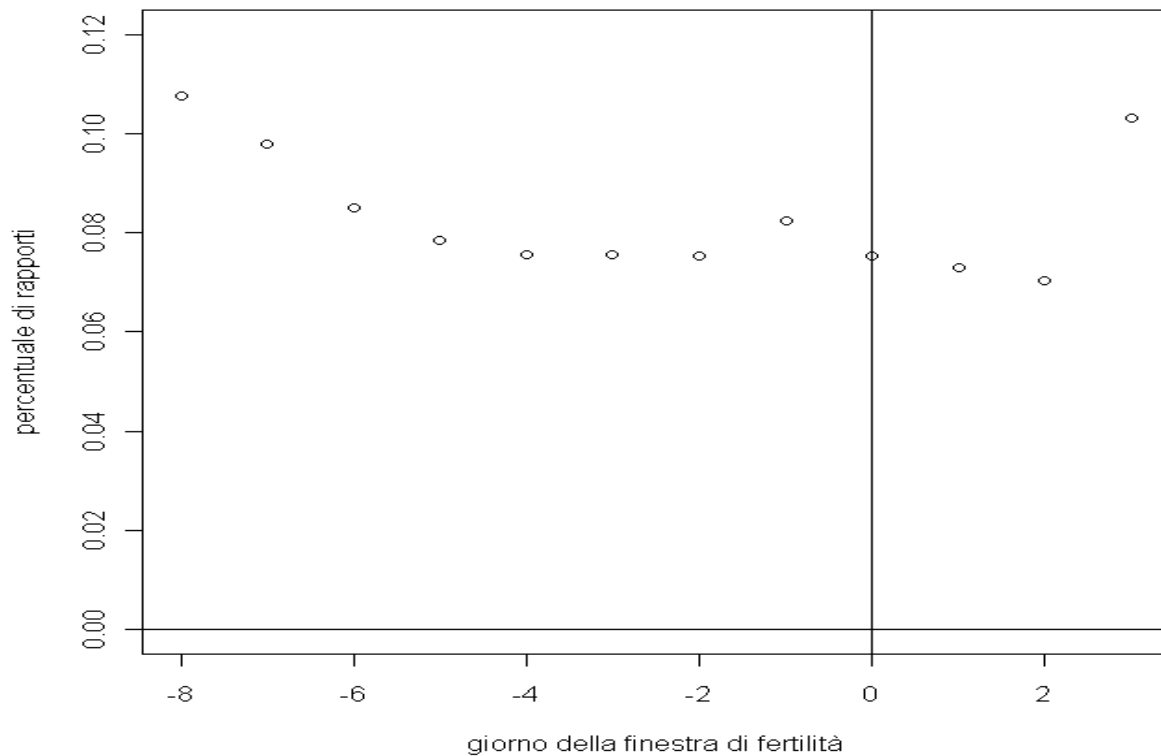
Distanza	Frequenza assoluta	Frequenza percentuale
< -5	14	0,26%
-5	19	0,34%
-4	116	2,06%
-3	227	4,04%
-2	437	7,77%
-1	835	14,85%
0	1488	26,47%
1	1164	20,70%
2	723	12,86%
3	366	6,51%
4	178	3,17%
5	37	0,66%
>5	18	0,33%

Grafico A.1. Frequenze assolute della distanza in giorni tra il *BBT shift* e il *MRD*. Cicli dello studio "Fertili".



Per i centri dello studio "Fertili", determinando il giorno dell'ovulazione sulla base del *BBT shift*, si nota che i due giorni in cui avviene il maggior numero di rapporti sono il primo e l'ultimo.

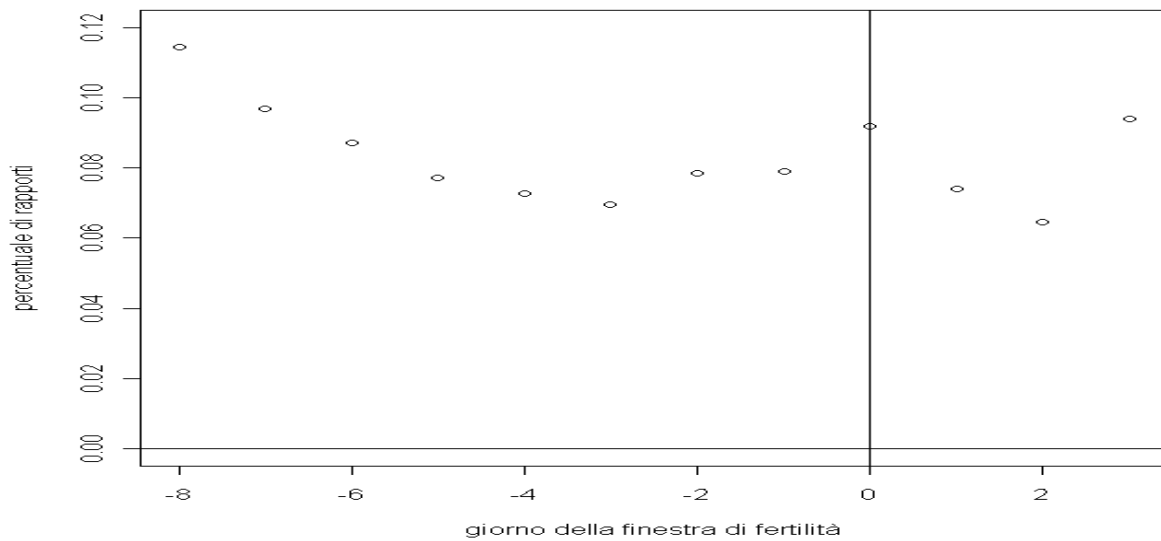
Grafico A.2. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili".



Il seguente grafico rappresenta la percentuale di rapporti avvenuti nei giorni della "finestra di fertilità" preso come riferimento il "picco del muco". Si nota utilizzando questo *marker* un'alta percentuale di rapporti nel *reference day*. Le percentuali più alte rimangono quelle dei giorni agli estremi della "finestra di fertilità".

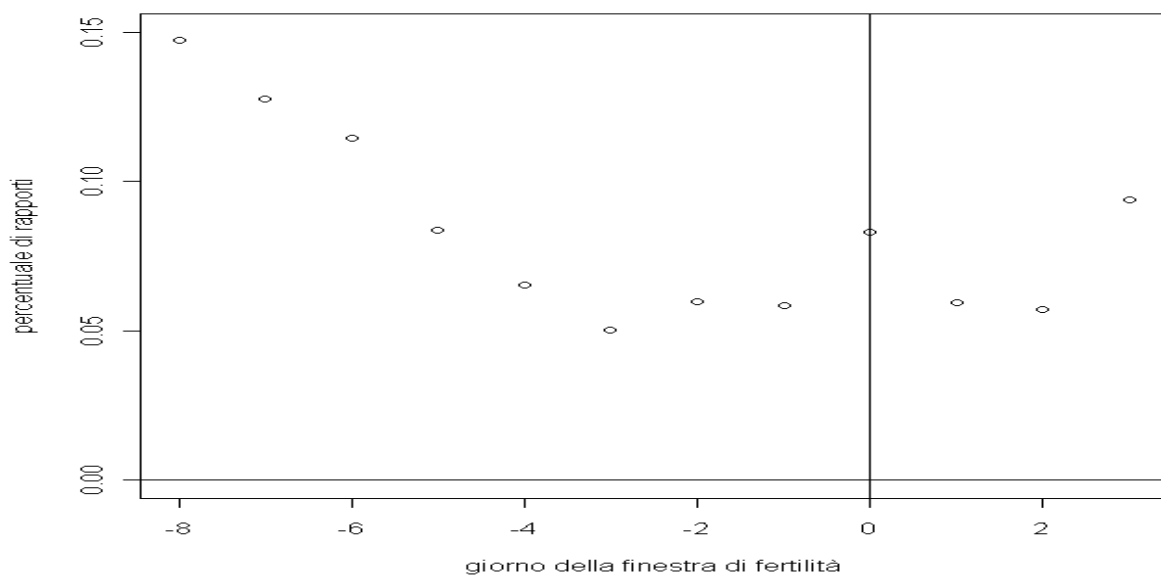
Per i cicli dello studio "Fertili" utilizzando il *BBT shift* come *marker* si ha una più alta percentuale di rapporti il giorno precedente all'ovulazione; utilizzando il *Mucus Reference Day* si osserva un'alta percentuale nel giorno dell'ovulazione stesso. Questa differenza tra i due grafici è dovuta al fatto che in molti casi il *BBT shift* precede il "picco del muco" di un giorno.

*Grafico A.3. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili".*



Come per i cicli dello studio "Fertili", anche per le osservazioni dello studio "Billings" se il giorno dell'ovulazione è determinato sulla base del "picco del muco", si osserva alta percentuale di rapporti sessuali nel giorno in cui è stimato esserci l'ovulazione e nei giorni agli estremi della "finestra di fertilità".

*Grafico A.4. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Billings".*



Non sembrano esserci differenze tra l'andamento delle frequenze relative dei rapporti per lo studio "Fertili" e quello dello studio "Billings".

#### A.3.4 Le madri dei due studi

A livello complessivo le madri hanno una più bassa propensione all'utilizzo di contraccettivi ormonali rispetto alle altre donne.

Considerando i singoli centri dello studio "Fertili", in alcuni casi si ha un maggiore utilizzo per il campione complessivo di donne, mentre in altri casi la percentuale di utilizzo è maggiore per il sottocampione di donne che portano a termine un ciclo con una gravidanza.

*Tabella A.3. Frequenza assoluta e percentuale delle madri che hanno utilizzato contraccettivi ormonali. Frequenza assoluta e percentuale delle madri che hanno utilizzato contraccettivi ormonali.*

Centro	N° che ha usato pillola-campione generale (%)	N° che ha usato pillola-campione delle madri (%)
Verona	63 (27,27%)	40 (29,6%)
Milano	34 (10,86%)	12 (9,7%)
Lugano	4 (28,57%)	3 (36,4%)
Parigi	42 (36,52%)	15 (32,6%)
Dusseldorf	64 (57,14%)	22 (64,7%)
Londra	27 (52,94%)	9 (50%)
Bruxelles	18 (62,07%)	5 (62,5%)
Milano (Billings)	1 (3,33%)	1 (3,33%)
Parma	12 (17,65%)	12 (17,65%)
Saluzzo	0 (0%)	0 (0%)
Roma	3 (25%)	3 (25%)
Auckland	36* (35,64%)	28* (35,9%)
Totale	304 (27,94%)	150 (26,13%)

*\* la maggior parte sono dati mancati. La frequenza percentuale si riferisce a tutte le donne.*

Complessivamente si osserva che quasi la metà delle donne che terminano un ciclo mestruale con una gravidanza non aveva in passato avuto figli. Se confrontiamo il campione complessivo di donne con il sottocampione di madri, si osserva che la percentuale di donne che hanno già almeno un figlio è maggiore per il primo gruppo rispetto al secondo.

*Tabella A.4. Frequenza assoluta e percentuale delle madri che hanno già avuto una gravidanza. Frequenza assoluta e percentuale delle madri che hanno già avuto una gravidanza.*

Centro	N° con gravidanza precedente campione generale (%)	N° con gravidanza precedente campione delle madri (%)
Verona	79 (34,80%)	43 (31,8%)
Milano	150 (47,92%)	48 (39,0%)
Lugano	6 (42,86%)	5 (45,4%)
Parigi	87 (75,65%)	34 (73,9%)
Dusseldorf	51 (45,53%)	19 (55,9%)
Londra	35 (68,63%)	10 (55,5%)
Bruxelles	20 (68,96%)	6 (33,3%)
Milano (Billings)	13 (43,33%)	13 (43,33%)
Parma	22 (32,35%)	22 (32,35%)
Saluzzo	5 (62,5%)	5 (62,5%)
Roma	8 (53,33%)	8 (53,33%)
Auckland	98 (97,03%)	75 (96,1%)
Totale	574 (52,75%)	288 (50,17%)



### A.3.5 I cicli che portano ad una nascita nei due studi

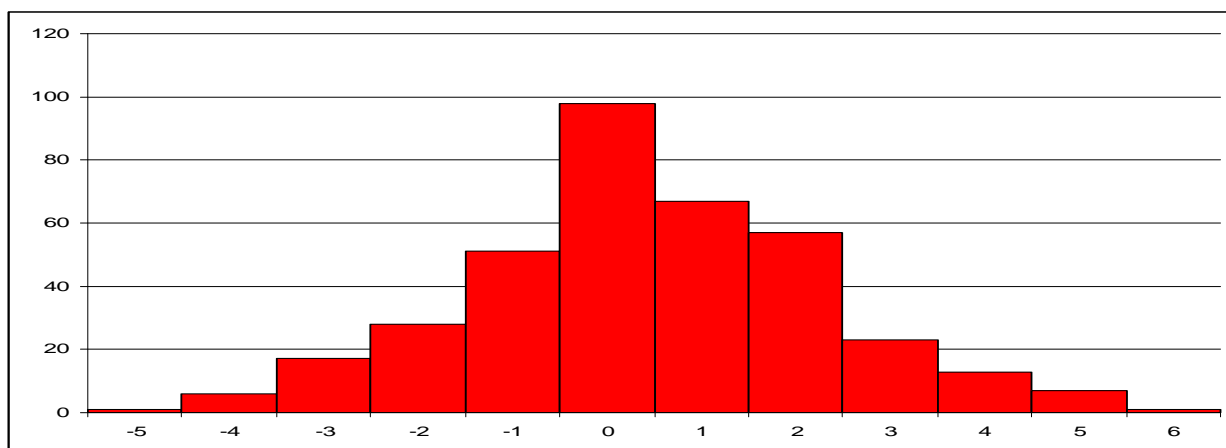
Nel sottocampione di cicli che terminano con una nascita si hanno a disposizione 369 cicli per i quali si hanno informazioni sia sul *reference day* individuato tramite la temperatura basale che sul *reference day* individuato tramite i sintomi del muco cervicale.

Nel 26,5% dei casi i due *marker* coincidono. In quasi il 60% dei casi la differenza è minore o uguale ad un giorno. Per questo aspetto non sembrano emergere differenze rilevanti tra i due insiemi di dati.

*Tabella A.5. Frequenze assolute e percentuali della distanza in giorni tra il BBT shift e il MRD. Cicli dello studio "Fertili" terminati con una nascita.*

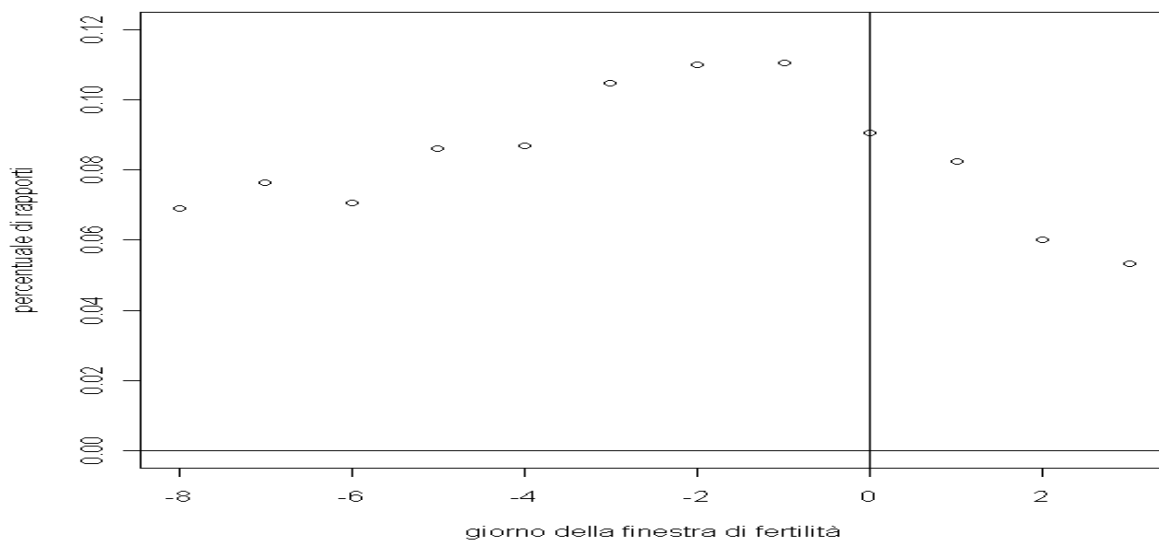
Distanza	Frequenza assoluta	Frequenza percentuale
-5	1	0,3%
-4	6	1,6%
-3	17	4,6%
-2	28	7,6%
-1	51	13,8%
0	98	26,5%
1	67	18,1%
2	57	15,4%
3	23	6,2%
4	13	3,5%
5	7	1,9%
6	1	0,3%

*Grafico A.5. Frequenze assolute della distanza in giorni tra il reference day, calcolato rispetto al BBT shift, e il MRD. Cicli dello studio "Fertili" terminati con una nascita.*



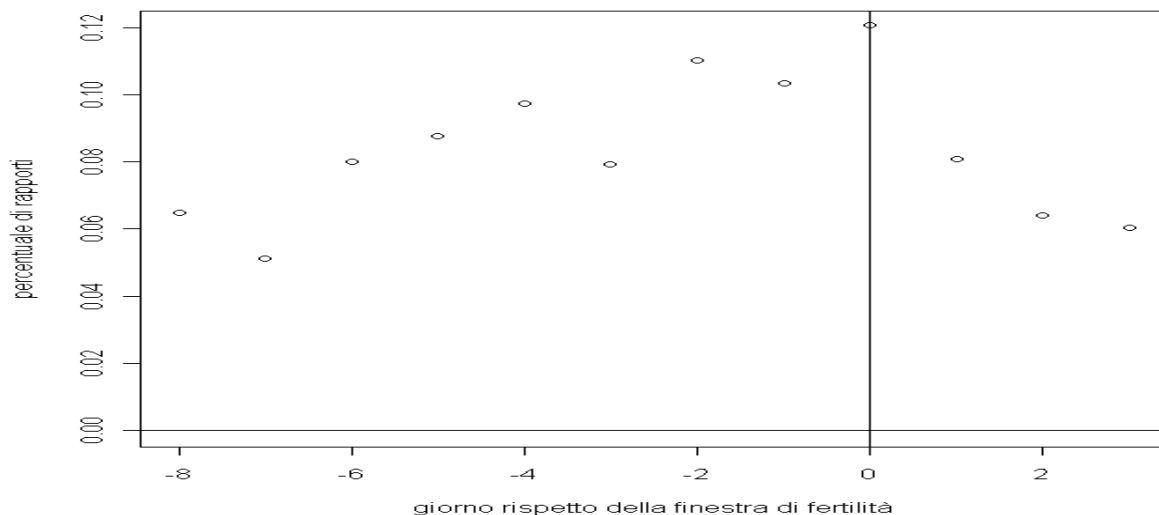
Dopo aver selezionato i cicli che terminano con una gravidanza, il profilo della percentuale di rapporti sessuali avvenuti nei dodici giorni della finestra fertile cambia notevolmente. Questo permette di avere un riscontro del fatto che i giorni più prolifici per concepire un figlio sono quelli della finestra (-3;0). Si nota che il giorno in cui è più alta la frequenza di rapporti è quello precedente all'ovulazione.

*Grafico A.6. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili" con nascita. Ovulazione determinata sulla base del BBT shift.*



In questo caso è da notare che il giorno in cui viene osservato il maggior numero di rapporti è quello in cui viene registrato il "picco del muco".

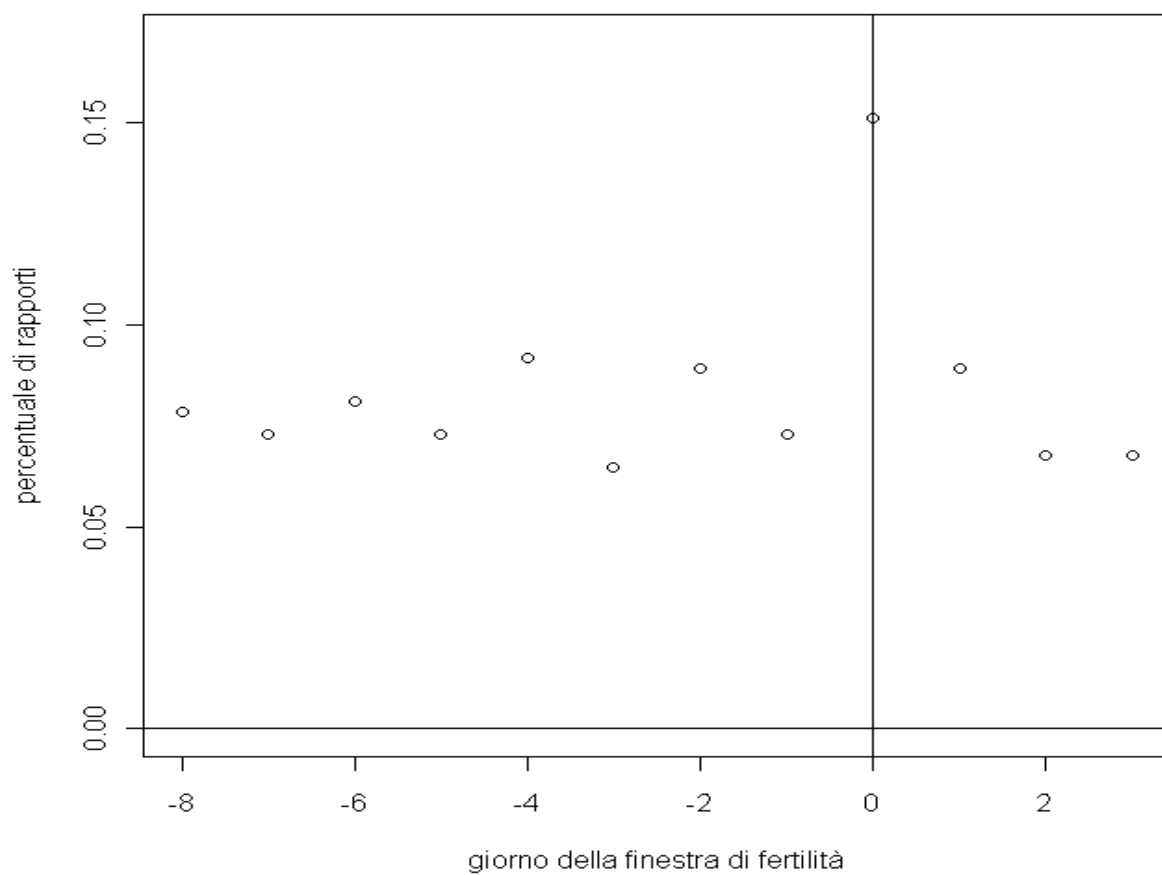
*Grafico A.7. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili" con nascita. Ovulazione determinata sulla base del MRD.*



Come accaduto per lo studio "Fertili", selezionando i cicli terminati con una nascita dello studio "Billings" cambia il profilo della frequenza di rapporti sessuali all'interno dei 12 giorni della finestra fertile.

Il giorno in cui si osserva frequenza maggiore è quello dell'ovulazione. Le frequenze non sono molto diverse per gli altri undici giorni della finestra di fertilità.

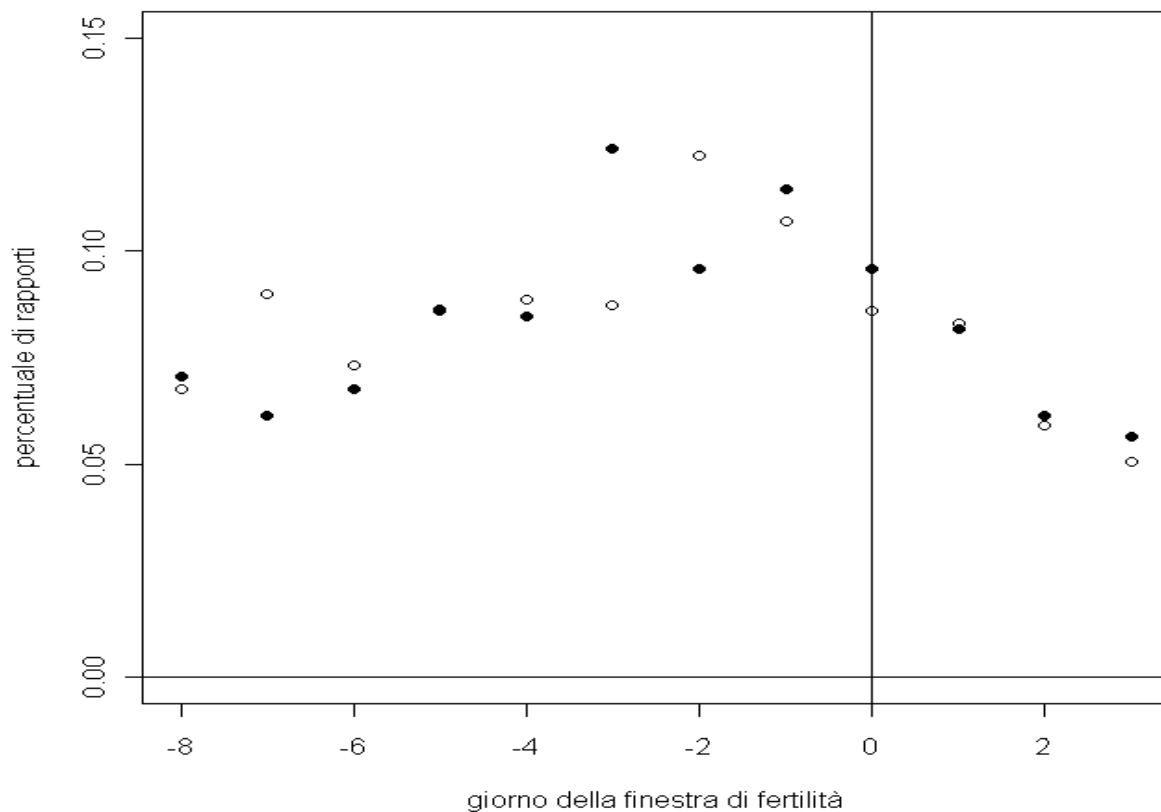
*Grafico A.8. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Billings" con nascita.*



### A.3.6 La distribuzione dei sessi nei due studi

Si è provveduto a questo punto a suddividere i cicli terminati con una gravidanza sulla base del sesso del bambino nato. Nei giorni -7 e -2 le coppie che hanno avuto un maschio hanno avuto una frequenza di rapporti sessuali più alta delle coppie che hanno avuto una femmina. Viceversa nel giorno -3 le coppie che hanno concepito una femmina hanno avuto molti più rapporti delle coppie che hanno concepito un maschio.

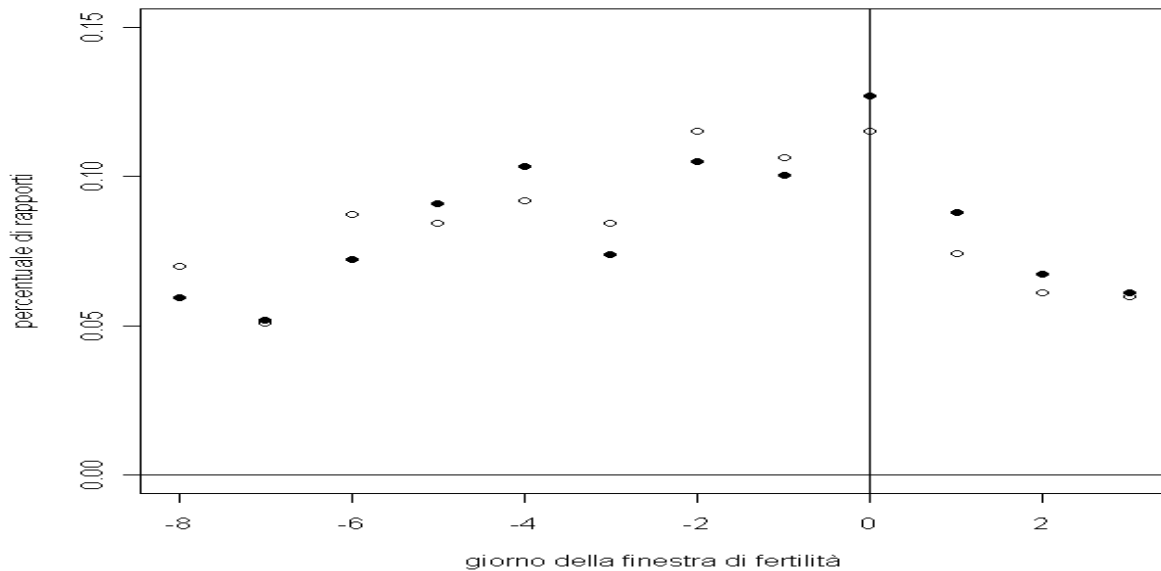
*Grafico A.9. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili" con nascita. Ovulazione determinata sulla base del BBT shift.*



*Nota: i pallini vuoti si riferiscono ai parti terminati con la nascita di un maschio. I pallini pieni si riferiscono ai parti terminati con la nascita di una femmina.*

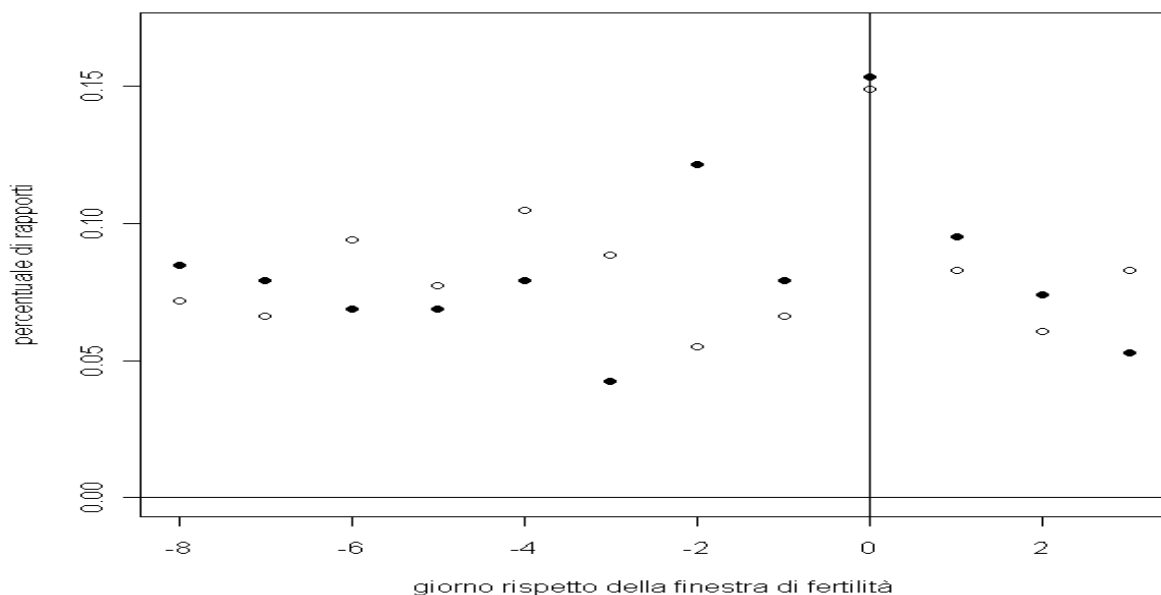
Utilizzando il "picco del muco" come *reference day*, le differenze tra i due gruppi di cicli risultano essere meno marcate di quelle emerse nel grafico precedente

*Grafico A.10. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili" con nascita. Ovulazione determinata sulla base del MRD.*



Per lo studio "Billings" le differenze maggiori si osservano nei giorni -3 e -2. Nel primo la frequenza maggiore è per i maschi. Nel secondo per le femmine.

*Grafico A.11. Frequenza relativa di coppie che hanno rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Billings" con nascita.*



## A.4 Modelli per la previsione del sesso di un neonato

### A.4.1 La durata della fase follicolare

#### A.4.1.3 Modelli lineari generalizzati gerarchici

In una prima fase vengono utilizzati i dati del primo studio e la variabile relativa alla durata della fase follicolare calcolata rispetto al *BBT shift*.

Nel modello che segue la variabile esplicativa relativa alla durata della fase follicolare è dicotomica: vale 1 se la durata è di almeno 12 giorni e vale 0 altrimenti.

##### Modello A.1

$$\text{logit}(\Pr(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{lastlow}_{12,i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

Dove  $i$  indica la donna e  $j$  indica il centro di ricerca cui appartiene la donna.

Tabella A.6. Stime dei parametri del modello

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-1,439	1,104	-1,304	0,192
Fase follicolare	1,066	0,6014	1,773	0,0762 .
Età	0,0171	0,0334	0,514	0,607
Gravidanze precedenti	0,0463	0,0919	0,504	0,614

La stima del parametro relativo a questa variabile è statisticamente significativa con un p-value del 7,6%. Escludendo le altre variabili esplicative con approccio *backward*, questa variabile continua a mantenere una significatività ad un livello del 10%.

Contrariamente a quanto ipotizzato, se la fase follicolare dura più di 12 giorni si ha un aumento della probabilità che nasca un maschio.

Un modello simile a quello appena stimato è il modello A.2 in cui viene inserita la variabile relativa alla fase follicolare resa dicotomica rispetto ad una durata di almeno 15 giorni, che però non porta a stime statisticamente significative.

##### Modello A.2

$$\text{logit}(\Pr(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{lastlow}_{15,i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

Tabella A.7. Stime dei parametri del modello

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0,677	0,950	-0,712	0,476
Fase follicolare	0,293	0,226	1,294	0,196
Età	0,0187	0,0334	0,561	0,575
Gravidanze precedenti	0,0545	0,0919	0,593	0,553

Poiché la scelta di rendere dicotomica la durata della fase follicolare rispetto ad una durata di 12 giorni oppure di 15 si basa su una scelta arbitraria, nel modello A.3 e nel modello A.4 la durata della fase follicolare viene espressa in giorni.

Il modello A.3 gerarchico binomiale con funzione *link* di tipo logit ha delle stime dei parametri non significative. Questo indica che la durata della fase pre-ovulatoria non ha un'influenza nel determinare un aumento della probabilità di concepire un maschio.

#### Modello A.3

$$\text{logit}(\Pr(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{lastlow}_{i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

*Tabella A.8. Stime dei parametri del modello*

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0,579	0,999	-0,579	0,562
Fase follicolare	0,0107	0,0189	0,569	0,569
Età	0,0161	0,0333	0,483	0,629
Gravidanze precedenti	0,0603	0,0918	0,657	0,511

Nei modelli successivi si utilizza la durata della fase pre-ovulatoria, in cui il giorno dell'ovulazione viene stimato rispetto al "picco del muco", vengono cioè utilizzati modelli analoghi a quelli stimati in precedenza, ad eccezione però della variabile relativa alla lunghezza della fase follicolare.

#### Modello A.4

$$\text{logit}(\Pr(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

*Tabella A.9. Stime dei parametri del modello*

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0,283	1,022	-0,276	0,782
Fase follicolare	0,00308	0,0180	0,171	0,864
Età	0,0110	0,0344	0,321	0,748
Gravidanze precedenti	0,000381	0,0977	0,0039	0,997

Il modello gerarchico A.4, che esprime la durata della fase follicolare in giorni, ha stime dei parametri non significative. Questo significa che, a prescindere dal *reference day* utilizzato, la durata in giorni della fase follicolare non determina un cambiamento nella probabilità di concepire un figlio maschio.

Anche per il modello A.5, la cui variabile esplicativa utilizzata è dicotomizzata rispetto ad una durata di 12 giorni, non si ottengono delle stime statisticamente significative.

Modello A.5

$$\text{logit}(\text{Pr}(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{12,i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

*Tabella A.10. Stime dei parametri del modello*

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0,287	1,052	-0,273	0,785
Fase follicolare	0,0620	0,403	0,154	0,878
Età	0,0110	0,0344	0,320	0,749
Gravidanze precedenti	-0,000357	0,0974	-0,0037	0,997

Al contrario, il modello seguente (in cui la variabile relativa alla durata della fase pre-ovulatoria vale 1 se dura questa dura almeno 15 giorni e 0 altrimenti) ha una stima per il parametro relativo alla durata della fase follicolare significativa ad un livello del 3,9%. Si ottiene quindi nuovamente un effetto negativo: una durata inferiore ai 15 giorni determina un aumento della probabilità che il neonato sia di sesso femminile. Si può quindi affermare che una fase follicolare della durata inferiore ai 15 giorni sembra favorire il concepimento di una femmina e non di un maschio.

Modello A.6

$$\text{logit}(\text{Pr}(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{15,i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

*Tabella A.11. Stime dei parametri del modello*

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0665	0,974	-0,683	0,494
Fase follicolare	0,437	0,212	2,061	0,0393 *
Età	0,0159	0,0345	0,460	0,645
Gravidanze precedenti	0,00586	0,0991	0,0592	0,953

Per i cicli dello studio "Fertili", contrariamente a quanto ipotizzato, sembra esserci un'evidenza empirica per cui una fase pre-ovulatoria della durata inferiore ai 12 giorni favorisca il concepimento di una femmina, nel caso in cui il giorno dell'ovulazione sia stimato rispetto al *BBT shift*.

La seconda fase dell'analisi per i dati dello studio "Fertili", in cui la durata della fase follicolare è calcolata rispetto al "picco del muco", dà risultati simili alla precedente fase di analisi. In questo caso però si ottiene un risultato significativo per il modello in cui la fase follicolare è resa dicotomica rispetto ad una durata di 15 giorni. Negli altri casi invece i modelli non evidenziano legami significativi tra la durata della fase follicolare e sesso del neonato.



L'ipotesi a questo punto viene verificata utilizzando i dati dello studio "Billings". I modelli utilizzati sono analoghi a quelli stimati in precedenza.

Modello A.7

$$\text{logit}(\text{Pr}(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

*Tabella A.12. Stime dei parametri del modello*

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-1,926	1,772	-1,087	0,277
Fase follicolare	0,00476	0,0297	0,160	0,872
Età	0,0679	0,0591	1,149	0,250
Gravidanze precedenti	0,00495	0,209	0,024	0,981

Nei modelli A.8 e A.9 vengono inserite rispettivamente la variabile relativa alla fase follicolare resa dicotomica rispetto ad una durata di 12 giorni e la variabile relativa ad una durata di 15 giorni.

In entrambi i casi la stima per il parametro relativo a questa variabile non è statisticamente significativa.

Modello A.8

$$\text{logit}(\text{Pr}(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{12,i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

*Tabella A.13. Stime dei parametri del modello*

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0,602	1,900	-0,317	0,751
Fase follicolare	-1,416	1,143	-1,239	0,215
Età	0,0730	0,0589	1,238	0,216
Gravidanze precedenti	-0,0237	0,212	-0,112	0,911

Modello A.9

$$\text{logit}(\text{Pr}(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{15,i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

*Tabella A.14. Stime del modello*

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-1,797	1,627	-1,104	0,269
Fase follicolare	-0,0147	0,403	-0,036	0,971
Età	0,0669	0,0585	1,139	0,255
Gravidanze precedenti	0,00273	0,209	0,013	0,990

Per i dati dello studio "Billings" quindi non si evidenzia alcun tipo di legame tra durata della fase follicolare e probabilità di concepire un maschio.

Utilizzando l'insieme di cicli terminati con una nascita, si stima il seguente modello caratterizzato dal fatto che la variabile relativa alla fase pre-ovulatoria è dicotomica: vale 1 se la fase follicolare dura almeno 12 giorni e vale 0 altrimenti. Per questo modello non emergono variabili esplicative utili alla spiegazione del sesso del nascituro.

#### Modello A.10

$$\text{logit}(\Pr(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{12i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

Tabella A.15. Stime dei parametri del modello

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0,470	0,903	-0,521	0.603
Fase follicolare	-0,126	0,3705	-0,341	0.733
Età	0,0238	0,0295	0,808	0.419
Gravidanze precedenti	-0,00153	0,0867	-0,018	0.986

Nel modello A.11 la variabile relativa alla fase pre-ovulatoria è resa dicotomica rispetto ad una durata di almeno 15 giorni. In questo caso il parametro della variabile relativa alla fase follicolare dicotomizzata è significativo al 10%. La sua stima è pari a 0,324: viene confermato cioè un effetto negativo di una breve fase follicolare sulla probabilità di concepire un maschio. Una fase follicolare che dura meno di 15 giorni sembra far aumentare la probabilità di concepire una femmina.

#### Modello A.11

$$\text{logit}(\Pr(y_{i,j}) = 1) = \alpha + \beta_1 \text{peak}_{15i,j} + \beta_2 \text{età}_{i,j} + \beta_3 \text{precgrav}_{i,j}$$

Tabella A.16. Stime dei parametri del modello

Variabile	Stima	Standard error	z-value	p-value
Intercetta	-0,919	0,835	-1.100	0,271
Fase follicolare	0,324	0,187	1.823	0,0684 .
Età	0,0273	0,0296	0.921	0,357
Gravidanze precedenti	0,00443	0,0879	0.050	0,960

#### A.4.2 Il giorno del rapporto

Per i cicli dello studio "Fertili" l'ovulazione può essere determinata sia sulla base del *BBT shift* che sulla base del *Mucus Reference Day*.

Inizialmente si utilizza il primo *reference day*: si hanno a disposizione così 408 nascite di 217 maschi e 191 femmine.

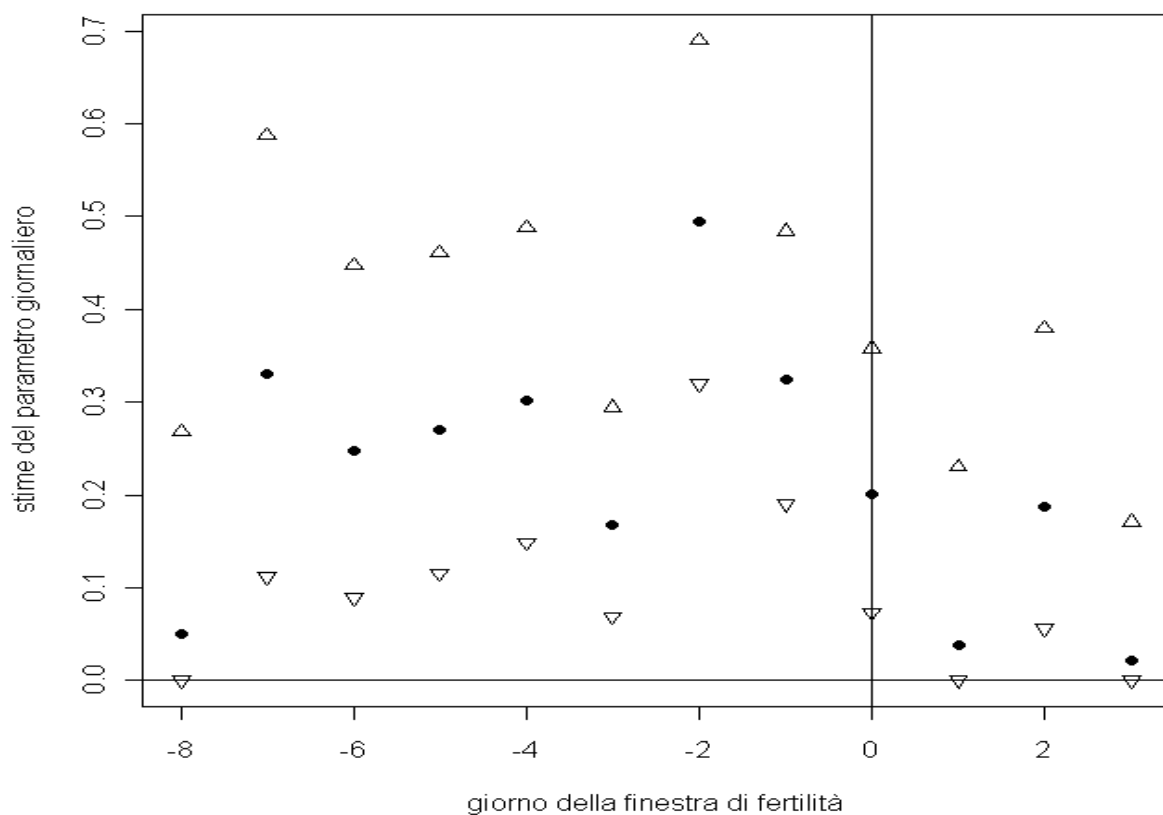
È importante sottolineare che nei tre giorni precedenti all'ovulazione oltre un terzo di coppie ha almeno un rapporto sessuale. Nei giorni più distanti dall'ovulazione invece la frequenza percentuale delle coppie che ha un rapporto sessuale è più bassa.

*Tabella A.17. Frequenza assoluta e percentuale di coppie che ha rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili" con nascita. Giorno dell'ovulazione determinato sulla base del BBT shift.*

Giorno	Frequenza	Frequenza percentuale
-8	93	22,79%
-7	103	25,25%
-6	95	23,28%
-5	116	28,43%
-4	117	28,68%
-3	141	34,56%
-2	148	36,27%
-1	149	36,52%
0	122	29,90%
1	111	27,21%
2	81	19,85%
3	72	17,65%

Il grafico seguente riporta le stime per il modello ottenute tenendo conto dei cicli dello studio "Fertili" terminati con una nascita. Il giorno dell'ovulazione viene stimato sulla base del *BBT shift*. Come per le stime presentate nella sezione 4.2 gli estremi degli intervalli di credibilità, nel grafico rappresentati dai triangoli, sono i quantili di ordine 0,025 e di ordine 0,975 della distribuzione a posteriori stimata.

*Grafico A.12. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio. Cicli dello studio "Fertili". Giorno dell'ovulazione determinato sulla base del BBT shift.*

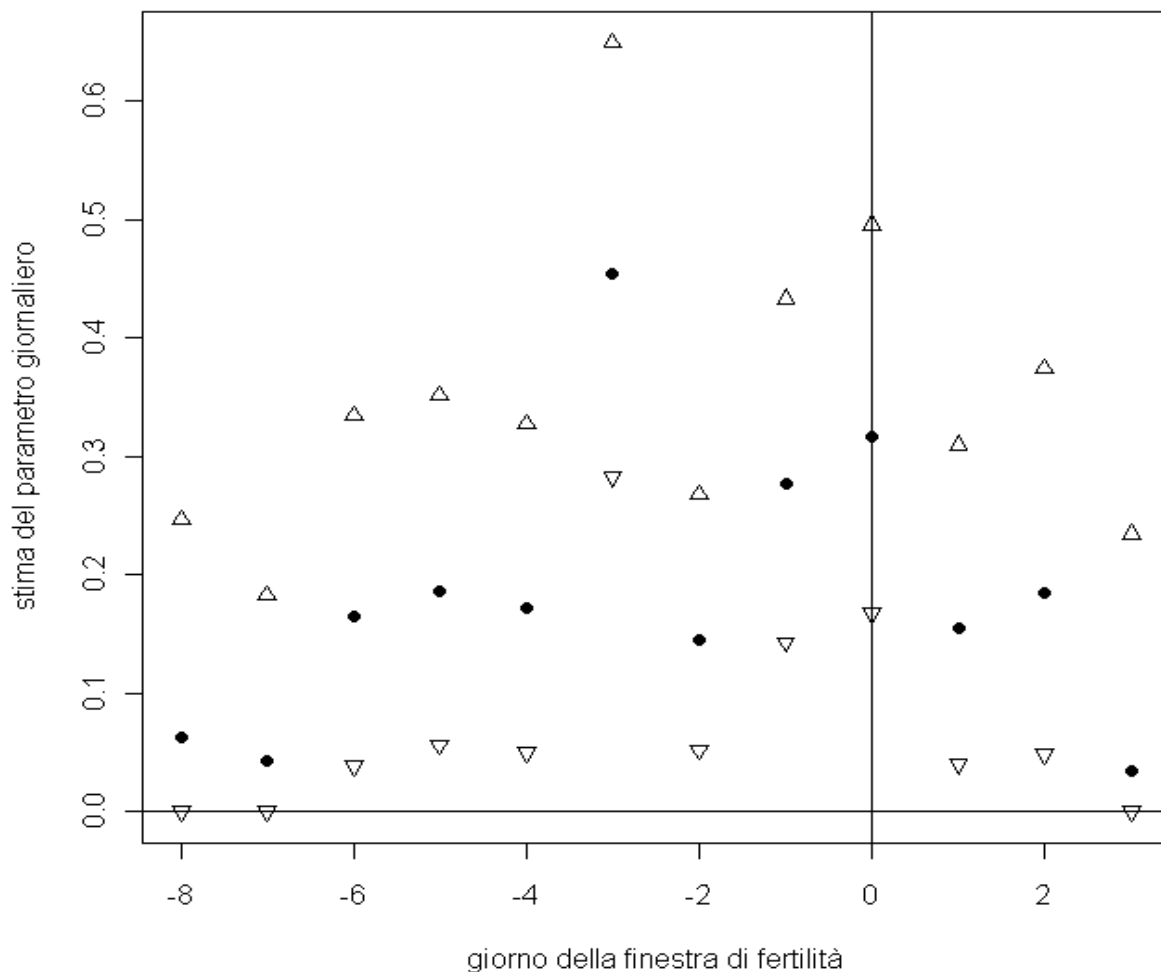


Vengono ripetute le stime per questo insieme di dati utilizzando come variabile risposta  $Y_i$  che vale 1 se è stata concepita una femmina e che vale 0 altrimenti.

Il parametro relativo al giorno -3 ha stima molto alta al contrario di quanto avviene per la stima del modello per la probabilità di concepire un maschio; viceversa la stima per il giorno -2 in questo modello è molto bassa al contrario di quanto avviene nel modello precedente.

Pertanto si può concludere che nel giorno -3 è significativamente più probabile concepire una femmina mentre nel giorno -2 è significativamente più probabile concepire un maschio.

*Grafico A.13. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina. Cicli dello studio "Fertili". Giorno dell'ovulazione determinato sulla base del BBT shift.*



Si utilizza a questo punto il secondo *marker*, in questo caso si hanno a disposizione 411 cicli terminati con la nascita di 214 maschi e 197 femmine.

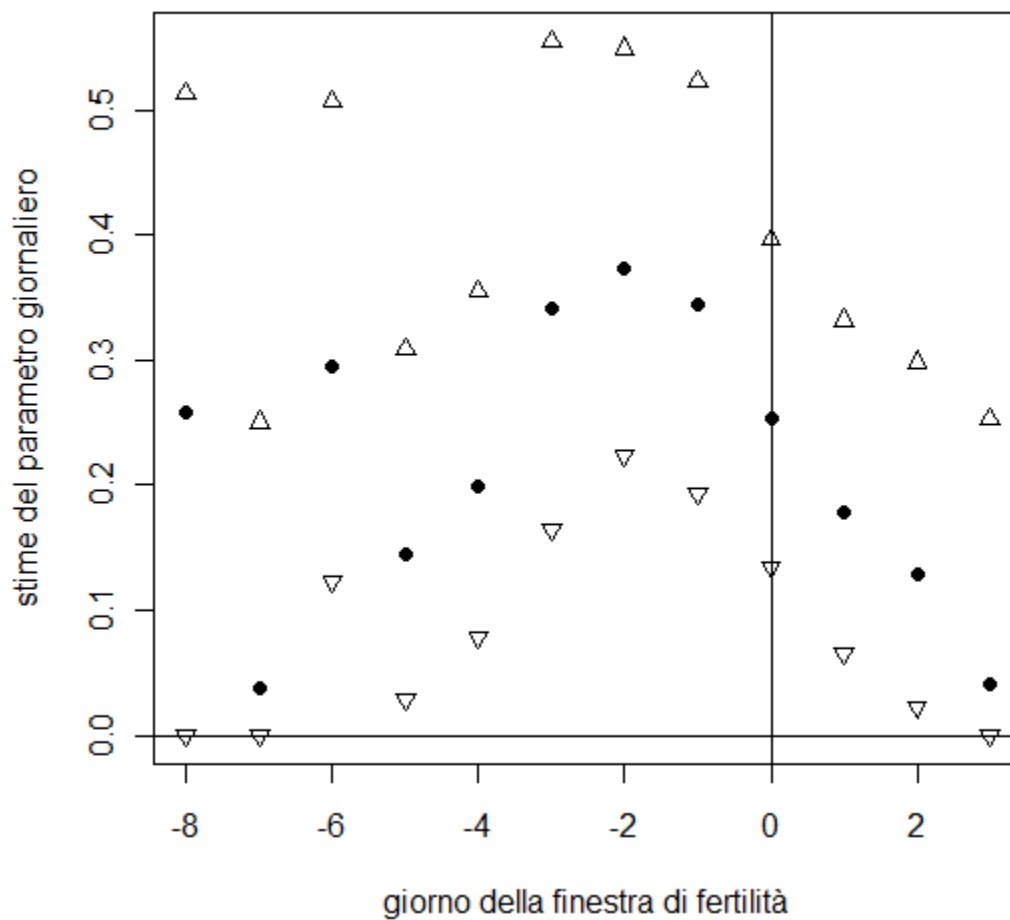
Essendo cambiato rispetto alla tabella precedente il modo in cui viene identificata l'ovulazione, i cicli osservati non sono gli stessi di prima. Inoltre, poiché l'ovulazione è identificata con un altro *marker*, i giorni della "finestra di fertilità", pur appartenendo allo stesso ciclo mestruale, potrebbero essere diversi rispetto a quelli utilizzati per le stime del precedente modello. Dal momento che il "picco del muco" è mediamente registrato un giorno dopo rispetto al BBT *shift*, le percentuali maggiori si registrano nel giorno dell'ovulazione e nei due precedenti.

*Tabella A.18. Frequenza assoluta e percentuale di coppie che ha rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Fertili" con nascita. Giorno dell'ovulazione determinato sulla base del MRD.*

Giorno	Frequenza	Frequenza percentuale
-8	86	20,92%
-7	68	16,55%
-6	106	25,79%
-5	116	28,22%
-4	129	31,39%
-3	105	25,55%
-2	146	35,52%
-1	137	33,33%
0	160	38,93%
1	107	26,03%
2	85	20,68%
3	80	19,46%

Si riscontra un andamento campanulare per il gruppo di stime relative ai parametri dal giorno -5 al giorno +3 ed avente come picco il giorno -2. Le probabilità più alte sono nei tre giorni precedenti l'ovulazione.

*Grafico A.14. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio. Cicli dello studio "Fertili". Giorno dell'ovulazione determinato sulla base del MRD.*

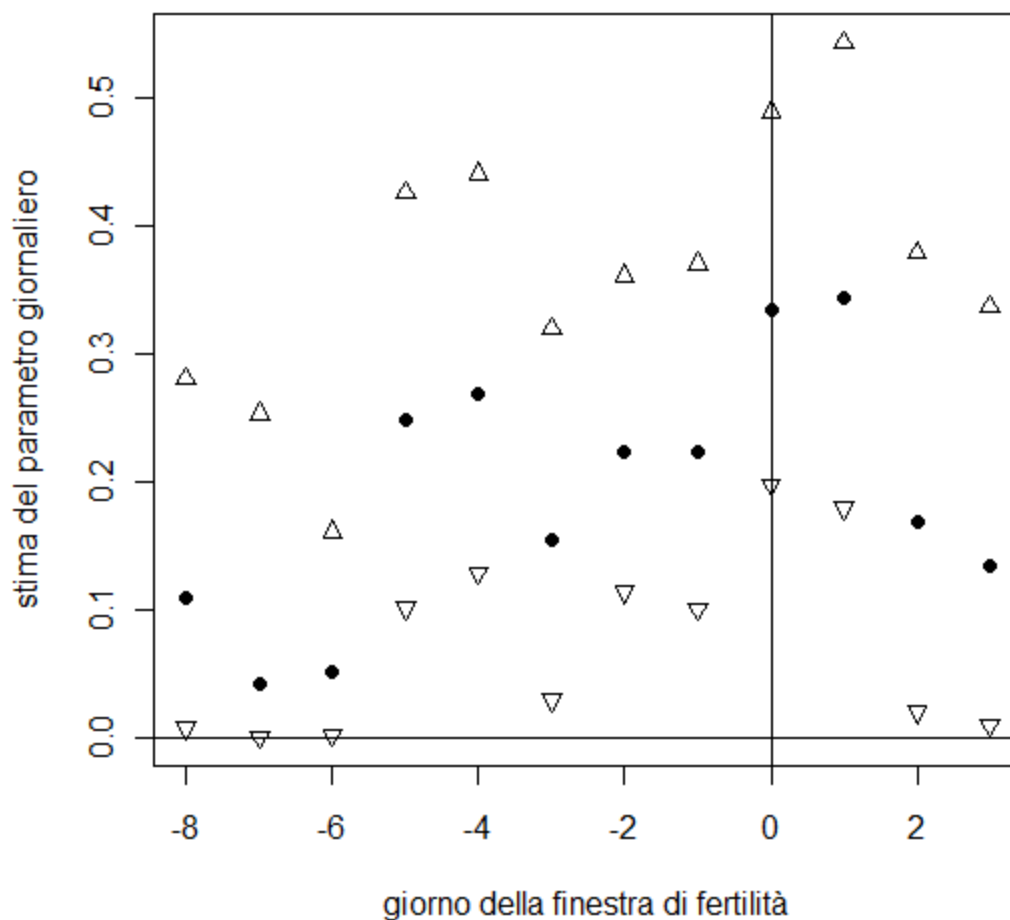


Si ripropone per la probabilità di concepire una femmina, anche se in modo meno netto, un andamento campanulare, il cui picco è spostato nel giorno successivo all'ovulazione. Si nota che i valori massimi delle stime si registrano nel giorno dell'ovulazione ed in quello successivo.

Nonostante le differenze con il grafico precedente, gli intervalli di credibilità dei parametri del modello per la probabilità di concepire una femmina si sovrappongono con gli intervalli di credibilità dei parametri del modello per la probabilità di concepire un maschio.

Per questo insieme di dati quindi non si riscontra un significativo legame tra la probabilità di concepire un figlio maschio e il giorno in cui avvengono i rapporti sessuali.

*Grafico A.15. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina. Cicli dello studio "Fertili". Giorno dell'ovulazione determinato sulla base del MRD.*





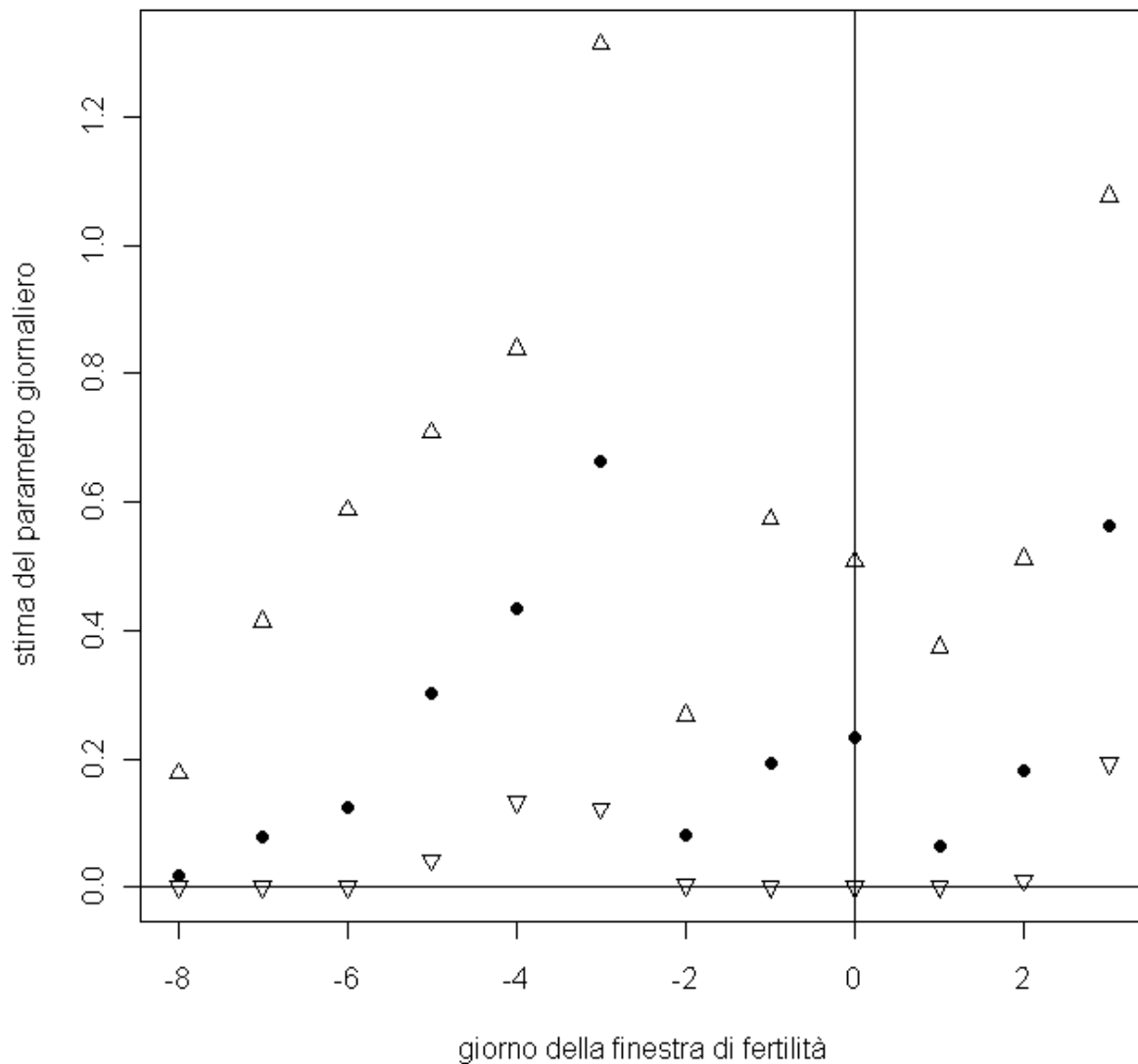
A questo punto vengono utilizzati i dati dello studio "Billings". Per questo insieme di dati si hanno a disposizione 112 osservazioni. Si osserva la nascita di 58 maschi e 54 femmine. Esattamente metà delle coppie appartenenti allo studio "Billings" ha un rapporto sessuale nel giorno dell'ovulazione. Si hanno delle alte percentuali anche nel giorno -4 , -2 e +1. Per gli altri giorni le percentuali sono abbastanza simili tra loro in tutti i giorni ad eccezione di quello in cui viene stimato esserci l'ovulazione.

*Tabella A.19. Frequenza assoluta e percentuale di coppie che ha rapporti sessuali per giorno. Cicli dello studio "Billings" con nascita.*

Giorno	Frequenza	Frequenza percentuale
-8	29	25,89%
-7	27	24,11%
-6	30	26,79%
-5	27	24,11%
-4	34	30,36%
-3	24	21,43%
-2	33	29,46%
-1	27	24,11%
0	56	50,00%
1	33	29,46%
2	25	22,32%
3	25	22,32%

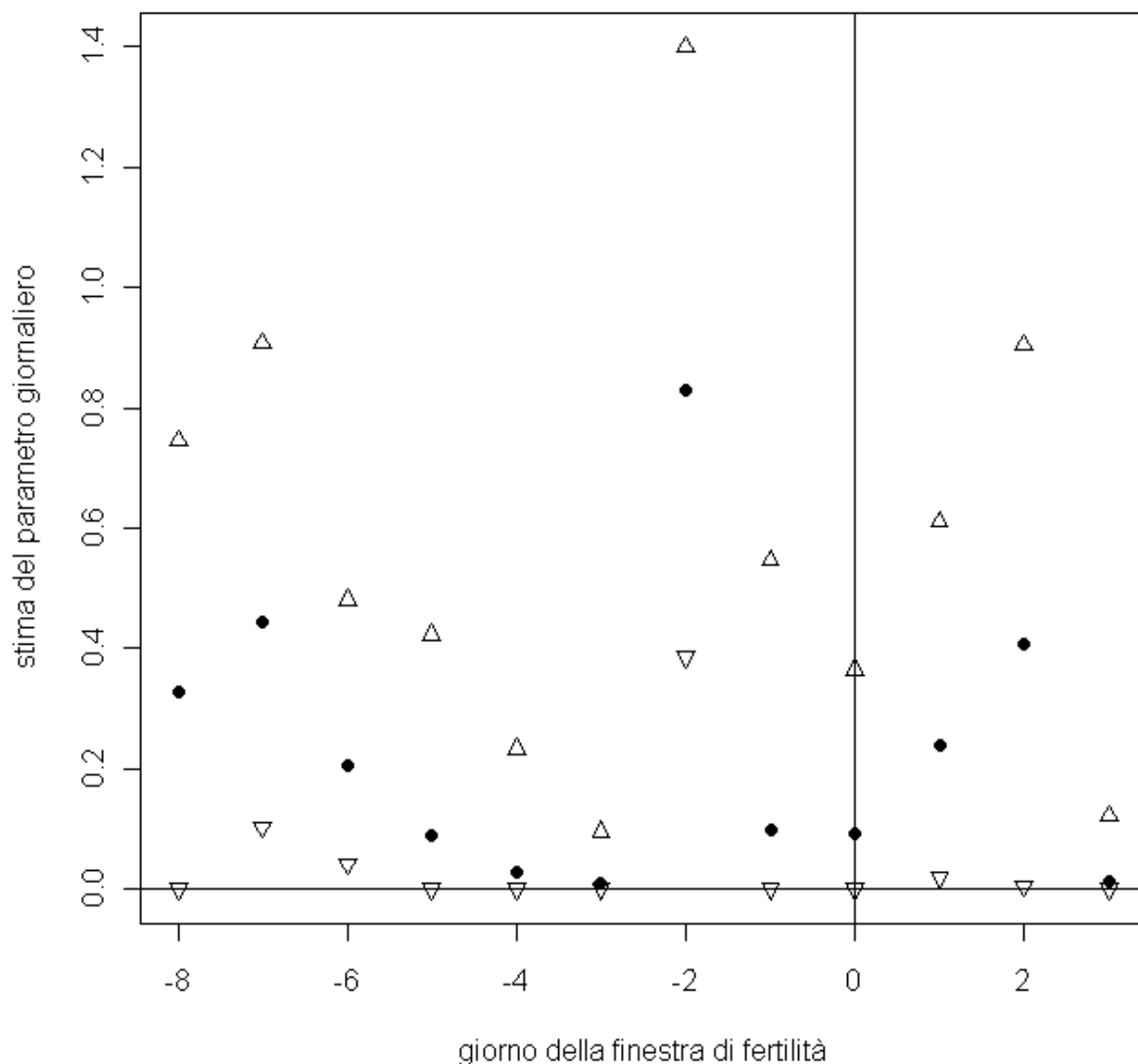
Rispetto ai quattro grafici precedenti l'ampiezza degli intervalli di confidenza è maggiore a causa della maggiore variabilità dovuta alla scarsa numerosità delle osservazioni.

*Grafico A.16. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio. Cicli dello studio "Billings".*



Confrontando i due grafici si osserva come per il parametro relativo al giorno -3 la stima nel primo grafico A.16 abbia un valore elevato mentre la stima nel grafico A.17 abbia un valore molto basso. Accade l'inverso per il parametro relativo al giorno -2: la stima è alta nel modello per la probabilità di concepire una femmina e bassa nel modello per la probabilità di concepire un maschio.

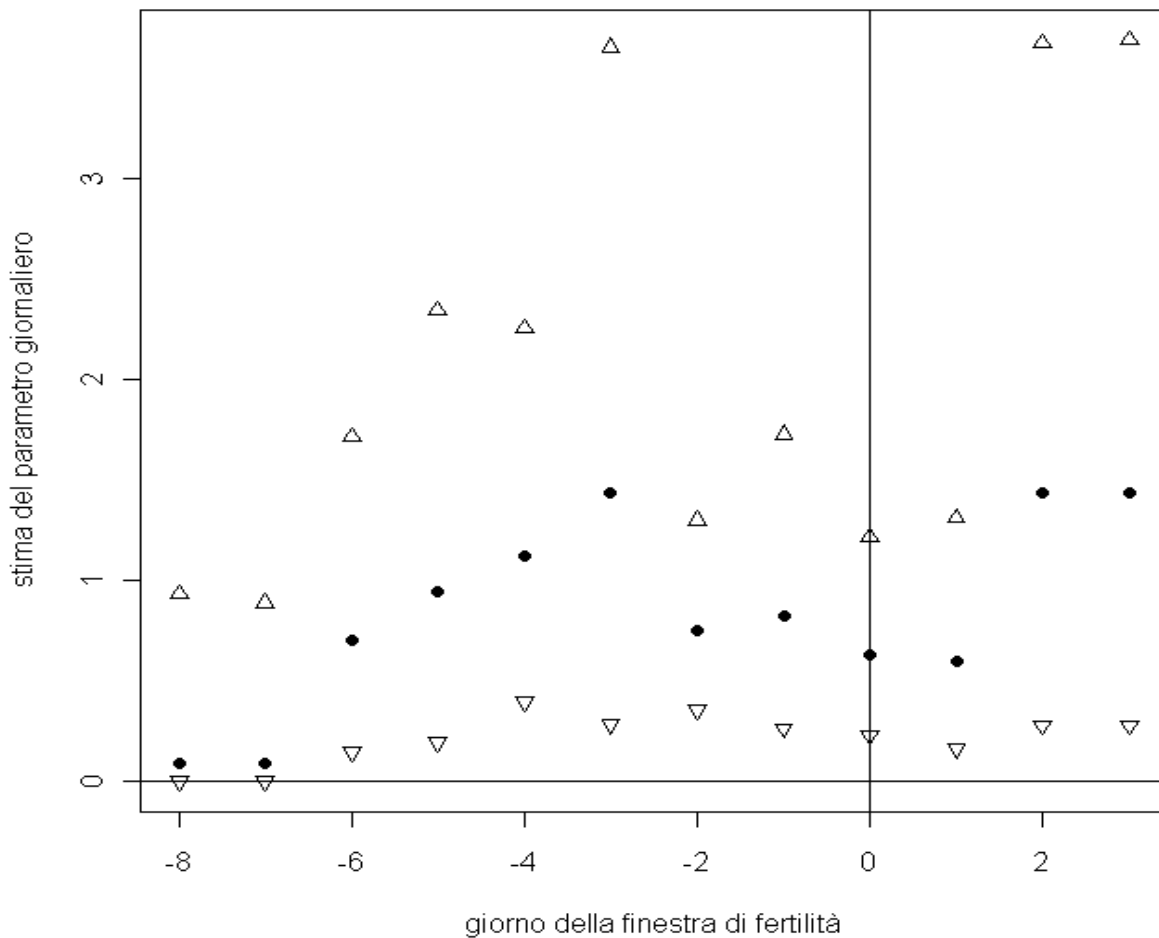
*Grafico A.17. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina. Cicli dello studio "Billings".*



Il problema che si evidenzia per questo modello è l'incapacità di distinguere la probabilità di concepire un maschio dalla probabilità di concepimento. Questo probabilmente è dovuto al fatto che non si è in grado di individuare con certezza il giorno in cui avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento. Per verificare la bontà del modello si stimano i parametri giornalieri tenendo conto dei cicli di entrambi gli studi che sono terminati con una nascita e nei quali avviene un solo rapporto sessuale durante i 12 giorni appartenenti alla "finestra di fertilità".

Le stime ottenute presentano lo stesso andamento registrato dai tassi di mascolinità riportati nella sezione 4.2.1. Possiamo quindi concludere che l'algoritmo sembra in grado di stimare opportunamente i parametri relativi ai giorni della finestra fertile: le stime più alte sono quelle in cui è più alto il tasso di mascolinità.

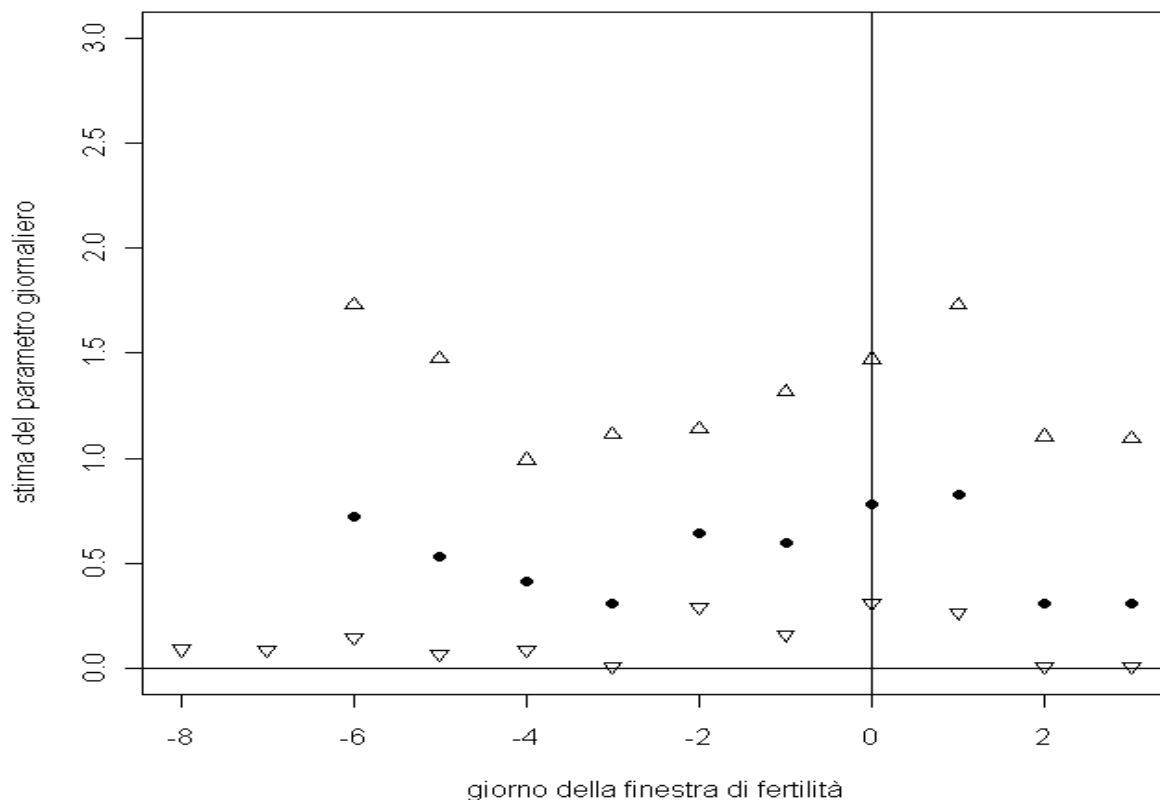
*Grafico A.18. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio. Cicli con un solo rapporto di entrambi gli studi.*



Anche nel caso del modello per la probabilità di concepire una femmina, l'algoritmo porta a delle stime corrette: nei giorni in cui il tasso di femminilità è maggiore, anche la stima del relativo parametro giornaliero è maggiore.

Inoltre è da notare che nei giorni in cui è più alta la stima dei parametri per la probabilità di concepire un maschio, la stima dei parametri per la probabilità di concepire una femmina è più bassa.

*Grafico A.19. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina. Cicli con un solo rapporto di entrambi gli studi.*



*NOTA: le stime dei parametri relativi al giorno -8 e -7 non sono state riportate per esigenze grafiche. La stima per il giorno -8 è pari a 4,42; la stima per il giorno -7 è pari a 4,46.*

Questa verifica conferma che il modello riesce a cogliere in modo opportuno le diverse probabilità di concepire un figlio di un determinato sesso al variare del giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale nei casi in cui si riesce a definire univocamente in quale giorno avviene il rapporto sessuale che porta al concepimento.

### A.4.3 I due fattori considerati congiuntamente

In questa sezione si analizzano separatamente i due studi e vengono utilizzati entrambi i *marker*.

L'effetto del giorno del rapporto sulla probabilità di concepire un maschio non cambia se lo si considera al "netto" dell'effetto della durata della fase follicolare.

Inoltre in nessun caso sembra esserci un effetto statisticamente significativo della durata della fase follicolare sulla probabilità di concepire un maschio tenendo conto dei giorni in cui avvengono i rapporti sessuali.

Gli estremi degli intervalli di credibilità, rappresentati nel grafico dai triangoli, sono i quantili di ordine 0,025 e di ordine 0,975 delle distribuzioni a posteriori stimate.

*Grafico A.20. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio tenendo conto della durata della fase follicolare. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata sulla base del BBT shift.*

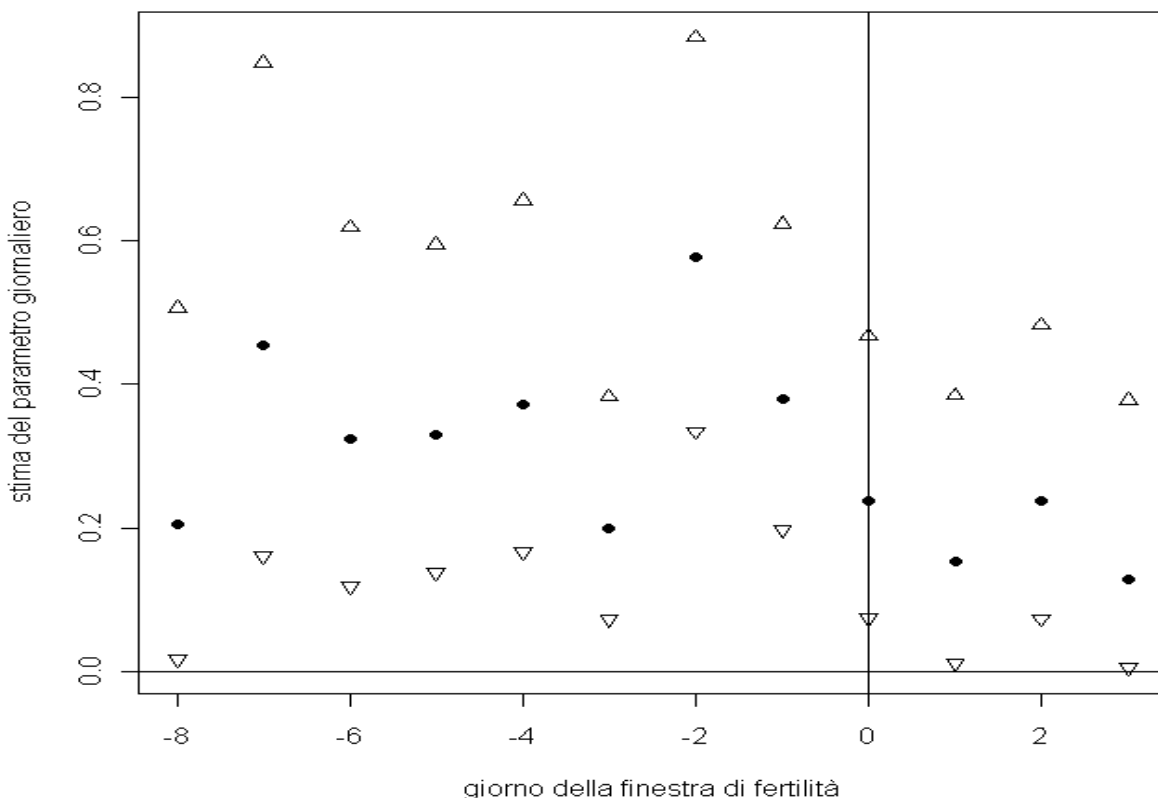


Grafico A.21. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina tenendo conto della durata della fase follicolare. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata sulla base del BBT shift.

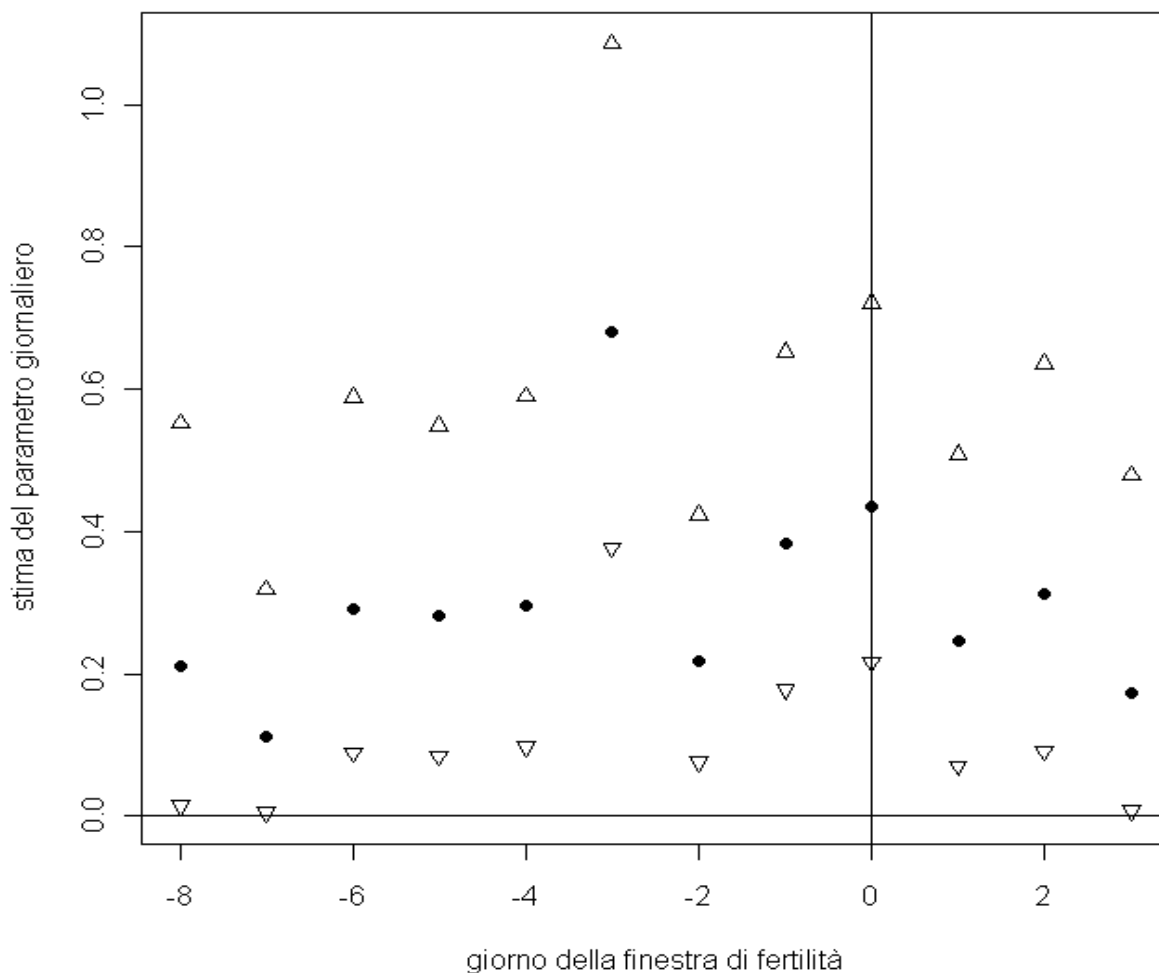


Tabella A.20. Stima ed intervalli di credibilità per i parametri relativi alla lunghezza della fase follicolare tenendo conto del giorno del rapporto. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata sulla base del BBT shift.

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore		Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore
0,516	0,787	1,156	$\gamma_1$	0,445	0,680	0,990
0,721	1,055	1,487	$\gamma_2$	0,519	0,789	1,313
0,543	0,853	1,156	$\gamma_3$	0,727	1,183	1,805

Si utilizza quindi il *Mucus Reference Day*.

Grafico A.22. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio tenendo conto della durata della fase follicolare. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata sulla base del MRD.

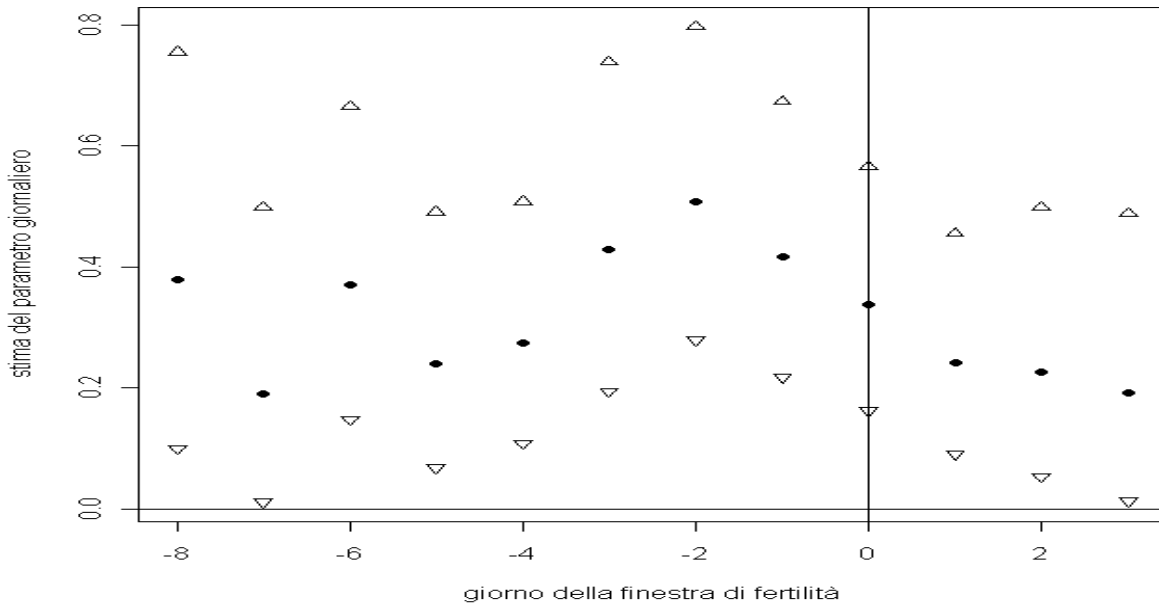


Grafico A.23. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina tenendo conto della durata della fase follicolare. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata sulla base del MRD.

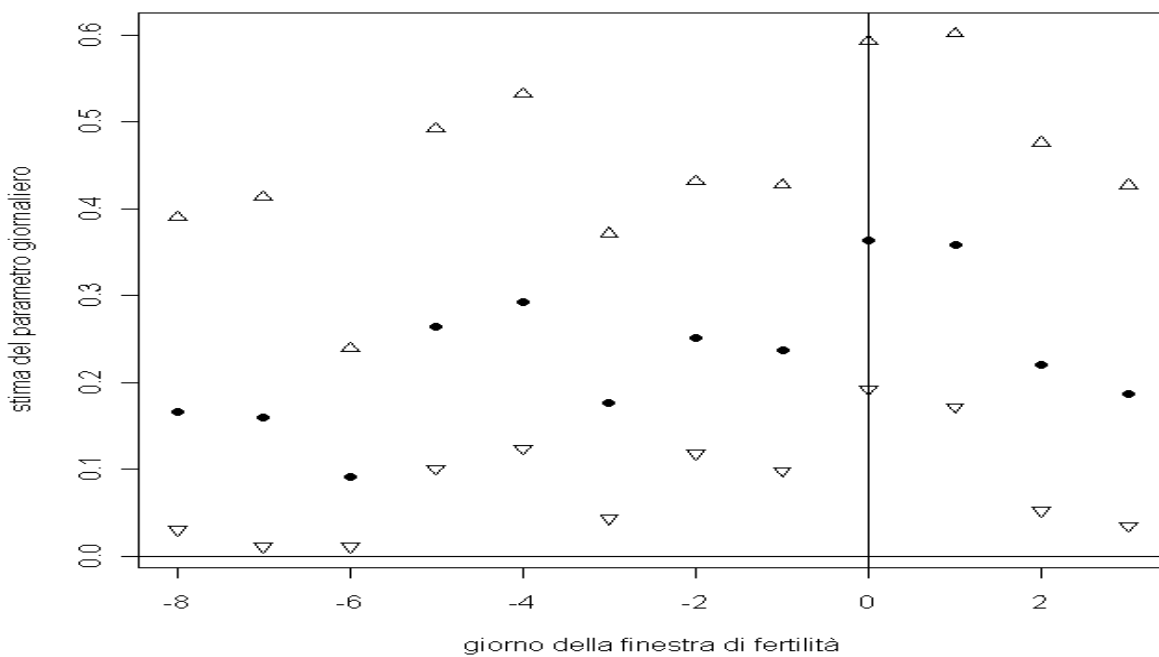




Tabella A.21. Stima ed intervalli di credibilità al 95% per i parametri relativi alla lunghezza della fase follicolare tenendo conto del giorno del rapporto. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione determinata sulla base del MRD.

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore		Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore
0,463	0,748	1,142	$\gamma_1$	0,518	0,882	1,400
0,461	0,856	1,400	$\gamma_2$	0,581	1,014	1,609
0,524	1,063	1,898	$\gamma_3$	0,592	1,129	1,914

Si passa alle stime per lo studio "Billings".

Grafico A.24. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio tenendo conto della durata della fase follicolare. Cicli dello studio "Billings".

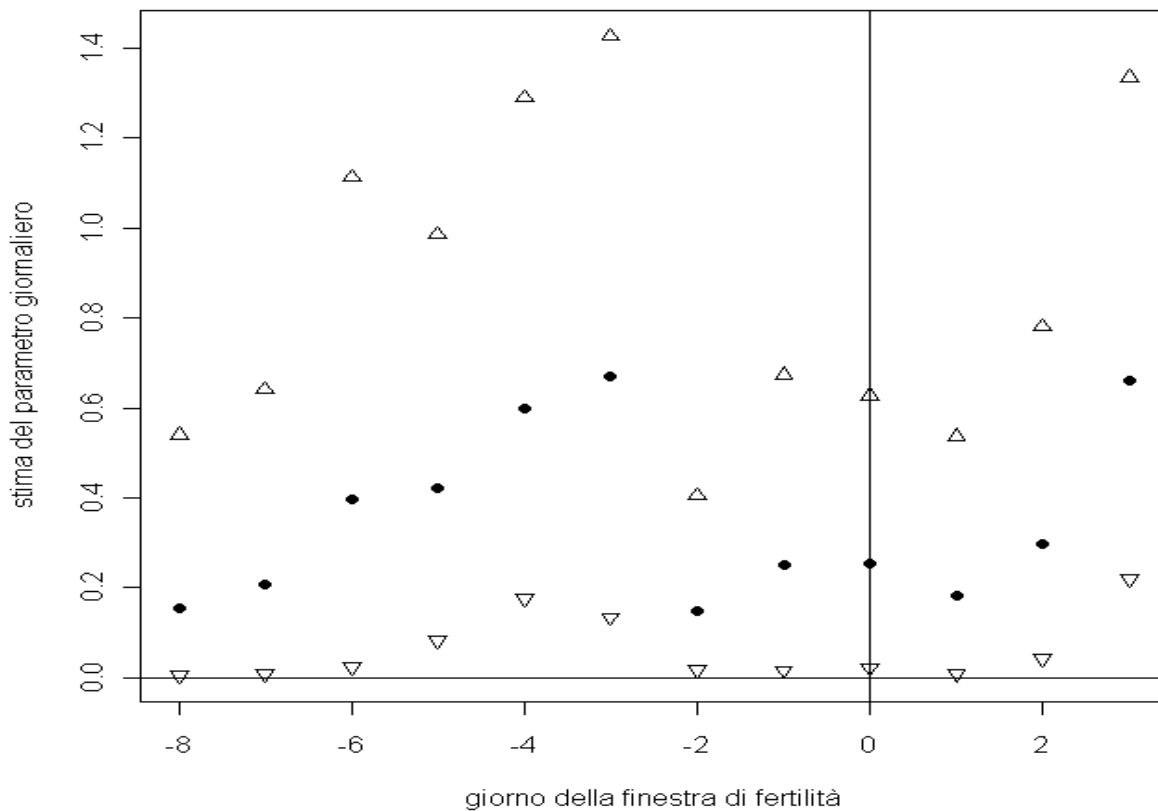


Grafico A.25. Stime ed intervalli di credibilità al 95% dei parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire una femmina tenendo conto della durata della fase follicolare. Cicli dello studio "Billings".

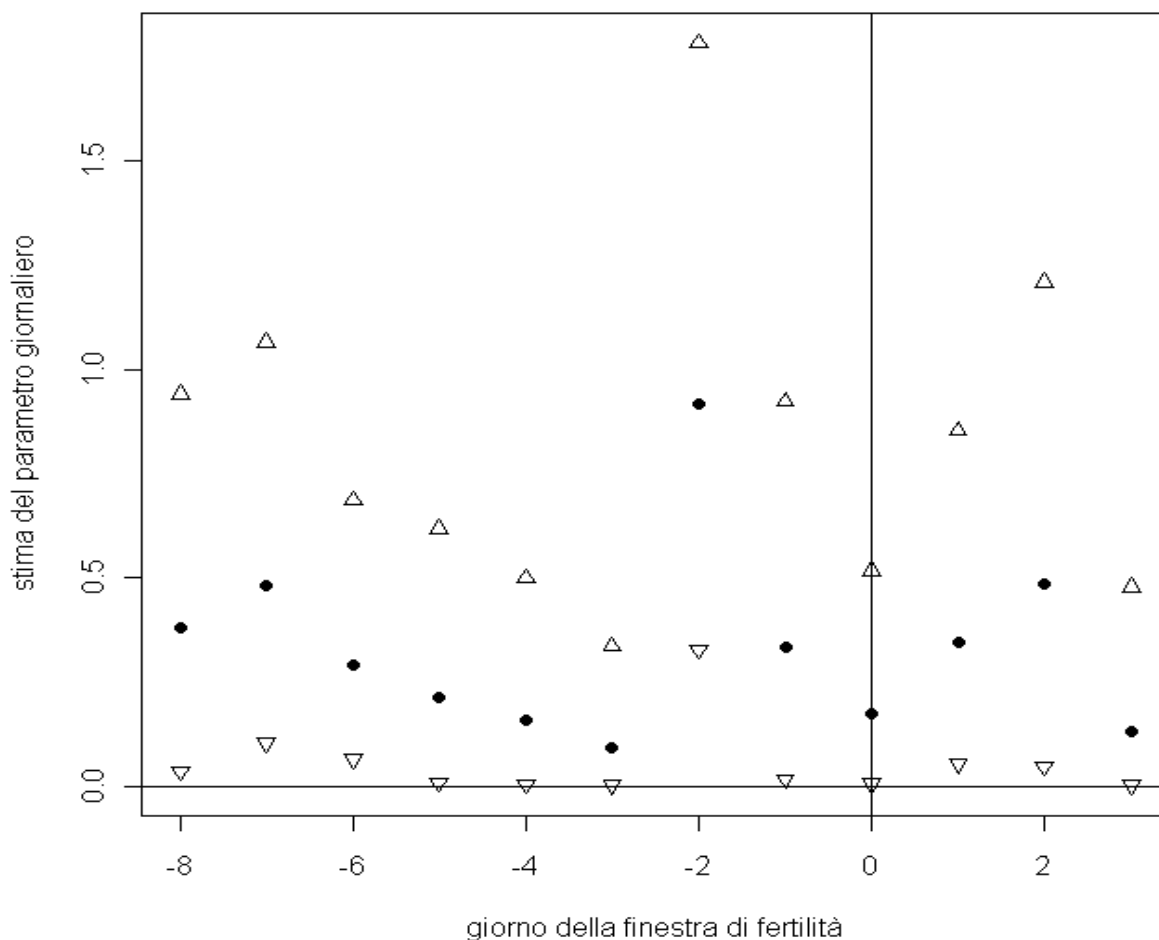


Tabella A.22. Stima ed intervalli di credibilità al 95% per i parametri relativi alla lunghezza della fase follicolare tenendo conto del giorno del rapporto. Cicli dello studio "Billings".

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore		Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore
0,329	0,692	1,257	$\gamma_1$	0,391	0,779	1,395
0,542	1,193	2,279	$\gamma_2$	0,389	0,881	1,692
0,400	1,001	1,257	$\gamma_3$	0,492	1,294	2,625

#### A.4.4 Un modello alternativo

Si utilizza il modello per eseguire le stime sui cicli dello studio "Fertili". In un primo momento l'ovulazione viene identificata con il *BBT shift*, si dispone così di 388 cicli.

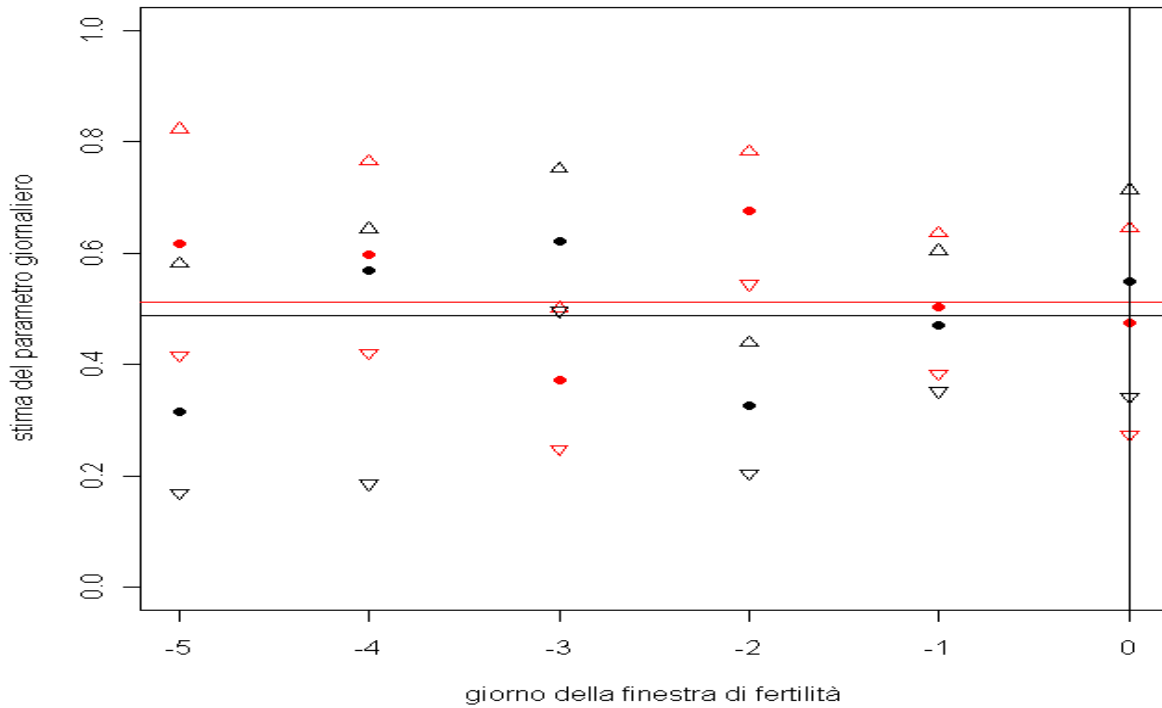
Dalla seguente tabella si evidenzia che se una coppia ha un rapporto il giorno -2 (parametro  $\beta_4$ ) ha una probabilità maggiore, ad un livello di significatività del 5%, di concepire un maschio mentre se il rapporto avviene tre giorni prima dell'ovulazione è più probabile, ad un livello del 10%, che venga concepita una femmina.

*Tabella A.23. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri relativi al giorno del rapporto. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione stimata tramite il BBT shift.*

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore		Estremo inferiore	Media	Estremo superiore
0,417	0,617	0,822	$\beta_1$	0,170	0,315	0,581
0,421	0,596	0,765	$\beta_2$	0,186	0,568	0,643
0,248	0,372	0,501	$\beta_3$	0,496	0,622	0,751
0,545	0,675	0,782	$\beta_4$	0,204	0,326	0,439
0,384	0,503	0,636	$\beta_5$	0,352	0,471	0,604
0,274	0,475	0,644	$\beta_6$	0,342	0,549	0,713

*Nota: intervalli di confidenza ottenuti con il metodo della log-verosimiglianza profilo.*

Grafico A.26. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio (in rosso) e del modello per la probabilità di concepire una femmina (in nero). Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione stimata tramite il BBT shift.



Note: le retta orizzontali sono i tassi attesi (maschi: 105/205; femmine: 100/205)

Utilizzando come *marker* il "picco del muco", si dispone di 378 cicli per stimare i parametri presenti nel modello.

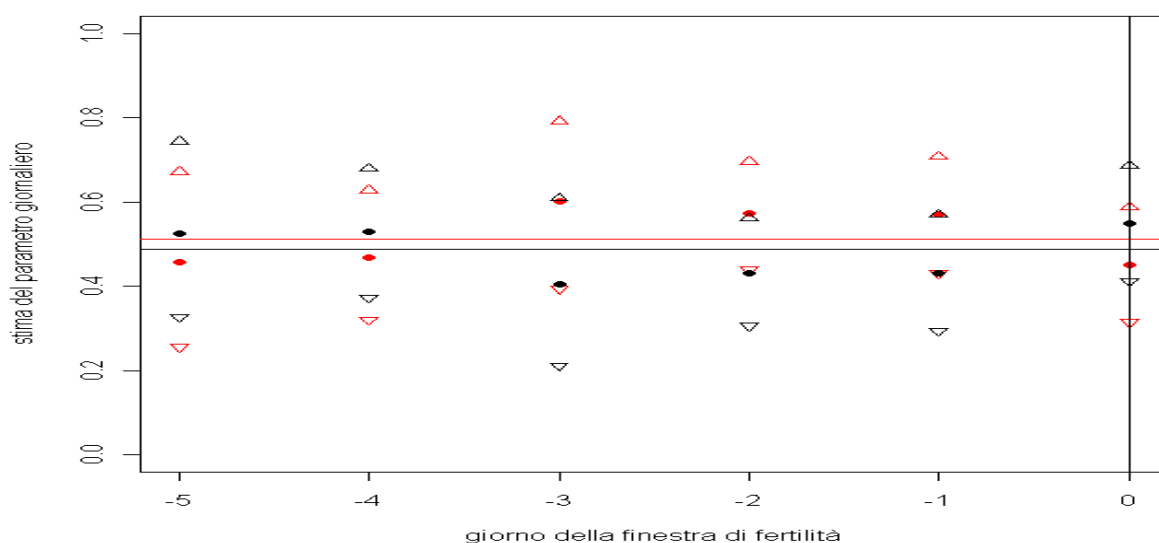
Per questo insieme di dati non si evidenziano differenze statisticamente significative tra i parametri del modello per la probabilità di concepire un maschio e i parametri del modello per la probabilità di concepire una femmina.

*Tabella A.24. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri relativi al giorno del rapporto. Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione stimata tramite il MRD.*

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore		Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore
0,256	0,457	0,672	$\beta_1$	0,326	0,524	0,744
0,321	0,469	0,628	$\beta_2$	0,372	0,528	0,679
0,394	0,600	0,792	$\beta_3$	0,211	0,404	0,609
0,440	0,572	0,695	$\beta_4$	0,306	0,431	0,561
0,431	0,571	0,707	$\beta_5$	0,294	0,430	0,570
0,315	0,450	0,588	$\beta_6$	0,413	0,548	0,686

*Nota: intervalli di confidenza ottenuti con il metodo della log-verosimiglianza profilo.*

*Grafico A.27. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio (in rosso) e del modello per la probabilità di concepire una femmina (in nero). Cicli dello studio "Fertili". Ovulazione stimata tramite il MRD.*



*Note: le rette orizzontali sono i tassi attesi (maschi: 105/205; femmine: 100/205)*

Per lo studio "Billings" si dispone di 98 osservazioni e questo fa sì che le stime delle sei coppie di parametri non siano ottimali (le sei somme delle coppie dei parametri non sono pari ad 1).

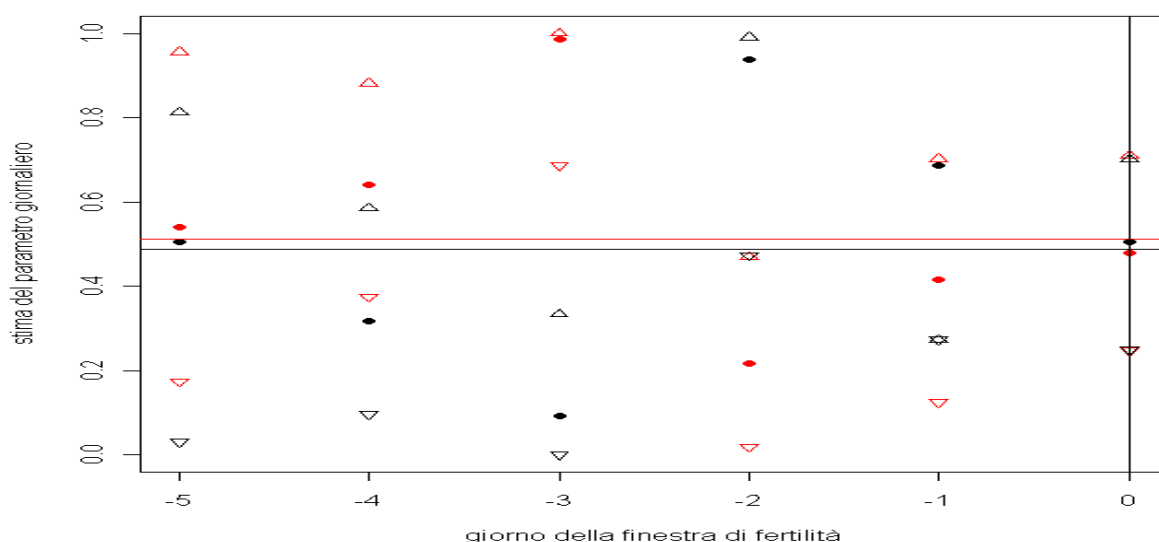
Per questi cicli ad un livello del 5%, è significativamente maggiore la probabilità di concepire un maschio se avviene un rapporto tre giorni prima dell'ovulazione mentre ad un livello del 10% è significativamente più probabile concepire una femmina se avviene un rapporto due giorni prima dell'ovulazione.

Tabella A.25. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri relativi al giorno del rapporto. Cicli dello studio "Billings".

Probabilità di concepire un maschio			Parametro	Probabilità di concepire una femmina		
Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore		Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore
0,174	0,539	0,955	$\beta_1$	0,0308	0,504	0,813
0,375	0,641	0,88	$\beta_2$	0,0962	0,318	0,585
0,686	0,984	1	$\beta_3$	0	0,0921	0,333
0,0195	0,217	0,469	$\beta_4$	0,473	0,937	0,473
0,125	0,415	0,702	$\beta_5$	0,273	0,687	0,990
0,248	0,480	0,710	$\beta_6$	0,259	0,506	0,700

Nota: intervalli di confidenza ottenuti con il metodo della log-verosimiglianza profilo.

Grafico A.28. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri per la probabilità di concepire un maschio (in rosso) e del modello per la probabilità di concepire una femmina (in nero). Cicli dello studio "Billings".



Note: le rette orizzontali sono i tassi attesi (maschi: 105/205; femmine: 100/205)

È stata compiuta una verifica che il modello definito in questa sezione riesca a stimare in modo opportuno la probabilità di concepire un maschio e la probabilità di concepire una femmina al variare del giorno in cui avviene il rapporto che porta al concepimento. Per questa ragione si selezionano i cicli nei quali si registra un solo rapporto sessuale durante la "finestra di fertilità" ridotta ai sei giorni. Si hanno a disposizione in questo modo 157 cicli da cui nascono 86 maschi e 71 femmine. Riducendo la "finestra di fertilità", si ha a disposizione un numero maggiore di cicli per i quali si registra un solo rapporto.

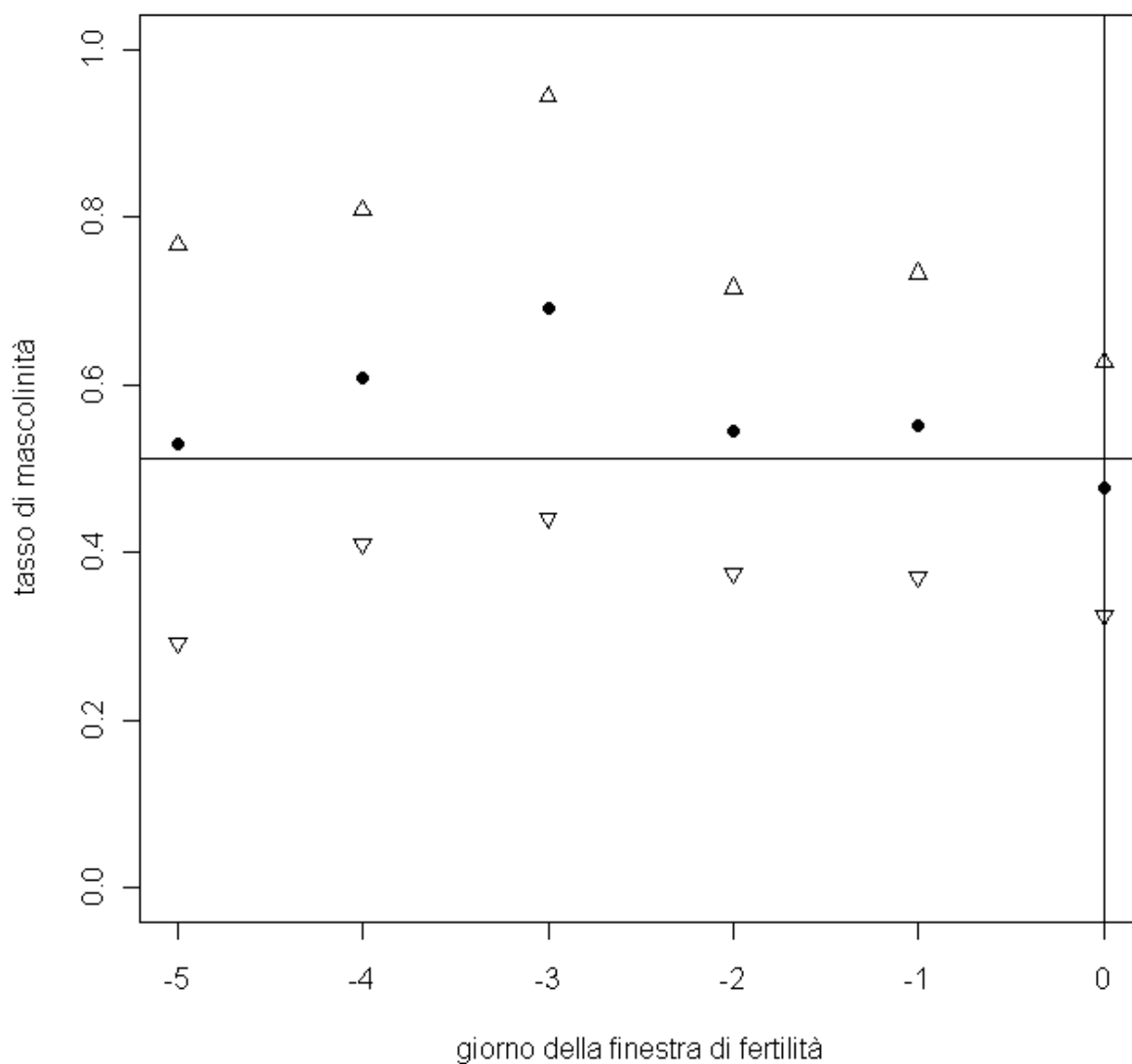
Se si assume che la probabilità di concepimento è nulla al di fuori di questi sei giorni, allora per questo complesso di cicli è possibile identificare il giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale che ha portato al concepimento.

Si calcolano i tassi di mascolinità e i tassi di femminilità come definiti in precedenza.

*Tabella A.26. Frequenza assoluta e percentuale di coppie che ha rapporti sessuali per giorno. Cicli di entrambi gli studi con un solo rapporto durante la "finestra di fertilità" ridotta.*

Giorno	Frequenza	Frequenza percentuale
-5	17	10,8%
-4	23	14,6%
-3	13	8,3%
-2	33	21,0%
-1	29	18,47%
0	42	26,7%

Grafico A.29. Tasso di mascolinità dei cicli terminati con una nascita per giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale. Cicli con un solo rapporto di entrambi gli studi con un solo rapporto durante la "finestra di fertilità" ridotta.



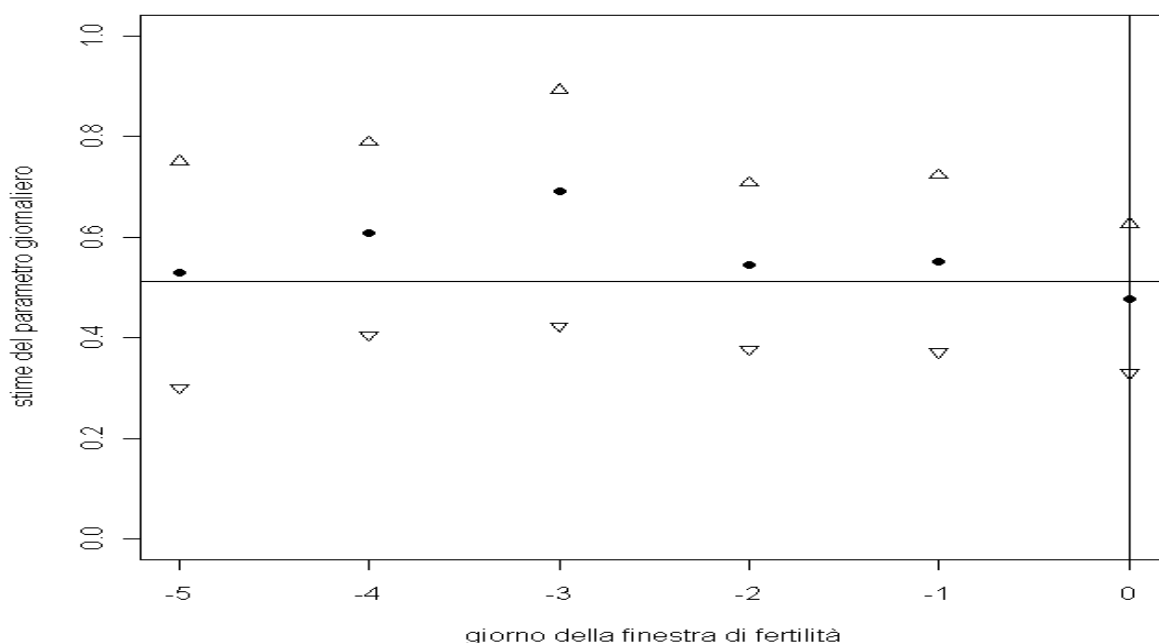
Nota: la retta orizzontale è il tasso atteso (105/205)



A questo punto per l'insieme di cicli selezionato viene effettuata la stima di massima verosimiglianza per i sei parametri giornalieri.

Si nota che le stime del modello ripropongono lo stesso andamento ed assumono all'incirca gli stessi valori ottenuti per i tassi di mascolintà rappresentati nel grafico precedente.

*Grafico A.30. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri del modello per la probabilità di concepire un maschio. Cicli di entrambi gli studi con un solo rapporto durante la "finestra di fertilità" ridotta.*

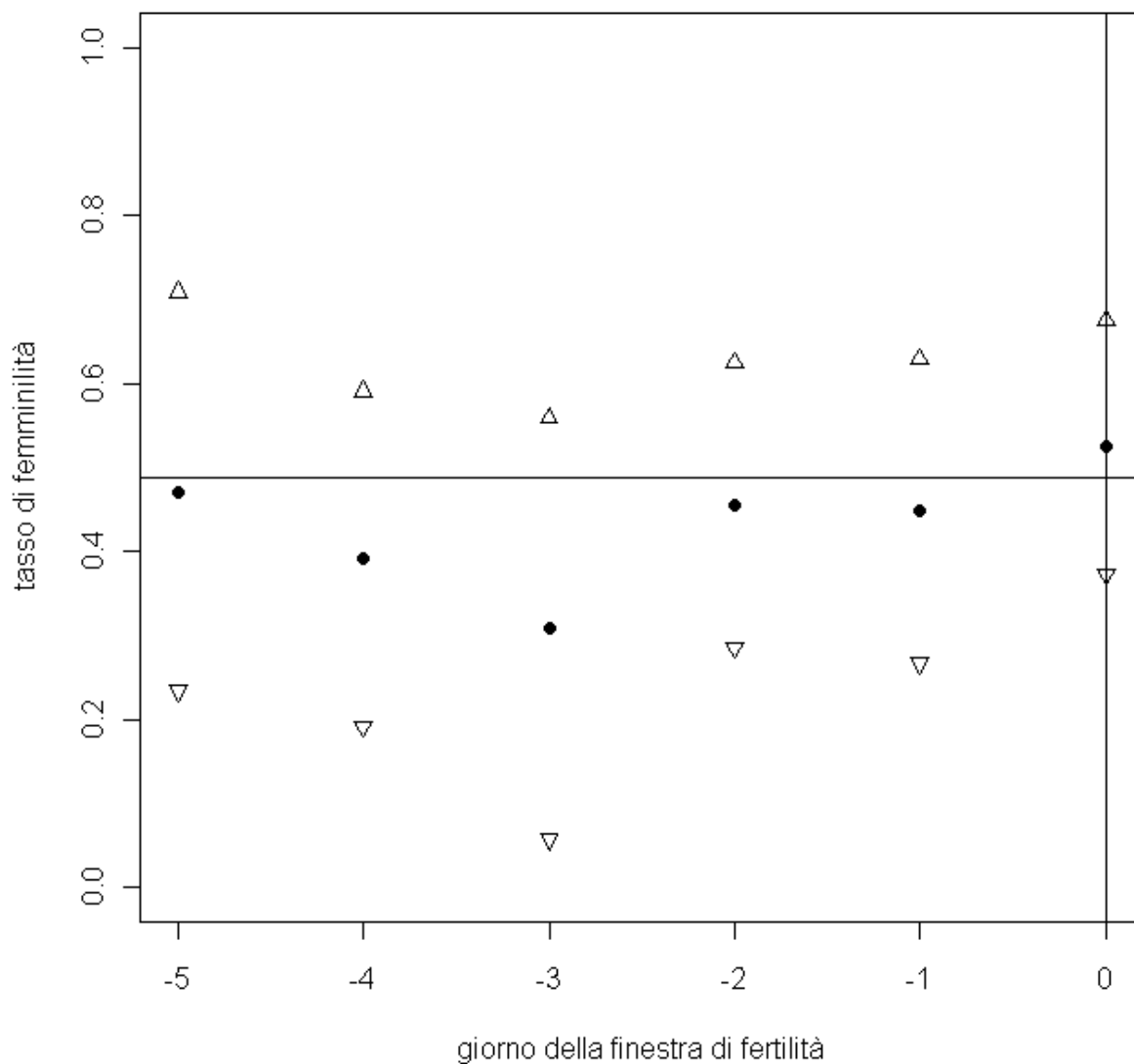


*Tabella A.27. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri relativi al giorno del rapporto per il modello relativo alla probabilità di concepire un maschio. Cicli di entrambi gli studi con un solo rapporto durante la "finestra di fertilità" ridotta.*

Parametro	Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore
$\beta_1$	0,301	0,529	0,750
$\beta_2$	0,405	0,608	0,789
$\beta_3$	0,423	0,692	0,892
$\beta_4$	0,377	0,545	0,707
$\beta_5$	0,372	0,552	0,722
$\beta_6$	0,330	0,476	0,625

*Nota: intervalli di confidenza ottenuti con il metodo della log-verosimiglianza profilo.*

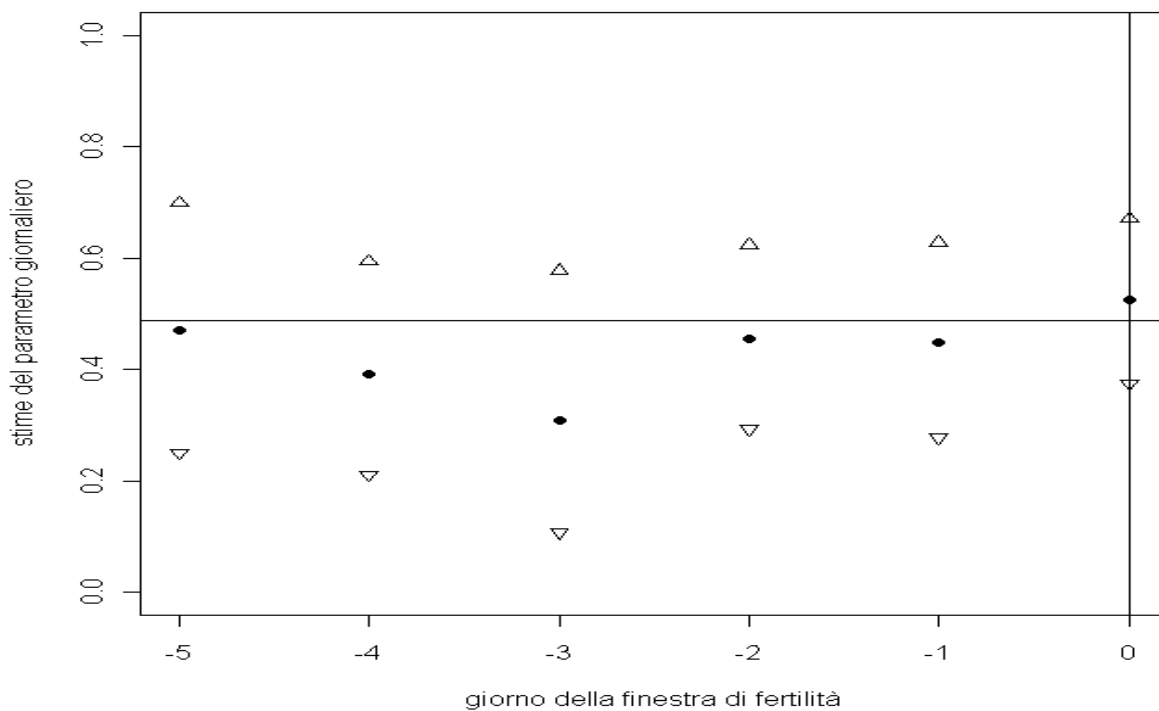
Grafico A.31. Tasso di femminilità dei cicli terminati con una nascita per giorno in cui è avvenuto il rapporto sessuale. Cicli con un solo rapporto di entrambi gli studi con un solo rapporto durante la "finestra di fertilità" ridotta.



Nota: la retta orizzontale è il tasso atteso (100/205)

Le stime dei sei parametri del modello analizzato in questa sezione per la probabilità di concepire una femmina hanno gli stessi valori ottenuti per i tassi di femminilità. Questo mostra che il modello è definito correttamente.

*Grafico A.32. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri giornalieri per la probabilità di concepire una femmina con un solo rapporto durante la "finestra di fertilità" ridotta.*



*Tabella A.28. Stima ed intervalli di confidenza al 95% per i parametri relativi al giorno del rapporto per il modello relativo alla probabilità di concepire una femmina. Cicli di entrambi gli studi con un solo rapporto durante la "finestra di fertilità".*

Parametro	Estremo inferiore	Stima	Estremo superiore
$\beta_1$	0,250	0,471	0,699
$\beta_2$	0,211	0,391	0,594
$\beta_3$	0,107	0,308	0,577
$\beta_4$	0,293	0,454	0,623
$\beta_5$	0,277	0,448	0,628
$\beta_6$	0,375	0,524	0,670

*Nota: intervalli di confidenza ottenuti con il metodo della log-verosimiglianza profilo.*



## Bibliografia

Astolfi P, Zonta LA. Reduced male births in major Italian cities. *Human Reproduction*, 1999, 14, 12, 3116-3119.

Carson SA. Sex selection: the ultimate in family planning. *Fertility and Sterility*, 1988, 50, 1, 16-19.

Colombo B., Masarotto G. Daily Fecundability: First Results from a New Data Base. *Demographic Research* 2000, 3, 5.

Colombo B, Mion A, Passarin K, Scarpa B. Cervical mucus symptom and daily fecundability: first result of a new database. *Statistical Methods in Medical Research*, 2006, 15, 161-180.

Dedè A. Il Metodo Billings: marcatore della fertilità per la predeterminazione del sesso del concepito. *La regolazione naturale della fertilità oggi, certezze e dubbi*. Congresso Internazionale, Milano. 1988

Diasio RB, Glass RH. Effects of pH on the migration of X and Y sperm. *Fertility and Sterility*, 1971. 22:303.

Dunson DB. Bayesian models for distinguishing effects on the level and the duration of fertility in the menstrual cycle. *Biometrics*, 2001. 57, 1067-1073.

Dunson DB, Stanford JB. Bayesian inference on predictors of conception probabilities. *Biometrics*, 2005. 61, 126-133.

France J, Graham FM, Gosling L, Hair P. A prospective study of preselection of sex of offspring by timing intercourse relative to ovulation. *Fertility and Sterility*, 1984, 41,6: 894-900.

France J, Graham FM, Gosling L, Hair P, Knox BS. Characteristics of natural conceptual cycles occurring in a prospective study of sex preselection: Fertility awareness symptoms, normal levels, sperm survival, and pregnancy outcome. *International Journal of Fertility*, 1992, 37, 4; 244-255.

Gray R, Simpson J, Bitto A, Queenan J, Li C, Kambic R, Perez A, Mean P, Barbato M, Stevenson W, Jeggings V. Sex ratio associated with timing of insemination and length of follicular phase in planned and unplanned pregnancies during use of natural family planning. *Human Reproduction*, 1998, 13, 5, 1397-1400.

Guerrero R. Sex ratio: a statistical association with the type and the time of the insemination in the menstrual cycle. *International Journal of Fertility*, 1970, 15, 4, 221-225.

Guerrero R. Association of the type and time of insemination within the menstrual cycle with the human sex ratio at birth. *The England Journal of Medicine*, 1974, 291, 1056-1059.

Guerrero R. Type and time of insemination within the menstrual cycle and human sex ratio at birth. *Studies in Family Planning*, 1975, 6, 367-371.

Harlap S. Gender of infants conceived on different days of the menstrual cycle. *New England – Journal of Medicine*, 1979, 300, 6, 1445-1448.

Helle S, Helama S, Jokela J. Temperature related birth sex ratio bias in historical Sami: warm years bring more sons. *Biology letters*, 2007, 4, 60-62.

James WH, Rostron J. Parental ag, parity and sex ratio in births in England and Wales, 1968-1977. *Journal Biosocial Science*, 1985; 17:47.

Joffe M, Bennet J, Best N, Jensen T. Sex ratio and time to pregnancy: analysis of four large European population surveys. *BioMetrics Journal*, 2007, 1-5.

Kleegman S. Can sex be planned by the physician? *Abstract of the 5<sup>th</sup> world congress of fertility and sterility*, 1966, *excepta medica international congress series 133*, Amsterdam.

Livi Bacci M. *Introduzione alla Demografia, Terza edizione 1999*. Loescher editore.

Mathews F, Johnson P, Nei A. You are what your mother eats: evidence for maternal preconception diet influencing foetal sex in humans. *Proceedings of the royal society*, 2008, 275, 1661-1668.

McSweeney L. A prospective study of sex preselection in Ondo, Nigeria, using the Billings ovulation method of natural family planning. *Bulletin of the natural family planning Council of Victoria*, 1993, 20, 4, 9-16.

Perez A. Sex ratio associated with natural family planning. 1984

Shettles LB. Factors influencing sex ratios. *International Journal Gynecol Obstet*, 1970, 8:643.

Smiths LJM, de Bie RA, Essed GG, van den Brandt PA. Time to pregnancy and sex offspring: cohort study. *BMJ*, 2005, 331, 1437-1438

Stolkowki J, Lorrein J. Preconceptional selection of fetal sex. *International Journal Gynaecol Obstet*, 1980,18, 440-443.

Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ. The sex of the baby may be related to the length of the follicular phase in the conception cycle. *Human Reproduction*, 1995, 10, 2, 304-307.

Williamson N, Lean TH, Vengadasalam D. Evaluation of an unsuccessful sex preselection clinic in Singapore. *Journal Biosocial Science*, 1978, 10, 375-388.

Zarutskie P, Muller C, Magone M, Soules M. The clinical relevance of selection techniques. *Fertility and Sterility*, 1989, 52, 6, 891-905.





## I comandi utilizzati

Le analisi statistiche sono eseguite utilizzando R.13.0.

Di seguito i comandi utilizzati per la stima dei due modelli Bayesiani gerarchici e del modello alternativo.

### Il giorno del rapporto

```
n<-length(Y)
K<-ncol(X)
Xvec<-c(X)
Kind<-c(col(X))
IDind<-c(matrix(rep(ccc,K),n,K))
N<-n*K
p<-K
U<-matrix(0,N,p)
for (k in 1:K){
  U[Kind==k,k]<-1
}
a<-rep(0.1,K)
b<-rep(0.1,K)
g<-rep(1,K)
zi<-matrix(0,n,1)
zik<-matrix(0,n,K)
l<-30000
prov<-matrix(0,l,K)
# ALGORITMO
for (j in 1:l){
# STEP 1
aik<-matrix(exp(U%*%log(g)),n,K)
eta<-c(X*aik)%*%rep(1,K)
zi[Y==1]<-qpois(runif(sum(Y),exp(-eta[Y==1]),1),eta[Y==1])
zik<-matrix(0,n,K)
for (k in 1:K) { zik[zi>0 & X[,k]==1,k]<- rbinom(sum(zi>0 & X[,k]==1), zi[zi>0 & X[,k]==1],
aik[zi>0 & X[,k]==1,k]/eta[zi>0 & X[,k]==1])
}
# STEP 2
for(h in 1:K){
  g[h]<-rgamma(1,a[h]+sum((U[,h]*c(zik))[X==1]),b[h]+sum(X[,h]))
  prov[j,h]<-g[h]
}
}
prov1<-prov[-c(1:5000),]
intervalli2<-matrix(0,12,3)
for (i in 1:12){
```

```

    intervalli2[i,1]<-quantile(prov1[,i],0.025)
    intervalli2[i,2]<-mean(prov1[,i])
    intervalli2[i,3]<-quantile(prov1[,i],0.975)
}
intervalli2
matplot(c(-8:3),intervalli2[,c(1,2,3)],pch=c(25,19,24),col="black",xlab="giorno della finestra di
fertilità",ylab="stima del parametro giornaliero")
abline(h=0,v=0)

```

## La durata della fase follicolare

```
n<-length(Y)
K<-ncol(X)
Xvec<-c(X)
Mvec<-c(M)
Kind<-c(col(X))
IDind<-c(matrix(rep(dati.2$CODICE,K),n,K))
N<-n*K
p<-K+3
U<-matrix(0,N,p)
for (k in 1:K){
  U[Kind==k,k]<-1
}
U<-matrix(0,N,p)
for (k in 1:K){
  U[Kind==k,k]<-1
}
for (i in 1:523)
{
  U[i,13]<-M[i,1]
  U[i,14]<-M[i,2]
  U[i,15]<-M[i,3]
}
# e così per gli altri casi
a<-rep(1,p)
b<-rep(1,p)
at<-rep(1,p)
bt<-rep(1,p)
g<-rep(0.5,p)
zi<-matrix(0,n,1)
zik<-matrix(0,n,K)
l<-30000
prov<-matrix(0,l,p)
aik<-matrix(1,n,K)
# ALGORITMO
for (j in 1:l){
# STEP 1
aik<-matrix(exp(U%%log(g)),n,K)
eta<-(X*aik)%*%rep(1,K)
zi[Y==1]<-qpois(runif(sum(Y),exp(-eta[Y==1]),1),eta[Y==1])
zik<-matrix(0,n,K)
for (k in 1:K) { zik[zi>0 & X[,k]==1,k]<- rbinom(sum(zi>0 & X[,k]==1), zi[zi>0 & X[,k]==1],
aik[zi>0 & X[,k]==1,k]/eta[zi>0 & X[,k]==1])
}
# STEP 2
for(h in 1:K){
```

```

g[h]<-rgamma(1,a[h]+sum((U[,h]*c(zik))[X==1]),b[h]+sum(U[Xvec==1,h]*exp(U[Xvec==1,-h]*%*%log(g[-
h])))
prov[j,h]<-g[h]
}
# STEP 3
for(f in (K+1):p){
  at[f]<-a[f]+sum((U[,f]*c(zik))[X==1])
  bt[f]<-b[f]+sum(U[Xvec==1,f]*exp(U[Xvec==1,-f]*%*%log(g[-f])))
  g[f]<-rgamma(1,at[f],bt[f])
  prov[j,f]<-g[f]
}
}
prov1<-prov[-c(1:5000),]
intervalli2<-matrix(0,15,3)
for (i in 1:12){
  intervalli2[i,1]<-quantile(prov1[,i],0.025)
  intervalli2[i,2]<-mean(prov1[,i])
  intervalli2[i,3]<-quantile(prov1[,i],0.975)
}
intervalli2
matplot(c(-8:3),intervalli2[c(1:12),c(1,2,3)],pch=c(25,19,24),col="black",xlab="giorno della finestra di
fertilità",ylab="stima del parametro giornaliero")
abline(h=0,v=0)

```

## Un modello alternativo

```
p<-c(0.003,0.014,0.027,0.068,0.176,0.237,0.255,0.212,0.103,0.008,0.035,0.0000001)
a<-matrix(0,523,12)
for (i in 1:523){
  for (j in 1:12){
a[i,j]<-(X[i,j]*p[j])/sum(p*X[i,])
  }
}

llM<-function(b){
f<-0
fa<-rep(0,523)
fb<-rep(0,523)
n<-length(Y)
tb<-exp(b)/(1+exp(b))
for (i in 1:n){
fa[i]<-
Y[i]*log(a[i,1]*tb[1]+a[i,2]*tb[2]+a[i,3]*tb[3]+a[i,4]*tb[4]+a[i,5]*tb[5]+a[i,6]*tb[6]+a[i,7]*tb[7]+a[i,8]*tb[8]+a[i,9]*tb[
9]+a[i,10]*tb[10]+a[i,11]*tb[11]+a[i,12]*tb[12])
fb[i]<-(1-Y[i])*log(1-
(a[i,1]*tb[1]+a[i,2]*tb[2]+a[i,3]*tb[3]+a[i,4]*tb[4]+a[i,5]*tb[5]+a[i,6]*tb[6]+a[i,7]*tb[7]+a[i,8]*tb[8]+a[i,9]*tb[9]+a[i,1
0]*tb[10]+a[i,11]*tb[11]+a[i,12]*tb[12]))
f[i]<-fa[i]+fb[i]
}
-sum(f)
}
fit<-function(b){
est<-optim(tM,llM)
return(est)
}

z<-fit(b)
z
kM<-z$par
betaM<-exp(kM)/(1+exp(kM))
betaM
# intervallo di confidenza per beta1
llM<-function(b){
f<-0
fa<-rep(0,523)
fb<-rep(0,523)
n<-length(Y)
tb<-exp(b)/(1+exp(b))
for (i in 1:n){
```

```

fa[i]<-
Y[i]*log(a[i,1]*tb[1]+a[i,2]*tb[2]+a[i,3]*tb[3]+a[i,4]*tb[4]+a[i,5]*tb[5]+a[i,6]*tb[6]+a[i,7]*tb[7]+a[i,8]*tb[8]+a[i,9]*tb[
9]+a[i,10]*tb[10]+a[i,11]*tb[11]+a[i,12]*tb[12])
fb[i]<-(1-Y[i])*log(1-
(a[i,1]*tb[1]+a[i,2]*tb[2]+a[i,3]*tb[3]+a[i,4]*tb[4]+a[i,5]*tb[5]+a[i,6]*tb[6]+a[i,7]*tb[7]+a[i,8]*tb[8]+a[i,9]*tb[9]+a[i,1
0]*tb[10]+a[i,11]*tb[11]+a[i,12]*tb[12]))
f[i]<-fa[i]+fb[i]
}
sum(f)
}

```

```

llM1 <- function(x){
f<-0
fa<-rep(0,523)
fb<-rep(0,523)
n<-length(Y)
tx<-exp(x)/(1+exp(x))
#tb<-exp(kM)/(1+exp(kM))
tb <-betaM
for (i in 1:n){
fa[i]<-
Y[i]*log(a[i,1]*tx+a[i,2]*tb[2]+a[i,3]*tb[3]+a[i,4]*tb[4]+a[i,5]*tb[5]+a[i,6]*tb[6]+a[i,7]*tb[7]+a[i,8]*tb[8]+a[i,9]*tb[9]+
a[i,10]*tb[10]+a[i,11]*tb[11]+a[i,12]*tb[12])
fb[i]<-(1-Y[i])*log(1-
(a[i,1]*tx+a[i,2]*tb[2]+a[i,3]*tb[3]+a[i,4]*tb[4]+a[i,5]*tb[5]+a[i,6]*tb[6]+a[i,7]*tb[7]+a[i,8]*tb[8]+a[i,9]*tb[9]+a[i,10]*
tb[10]+a[i,11]*tb[11]+a[i,12]*tb[12]))
f[i]<-fa[i]+fb[i]
}
sum(f)
}
massimo <-llM(kM)
intervalliM<-matrix(0,12,3)
funzione1<- function(x) llM1(x)-massimo+qchisq(0.95,1)/2
foo1<-uniroot(funzione1,interval=c(-2,kM[1]))$root
intervalliM[1,1]<- exp(foo1)/(1+exp(foo1))
foo1<- uniroot(funzione1,interval=c(kM[1],2))$root
intervalliM[1,3] <-exp(foo1)/(1+exp(foo1))
intervalliM[1,2] <-betaM[1]

```