

## Efectos del envejecimiento paterno sobre el desarrollo embrionario y vida post-natal de la descendencia

### Effects of paternal aging on embryo development and postnatal life of offspring

Silvia García Palomares<sup>1</sup>, Carlos Hermenegildo<sup>2,3</sup>, Miguel Ángel García-Pérez<sup>4</sup>, Antonio Cano<sup>5</sup>, Juan J. Tarín<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Biología Funcional y Antropología Física, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Valencia.

<sup>2</sup> Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia.

<sup>3</sup> Facultad de medicina, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

<sup>4</sup> Unidad de Investigación-INCLIVA, Universidad de Valencia.

<sup>5</sup> Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Valencia.

Este estudio ha sido realizado gracias a la ayuda BFI2003-04761 del Ministerio de Ciencia y Tecnología, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); ayudas ISCIII2006-PI0405 y PS09/00136 del Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo, cofinanciado por el FEDER; y las ayudas GV2004-B-206 y AE/2007/001 de la Generalitat Valenciana, Conselleria d'Empresa, Universitat i Ciència

#### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar los efectos de un envejecimiento paterno sobre el desarrollo embrionario y vida post-natal de la descendencia.

**Métodos:** Revisión de la literatura usando la base de datos PUBMED.

**Resultados:** El envejecimiento paterno se asocia con los siguientes efectos negativos sobre la descendencia: (a) aumento de la incidencia de trisomía 21, 15, 18 y 47 XXY y disminución de la trisomía 22; (b) mayor incidencia de anencefalia, espina bífida, atresia esofágica, fistula tráqueo-esofágica, onfalocele, gastrosquisis, defectos del septo atrial y ventricular, malformaciones de las extremidades, sindactilia, condrodistrofia, defectos renales, labio leporino, paladar hendido, malformaciones de oreja, cara y cuello, tumores en edad infantil (tumor de Wilms, cáncer de cerebro y leucemia) y en la vida adulta (cáncer de próstata y mama), perturbaciones metabólicas (e.g. diabetes tipo I), desórdenes neurofisiológicos y mentales (esquizofrenia, dificultades de aprendizaje, epilepsia, autismo y esclerosis múltiple); y (c) menor esperanza de vida.

**Conclusión:** El envejecimiento paterno se asocia con efectos negativos sobre la descendencia.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2012; 29: 129-136 ©2012 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

**Palabras clave:** *Descendencia, Efectos a largo plazo, Envejecimiento paterno*

Aceptado 12 Enero 2012

Correspondencia: Juan J. Tarín. Dpto de Biología Funcional y Antropología Física, Fac. de Ciencias Biológicas, Universidad de Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, España;

tarinjj@uv.es

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Secretaría general: Luis A. Quintero. Apdo. Correos 87. 46110 Godella (Valencia) España. Email: contacto@editorialmedica.com

---

## SUMMARY

**Objective:** To analyze the effects of paternal aging on embryo development and postnatal life of offspring.

**Methods:** A literature review using the PUBMED database.

**Results:** Paternal aging is associated with the following negative effects on offspring: (a) higher incidence of trisomy 21, 15, 18 and 47 XXY, and lower incidence of trisomy 22; (b) higher frequency of anencephaly, spina bifida, esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, omphalocele, gastroschisis, atrial septal and ventricular defects, extremity malformations, syndactyly, chondrodystrophy, renal defects, cleft lip/palate, eye, ear and face malformations, childhood (Wilm's tumour, brain cancer and leukaemia) and adulthood cancers (breast and prostate cancer), metabolism disturbances (e.g. type 1 diabetes), neurophysiological and mental disorders (schizophrenia, learning disabilities, epilepsy, autism and multiple sclerosis); and (c) lower life expectation.

**Conclusion:** Paternal aging is associated with negative effects on offspring.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2012; 29: 129-136 ©2012 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

**Key words:** *Long-term effects, Offspring, Paternal aging*

## INTRODUCCIÓN

Las sociedades occidentales presentan una población envejecida con aumentos continuos en la esperanza de vida debido al aumento de la calidad de vida y al progreso que se ha producido en la medicina terapéutica y preventiva, tal como la vacunación y la aparición de los antibióticos. Del año 2000 al 2050, la proporción de la población mayor de 60 y mayor de 80 años se doblará y se cuadruplicará, respectivamente (1). Este aumento es, sin embargo, paralelo a cambios funcionales mórbidos y premórbidos asociados con la edad que limita la vida independiente y libre de la población mayor (2). Por esta razón, la búsqueda de estrategias para mantener y aumentar la salud física y el bienestar es interminable. La gente aspira a emprender un "envejecimiento activo" (3). Por lo tanto, una tarea importante de la sociedad moderna no es solamente prolongar la vida de las personas, sino también asegurar la independencia y la salud de la población mayor, mejorando su calidad de vida, lo que conducirá a una disminución de los costes que supone el cuidado de la gente mayor (4).

Los problemas de salud relacionados con la edad, incluyendo la disminución gradual de la función gonadal en hombres de mediana edad, han ganado interés en la comunidad médica. Esta disminución gradual de la función gonadal es debida a que se produce un conjunto de modificaciones que afectan al sistema reproductor masculino. Concretamente, el envejecimiento masculino se asocia con alteraciones que afectan al aparato reproductor como son: aumento del volumen de la próstata (5), niveles de Antígeno Prostático Específico (PSA) (6) y del Baremo Internacional de Sin-

tomatología Prostática (IPSS) (7), así como disminución del peso (8) y volumen testiculares (9), y volumen (8) y longitud de los túbulos seminíferos (8). Además, se produce un descenso de la calidad espermática debido a una disminución del volumen seminal (10), porcentaje de espermatozoides normales en el eyaculado (11) y motilidad espermática (10). También, se producen alteraciones endocrinas que hacen que algunas hormonas reduzcan sus niveles, incluyendo a la testosterona libre y total (12) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) (13), en tanto que otras aumentan su concentración, tales como la hormona foliculo-estimulante (FSH) (14), y globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) (12). Por otro lado, también se produce un incremento del daño genómico, como es el aumento de la frecuencia de anomalías cromosómicas en espermatozoides incluyendo disomías de los cromosomas 4 (15) y 9 (16), nulisomía 21 (17), hiperhaploidía XY (18), diploidía (16) y anomalías estructurales (19), además de un aumento de la fragmentación del ADN (20-22). En cambio, el envejecimiento del hombre no afecta a la concentración espermática, a los niveles de hormona luteinizante (LH) (12), estradiol (E2) (23), ni a la proporción de espermatozoides Y vs X (22).

El creciente interés sobre el efecto del envejecimiento en el potencial de fecundación del hombre es debido al hecho que hay un número cada vez mayor de parejas de edad reproductiva avanzada que desean tener hijos. Actualmente, la recomposición de las familias, frecuentemente, empareja a un hombre maduro con una mujer más joven, mientras que la contracepción permite a ciertas parejas esperar más

tiempo antes de tener su primer hijo. La fertilidad en hombres, por lo general, persiste bien hasta una edad avanzada. Sin embargo, el envejecimiento paterno puede constituir un problema en la reproducción, fundamentalmente, porque la fertilidad disminuye y el riesgo de anomalías de la descendencia aumenta con la edad de los padres (24). Evidencias epidemiológicas sugieren que el 15% de las parejas actuales experimentarán infertilidad y, de estos casos, un 25% serían debidos a factor masculino (25). En esta línea, se ha observado una relación entre el envejecimiento masculino y subfecundidad (disminución de la capacidad de tener un hijo vivo, aunque también se aplica para referirse a un descenso de la probabilidad de concepción) (26). Se ha comprobado que, a medida que aumenta la edad del padre (sobre todo cuando los hombres tienen  $\geq 40$  años), se incrementa el porcentaje de parejas con incapacidad para concebir, así como el porcentaje de parejas que tardan  $>12$  meses en gestar. En relación con otros parámetros, tales como porcentaje de fecundación y de embarazo, hay discrepancias, puesto que aproximadamente la mitad de los estudios encuentran una asociación (27), mientras que la otra mitad no evidencia ningún efecto negativo del envejecimiento paterno (18). Parece ser que el porcentaje de implantación no se ve afectado por el envejecimiento del hombre.

En esta revisión de la literatura, analizaremos los efectos de un envejecimiento paterno sobre el desarrollo embrionario y vida post-natal de la descendencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó la base de datos MEDLINE/ PubMed. Los términos de búsqueda fueron: envejecimiento, hombre, próstata, testículo, eyaculación, calidad espermática, alteraciones hormonales, testosterona, hormona folículo-estimulante, hormona luteinizante, globulina de unión a hormonas sexuales, estradiol, dehidroepiandrosterona sulfato, espermatozoides, anomalías cromosómicas, trisomía, peso en el nacimiento, malformaciones congénitas, muerte fetal, fragmentación del ADN espermático. Se revisaron los artículos publicados entre 1986 y 2008.

### Peso en el nacimiento

La mayoría de artículos (28-31) no encuentran una asociación estadísticamente significativa entre la edad paterna y el peso en el nacimiento de su descendencia. En 2 artículos (28;31), se observa una ligera tendencia hacia un menor peso corporal en el nacimiento a medida que aumenta la edad paterna. Sólomente, los estudios realizados por Lekea-Karanika et al. (32) (109), Astolfi et al. (33) y Reichman et al. (34), alcanzan significación estadística. Hay que destacar el hecho que Lekea-Karanika et al. (32) sólo en-

contraron diferencias significativas cuando incluyeron en el estudio a mujeres multigrávidas y se excluyeron a las mujeres primigrávidas.

### Nacimientos prematuros

No hay un consenso respecto a la influencia de la edad paterna sobre el riesgo de nacimiento prematuro. Mientras 2 artículos (35;36) encuentran una asociación entre estas variables, el resto de artículos no encuentran dicha relación (28;31;37;38). Los 2 artículos (35;36) que encuentran una asociación coinciden en destacar que esta influencia es mayor para nacimientos muy prematuros ( $< 32$  semanas) que para nacimientos prematuros ( $< 37$  semanas).

### Muerte fetal

Todos los estudios revisados muestran que hay un efecto de la edad paterna sobre el riesgo de aborto espontáneo  $<20$  semanas (39-42), muerte fetal tardía  $\geq 20$  semanas (41) y parto de un feto muerto  $\geq 28$  (43;44). Sin embargo, hay una discrepancia respecto a la influencia de la edad materna. Mientras, en 3 artículos (40;42;44), el efecto de la edad paterna es independiente de la edad materna, en otros 3 artículos (39;41;43), el efecto paterno se ve modificado por la edad materna. No obstante, en estos últimos estudios hay un umbral de edad paterna  $\geq 40$  años (39;43) ó  $\geq 50$  años (41) a partir del cuál la edad paterna ejerce un efecto independiente de la edad materna.

### Malformaciones congénitas

La Tabla 1 presenta, únicamente, los artículos en los que la edad paterna tiene un efecto significativo sobre la malformación estudiada. Hay que resaltar que la literatura no muestra una asociación significativa de la edad paterna con anomalías de la piel, pelo y uñas. Del mismo modo, otros trabajos no encuentran una asociación de la edad paterna con (a) defectos del sistema nervioso central en general (45) o, en particular, tales como anencefalia (46-48), espina bífida (46;48), encefalocele (46), hidrocefalia (47-49) y microcefalia (48). (b) Malformaciones del sistema digestivo, como por ejemplo fistula traqueo-esofágica (47;50), estenosis/atresia rectal (48), estenosis pilórica (46;47;50), anomalías del bazo (50), malformaciones anales (44), atresia del intestino delgado (42) y enfermedad de Hirschsprung (47;50). (c) Malformaciones del sistema cardiovascular, incluyendo defectos del corazón (46;50-52) y anomalías de las válvulas del corazón, conducto arterioso permeable, ostium atrioventricular común, transposición de las grandes arterias, estenosis/atresia de la arteria pulmonar, coartación

TABLA 1

**Envejecimiento paterno y malformaciones congénitas**

Sistema	Defecto	Referencia
Nervioso	Defectos de tubo neural (anencefalia y espina bífida)	[50]
	Otros defectos del sistema nervioso central que excluye defectos de tubo neural, anencefalia, espina bífida e hidrocefalia	[49]
	Anencefalia	[66]
Sistema digestivo	Fístula traqueo- esofágica / atresia esofágica	[46]
	Hernia diafragmática	[47]
	Onfalocele/ gastrosquisis	[46]
	Gastrosquisis	[67]
Sistema cardiovascular	Malformaciones corazón	[46]
	Defectos del septo atrial	[47]
	Defectos del septo atrial	[68]
	Defectos del septo ventricular	[47]
Sistema músculo-esquelético	Malformaciones extremidades	[45]
	Sindactilia	[55]
	Otras anomalías musculoesqueléticas/ integumentales	[48]
	Condrodistrofia	[47]
Sistema respiratorio	Sistema respiratorio	[66]
Sistema urogenital	Defectos renales	[49]
	Pseudohermafroditismo	[47]
Cráneo-faciales y cuello	Oreja/cara/cuelloc	[49]
	Labio leporino o fisura palatina	[69]
	Fisura palatina	[55;70]
	Fisura palatina	[55;70]
	Sinus inversus	[47]
Otros	Sinus inversus	[47]

de la aorta y teratología de Fallot (47;53;54). (d) Malformaciones del sistema músculo-esquelético, en general (45) o, en particular, tales como polidactia (36;48), sindactilia (48), pie zambo (48;55) y reducción de las extremidades superiores (47;50) e inferiores (50). (e) Malformaciones del sistema respiratorio, en general (45) o, en particular, del diafragma (50). (f) Malformaciones del sistema urogenital (49). Y (g) malformaciones cráneo-faciales y cuello (45).

### Trisomía en la descendencia

Sloter et al. (56) realizó una revisión bibliográfica encontrando una asociación positiva estadísticamente significativa de la edad paterna con la presencia de trisomía 21 en la descendencia sólo en 7 de los 23 trabajos revisados. Además, en 4 de los 7 trabajos, el efecto significativo se encontró a partir de los 50 años de edad.

En la presente revisión, sólo en 2 (45;48) de los 5 artículos analizados (45;46;48;57;58), se muestra una asociación positiva, estadísticamente significativa, entre la incidencia de trisomía 21 y el aumento de la edad paterna, después de controlar el efecto de la edad materna y otros factores tales como paridad, raza de los padres, consumo de tabaco o alcohol durante embarazo, educación de la madre y sexo del niño.

Sloter et al. (56) también estudiaron el efecto de la edad paterna sobre la incidencia de trisomías distintas a la 21. Sólomente, en 2 de 12 trabajos revisados, se observó un aumento significativo de la incidencia de trisomía 18, o disminución significativa de la incidencia de trisomía 22 conforme aumenta la edad del padre. Por otra parte, en 1 de 6 artículos analizados, se encontró una correlación positiva entre la edad del padre y la incidencia del cariotipo 47XXY.

TABLA 2

## Efectos a largo plazo del envejecimiento paterno sobre la descendencia

	Efecto a largo plazo	Referencia
Procesos tumorales	Tumor de Wilms	[71;71;72]
	Leucemia	[73-76]
	Cáncer de cerebro	[74]
	Cáncer de próstata	[77-80]
	Cáncer de mama	
Perturbaciones metabólicas	Diabetes tipo I	[81-83]
Desórdenes neurofisiológicos mentales	Esquizofrenia y psicosis relacionadas	[84-91]
	Dificultades de aprendizaje	[92-95]
	Epilepsia	[96]
	Autismo	[97;98]
	Esclerosis múltiple	[99]
Longevidad	Menores tiempos de supervivencia	[61-63]

En el único artículo revisado por Slotter et al. (56) para la trisomía 15, se observó también un aumento de la incidencia a medida que aumenta la edad del padre.

Hay que destacar el hecho que Archer et al. (46) no encuentran una asociación significativa entre la edad del padre y la incidencia de trisomía 13 y 18 en la descendencia.

### Efectos a largo plazo sobre la descendencia

En la Tabla 2, se muestran los efectos a largo plazo de un envejecimiento paterno sobre la descendencia. El envejecimiento paterno se asocia con un aumento del riesgo de que la descendencia sufra determinados procesos tumorales, diabetes tipo I (aunque otros trabajos (59;60) no encuentran tal asociación), desórdenes neurofisiológicos y mentales en la descendencia.

El famoso inventor Alexander Graham Bell (61) después de analizar el árbol genealógico de 2756 descendientes de William Hyde, uno de los primeros colonizadores de Norwich, Connecticut, quién murió en 1681, encontró que aquellas personas cuyos padres tenían  $\approx 40$  años de edad en el momento de nacer, tenían  $\approx 20\%$  de vida más corta que aquellas cuyos padres tenían  $< 25$  años de edad. Este descubrimiento fue más tarde ampliado por otros estudios que analizaron el periodo de vida de 8052 hijos y 7979 hijas de familias aristocráticas europeas, nacidas en 1800-1880 (62), o 5317 hijos y 4664 hijas de familias de dos distritos vecinales alemanes, nacidos en 1650-1927 (63). Después de

ajustar para edad materna en el nacimiento y otros factores de confusión, estos estudios evidenciaron una correlación negativa significativa entre edad paterna en el nacimiento y longevidad de las hijas (las diferencias en la descendencia masculina no alcanzaron la significatividad estadística). Estos resultados, sin embargo, no pudieron ser confirmados por otros autores que analizaron 6415 hombres y 2441 mujeres de familias aristocráticas británicas, nacidas entre 740 y 1876 (64), ó 320 centenarias y 603 individuos control nacidos en Francia entre 1875 y 1890 (65).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Stas SN, Anastasiadis AG, Fisch H, Benson MC, Shabsigh R. Urologic aspects of andropause. *Urology* 2003; 61(2):261-6.
2. Bakshi S, Miller DK. Assessment of the aging man. *Med Clin North Am* 1999; 83(5):1131-49.
3. Kalache A, Gatti A. Active ageing: a policy framework. *Adv Gerontol* 2003; 11:7-18.
4. Allan CA, McLachlan RI. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(6):653-70.
5. Liu CC, Huang SP, Li WM, Wang CJ, Chou YH, Li CC et al. Relationship between serum testosterone and measures of benign prostatic hyperplasia in aging men. *Urology* 2007; 70(4):677-80.
6. Choi YD, Kang DR, Nam CM, Kim YS, Cho SY, Kim SJ et al. Age-specific prostate-specific antigen reference ranges in Korean men. *Urology* 2007; 70(6):1113-6.
7. Ozayar A, Zumrutbas AE, Yaman O. The relationship between lower urinary tract symptoms (LUTS), diagnostic indicators of be-



- nign prostatic hyperplasia (BPH), and erectile dysfunction in patients with moderate to severely symptomatic BPH. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(4):933-9.
8. **Johnson L, Abdo JG, Petty CS, Neaves WB.** Effect of age on the composition of seminiferous tubular boundary tissue and on the volume of each component in humans. *Fertil Steril* 1988; 49(6):1045-51.
  9. **Well D, Yang H, Houseni M, Iruvuri S, Alzeair S, Sansovini M et al.** Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Semin Nucl Med* 2007; 37(3):173-84.
  10. **Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM.** Sperm concentration and normal sperm morphology decrease and follicle-stimulating hormone level increases with age. *BJU Int* 2005; 96(7):1087-91.
  11. **Henkel R, Maass G, Schuppe HC, Jung A, Schubert J, Schill WB.** Molecular aspects of declining sperm motility in older men. *Fertil Steril* 2005; 84(5):1430-7.
  12. **Keenan DM, Takahashi PY, Liu PY, Roebuck PD, Nehra AX, Iranmanesh A et al.** An ensemble model of the male gonadal axis: illustrative application in aging men. *Endocrinology* 2006; 147(6):2817-28.
  13. **Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, Longcope C, McKinlay JB.** Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(3):385-90.
  14. **Lee DM, Ulubaev A, Tajar A, Pye SR, Pendleton N, Purandare N et al.** Endogenous hormones, androgen receptor CAG repeat length and fluid cognition in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(6):1155-64.
  15. **Rives N, Langlois G, Bordes A, Simeon N, Mace B.** Cytogenetic analysis of spermatozoa from males aged between 47 and 71 years. *J Med Genet* 2002; 39(10):E63.
  16. **Bosch M, Rajmil O, Egozcue J, Templado C.** Linear increase of structural and numerical chromosome 9 abnormalities in human sperm regarding age. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(10):754-9.
  17. **Lowe X, Collins B, Allen J, Titenko-Holland N, Breneman J, van BM et al.** Aneuploidies and micronuclei in the germ cells of male mice of advanced age. *Mutat Res* 1995; 338(1-6):59-76.
  18. **Plastira K, Msaouel P, Angelopoulou R, Zanioti K, Plastiras A, Pothos A et al.** The effects of age on DNA fragmentation, chromatin packaging and conventional semen parameters in spermatozoa of oligoasthenoatozoospermic patients. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24(10):437-43.
  19. **Sloter ED, Marchetti F, Eskenazi B, Weldon RH, Nath J, Cabreiros D et al.** Frequency of human sperm carrying structural aberrations of chromosome 1 increases with advancing age. *Fertil Steril* 2007; 87(5):1077-86.
  20. **Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R et al.** The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Hum Reprod* 2007; 22(1):180-7.
  21. **Singh NP, Muller CH, Berger RE.** Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril* 2003; 80(6):1420-30.
  22. **Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, Arnheim N, Tiemann-Boege I, Jabs EW et al.** Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(25):9601-6.
  23. **Beutel ME, Wiltink J, Hauck EW, Auch D, Behre HM, Braehler E et al.** Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients. *Eur Urol* 2005; 47(6):749-55.
  24. **Auroux M, Nawar NN, Naguib M, Baud M, Lapaquellerie N.** Post-pubescent to mature fathers: increase in progeny quality? *Hum Reprod* 1998; 13(1):55-9.
  25. **Templeton A.** Infertility-epidemiology, aetiology and effective management. *Health Bull (Edinb)* 1995; 53(5):294-8.
  26. **Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, te Velde ER.** Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Fertil Steril* 2004; 82(1):36-40.
  27. **Aboulghar M, Mansour R, Al-Inany H, bou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L et al.** Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(5):588-92.
  28. **Abel EL, Kruger M, Burd L.** Effects of maternal and paternal age on Caucasian and Native American preterm births and birth weights. *Am J Perinatol* 2002; 19(1):49-54.
  29. **Nahum GG, Stanislaw H.** Relationship of paternal factors to birth weight. *J Reprod Med* 2003; 48(12):963-8.
  30. **Parker JD, Schoendorf KC.** Influence of paternal characteristics on the risk of low birth weight. *Am J Epidemiol* 1992; 136(4):399-407.
  31. **Tough SC, Faber AJ, Svenson LW, Johnston DW.** Is paternal age associated with an increased risk of low birthweight, preterm delivery, and multiple birth? *Can J Public Health* 2003; 94(2):88-92.
  32. **Lekea-Karanika V, Tzoumaka-Bakoula C, Matsaniotis NS.** Socio-demographic determinants of low birthweight in Greece: a population study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(1):65-77.
  33. **Astolfi P, De PA, Zonta L.** Late childbearing and its impact on adverse pregnancy outcome: stillbirth, preterm delivery and low birth weight. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; 53 Spec No 2:2S97-105.
  34. **Reichman NE, Teitler JO.** Paternal age as a risk factor for low birthweight. *Am J Public Health* 2006; 96(5):862-6.
  35. **Astolfi P, De PA, Zonta LA.** Paternal age and preterm birth in Italy, 1990 to 1998. *Epidemiology* 2006; 17(2):218-21.
  36. **Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J.** Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005; 20(11):3173-7.
  37. **Bassili A, Mokhtar SA, Dabous NI, Zaher SR, Mokhtar MM, Zaki A.** Risk factors for congenital heart diseases in Alexandria, Egypt. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(9):805-14.
  38. **Basso O, Wilcox AJ.** Paternal age and delivery before 32 weeks. *Epidemiology* 2006; 17(4):475-8.
  39. **De La Rochebrochard E, Thonneau P.** Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002; 17(6):1649-56.

40. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2):369-77.
41. Nybo Andersen AM, Hansen KD, Andersen PK, Davey SG. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2004; 160(12):1214-22.
42. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2005; 161(9):816-23.
43. Astolfi P, De PA, Zonta LA. Late paternity and stillbirth risk. *Hum Reprod* 2004; 19(11):2497-501.
44. Rychtarikova J, Gourbin C, Wunsch G. Paternal age and child death: the stillbirth case. *European Journal of Population* 2004; 20:23-33.
45. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Basso O, Olsen J. Paternal age and preterm birth. *Epidemiology* 2005; 16(2):259-62.
46. Archer NP, Langlois PH, Suarez L, Brender J, Shanmugam R. Association of paternal age with prevalence of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79(1):27-34.
47. Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet* 1986; 39(5):648-60.
48. Yang Q, Wen SW, Leader A, Chen XK, Lipson J, Walker M. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum Reprod* 2007; 22(3):696-701.
49. Kazaura M, Lie RT, Skjaerven R. Paternal age and the risk of birth defects in Norway. *Ann Epidemiol* 2004; 14(8):566-70.
50. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995; 6(3):282-8.
51. Cedergren MI, Selbing AJ, Kallen BA. Risk factors for cardiovascular malformation—a study based on prospectively collected data. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28(1):12-17.
52. Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. *Am J Med Genet* 1997; 71(1):42-6.
53. Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology* 1994; 50(1):80-4.
54. Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology* 1991; 44(4):429-40.
55. Polednak AP. Paternal age in relation to selected birth defects. *Hum Biol* 1976; 48(4):727-39.
56. Slotter E, Nath J, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents. *Fertil Steril* 2004; 81(4):925-43.
57. Dzurova D, Pikhart H. Down syndrome, paternal age and education: comparison of California and the Czech Republic. *BMC Public Health* 2005; 5:69.
58. Kazaura MR, Lie RT. Down's syndrome and paternal age in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16(4):314-19.
59. Bache I, Bock T, Volund A, Buschard K. Previous maternal abortion, longer gestation, and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1063-5.
60. Bock T, Pedersen CR, Volund A, Pallesen CS, Buschard K. Perinatal determinants among children who later develop IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17(10):1154-7.
61. Bell AG. The duration of life and conditions associated with longevity. A study of the Hyde genealogy. The Genealogical Record Office, Washington, D.C.. 1918.
62. Gavrilova NS, Gavrilov LA, Evdokushkina GN, Semyonova VG. Early-life predictors of human longevity: analysis of the XIXth century birth cohorts. *Annales de Démographie Historique* 2003; 2:177-98.
63. Kemkes-Grotenthaler A. Parental effects on offspring longevity—evidence from 17th to 19th century reproductive histories. *Ann Hum Biol* 2004; 31(2):139-58.
64. Westendorp RG, Kirkwood TB. Maternal and paternal lines of familial longevity. *Population. An English Selection* 2001; 13:223-36.
65. Robine JM, Cournil A, Henon N, Allard M. Have centenarians had younger parents than the others? *Exp Gerontol* 2003; 38(4):361-5.
66. Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Ege-naes J et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol* 2004; 159(4):358-63.
67. Imaizumi Y. Anencephaly in Japan: paternal age, maternal age and birth order. *Ann Hum Genet* 1979; 42(4):445-55.
68. Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology* 1994; 50(1):80-4.
69. Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen LB, Andersen AM, Murray JC et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2005; 16(3):311-6.
70. Polednak AP. Paternal age in relation to selected birth defects. *Hum Biol* 2011; 48:727-39.
71. Olson JM, Breslow NE, Beckwith JB. Wilms' tumour and parental age: a report from the National Wilms' Tumour Study. *Br J Cancer* 1993; 67(4):813-8.
72. Sharpe CR, Franco EL, de CB, Lopes LF, Barreto J, Johnsson R et al. The influence of parental age on the risk of Wilms' tumour. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(2):138-43.
73. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6):1428-37.
74. Hemminki K, Kyyronen P, Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. *Epidemiology* 1999; 10(3):271-5.
75. Murray L, McCarron P, Bailie K, Middleton R, Davey SG, Dempsey S et al. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer* 2002; 86(3):356-61.
76. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol* 2006; 35(6):1495-503.
77. Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Cupples LA, Myers RH,

- Splansky GL et al.** Parental age at child's birth and son's risk of prostate cancer. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150(11):1208-12.
78. **Hodgson ME, Newman B, Millikan RC.** Birthweight, parental age, birth order and breast cancer risk in African-American and white women: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2004; 6(6):R656-R667.
79. **Holmberg L, Ekblom A, Calle E, Mokdad A, Byers T.** Parental age and breast cancer mortality. *Epidemiology* 1995; 6(4):425-7.
80. **Le ML, Kolonel LN, Myers BC, Mi MP.** Birth characteristics of premenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1988; 57(4):437-9.
81. **Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC.** Parental age at delivery, birth order, birth weight and gestational age are associated with the risk of childhood Type 1 diabetes: a UK regional retrospective cohort study. *Diabet Med* 2005; 22(2):200-6.
82. **Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR, Waugh NR, Cole SK.** A case-control investigation of perinatal risk factors for childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care* 1994; 17(5):376-81.
83. **Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G.** Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323(7309):369.
84. **Wohl M, Gorwood P.** Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry* 2007; 22(1):22-6.
85. **Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA et al.** Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2002; 159(9):1528-33.
86. **Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB.** Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7):673-8.
87. **Dalman C, Allebeck P.** Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *Am J Psychiatry* 2002; 159(9):1591-2.
88. **El-Saadi O, Pedersen CB, McNeil TF, Saha S, Welham J, O'Callaghan E et al.** Paternal and maternal age as risk factors for psychosis: findings from Denmark, Sweden and Australia. *Schizophr Res* 2004; 67(2-3):227-36.
89. **Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D et al.** Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(4):361-7.
90. **Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y et al.** Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population. *Schizophr Res* 2005; 76(2-3):337-42.
91. **Zammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingson T, Owen MJ et al.** Paternal age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003; 183:405-8.
92. **Auroux MR, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Fromantin M, Barthe J, Schwartz D.** Paternal age and mental functions of progeny in man. *Hum Reprod* 1989; 4(7):794-7.
93. **Malaspina D, Reichenberg A, Weiser M, Fennig S, Davidson M, Harlap S et al.** Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells. *Psychiatr Genet* 2005; 15(2):117-25.
94. **Mannerkoski MK, Aberg LE, Autti TH, Hoikkala M, Sarna S, Heiskala HJ.** Newborns at risk for special education placement: a population-based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(4):223-31.
95. **Roberts JM, Engel A.** Family background, early development and intelligence of children 6-11years. *Vital Health Statistics* 1974; 11(142):42.
96. **Vestergaard M, Mork A, Madsen KM, Olsen J.** Paternal age and epilepsy in the offspring. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(12):1003-5.
97. **Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK.** Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(4):334-40.
98. **Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S et al.** Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(9):1026-32.
99. **Montgomery SM, Lambe M, Olsson T, Ekblom A.** Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2004; 15(6):717-23.