

Section 2: English Abstract

Full title of research project

Socioeconomic adversity, biobehavioral factors and aging indicators: A lifecourse approach among two generations in the Jerusalem Perinatal Study Cohort

Investigators: full name and affiliations

Hagit Hochner, Braun School of Public Health, Hebrew University of Jerusalem
Salomon Israel, Department of Psychology, Hebrew University of Jerusalem
Iaroslav Youssim, Braun School of Public Health, Hebrew University of Jerusalem
Yechiel Friedlander, Braun School of Public Health, Hebrew University of Jerusalem

Key Words

Longitudinal studies, intergenerational relationships, biological age, aging, socioeconomic status, health behavior, mortality, disparities

Abstract

An abstract of up to **300 words** should include these headings: (1) Scientific Background (2) Objectives (3) Methodology (4) Findings (5) Conclusions (6) Policy Implications / recommendations

Scientific Background: Socio-economic position (SEP) and changes over time in SEP (social mobility) are strong predictors of aging-related morbidity and premature mortality. However, the effect of the environment on the rate of aging differs between people and is also a function of their cognitive, behavioral, and genetic traits.

Research Objectives: Using extensive longitudinal data from the Jerusalem perinatal study, we aimed to broadly examine the relationships between SEP and aging in offspring and parents, as well as the impact of socio-behavioral factors.

Methods and Main Findings:

Project 1 - Factors of Aging in Offspring: We used data on ~1400 offspring (age 32) and a subsample of ~600 offspring retested 10 years later (at age 42). Body size changes from birth to age 17 and age 17 to 32 were associated with higher biological age at 32. Birth weight positively correlated with cognitive performance. Lower education level and Ultra-Orthodox religiosity at age 32 predicted worse aging outcomes, while intense physical activity showed a negative association.

Project 2 - Factors of Aging in Parents: Based on over 30,000 mother-father pairs, we showed that marriages with a more educated partner were linked to decreased all-cause mortality in men. Having an older partner negatively affected the health of both sexes, while a younger partner had benefits for men.

Project 3 - Intergenerational Correlation in the Aging Process: In ~1400 offspring-parent trios we demonstrated that parents had increased mortality as their offspring's biological age rose. These intergenerational associations were influenced by SEP and offspring sex.

Discussion and Conclusions: SEP and behavioral factors play significant roles in the aging process. Aging trajectories within families are influenced by environmental factors.

Policy Implications and Recommendations: Our study reveals the substantial influence of socioeconomic and behavioral factors on population aging, not only among the elderly but also in young adults. These findings call for policy makers to define goals and implement early interventions to address accelerated aging in at-risk youth and families, promoting healthy aging in Israel and beyond.

Section 3: Hebrew Abstract

כותרת מלאה של המחקר

פערים במעמד חברתי-כלכלי, מאפיינים ביו-התנהגותיים ומדדי הזדקנות: גישת "מהלך החיים" בקרב שני דורות בקוהורט היילודה הירושלמי

חוקרים: שם מלא ושיוך מוסדי

חגית הוכנר, ביה"ס לבריאות הציבור, האוניברסיטה העברית בירושלים
שלמה ישראל, המחלקה לפסיכולוגיה, האוניברסיטה העברית בירושלים
ירוסלב יוסים, ביה"ס לבריאות הציבור, האוניברסיטה העברית בירושלים
יחיאל פרידלנדר, ביה"ס לבריאות הציבור, האוניברסיטה העברית בירושלים

מילות מפתח

מחקרי אורך, קשרים בין-דוריים, גיל ביולוגי, הזדקנות, מצב חברתי-כלכלי, התנהגות בריאות, תמותה, פערים

תקציר

תקציר שאורכו עד **200 מילים**, אשר יכלול כותרים אלה: (1) רקע (2) מטרות (3) שיטה (4) ממצאים עיקריים (5) מסקנות (6) המלצות / השלכות לקובעי המדיניות

רקע מדעי: מצב חברתי-כלכלי (SEP) ושינויים לאורך זמן ב-SEP (ניידות חברתית) הינם מנבאים חזקים לתחלואה הקשורה להזדקנות ותמותה מוקדמת. עם זאת, השפעת הסביבה על קצב ההזדקנות שונה בין פרטים והיא פונקציה של הפיזיולוגיה, הקוגניציה, ההתנהגות והמאפיינים הגנטיים שלהם. מטרות המחקר: תוך שימוש בנתונים אורכיים ממחקר היילודה הירושלמי, ביקשנו לבחון באופן נרחב את הקשרים בין SEP והזדקנות אצל צאצאים והוריהם, כמו גם את השפעתם של גורמים סוציו-התנהגותיים על קשרים אלו.

שיטות וממצאים עיקריים:

פרויקט 1 - גורמי הזדקנות בצאצאים: השתמשנו בנתונים על ~1400 צאצאים (גיל 32) וכן על תת-מדגם של ~600 צאצאים שנבדקו שוב 10 שנים מאוחר יותר (בגיל 42). שינויים בגודל הגוף מהלידה עד גיל 17 ומגיל 17 עד גיל 32 היו קשורים לגיל ביולוגי גבוה יותר בגיל 32. משקל לידה נמצא בקורלציה חיובית עם ביצועים קוגניטיביים. רמת השכלה נמוכה יותר ורמת דתיות חרדית בגיל 32 חזו תוצאות הזדקנות גרועות יותר בגיל 42, בעוד שפעילות גופנית אינטנסיבית הראתה קשר שלילי.

פרויקט 2 - גורמי הזדקנות אצל הורים: בהתבסס על למעלה מ-30,000 זוגות אמהות ואבות, הראינו שנישואין עם בן זוג משכיל יותר היו קשורים לירידה בתמותה מכל סיבה בגברים. נישואין לבן זוג מבוגר השפיע לרעה על הבריאות של שני המינים, בעוד שלבן זוג צעיר היו יתרונות בריאותיים לגברים בלבד. פרויקט 3 - מתאם בין-דורי בתהליך ההזדקנות: בקרב 1400 שלשות צאצאים-הורים הדגמנו כי הסיכון לתמותה מוקדמת בהורים עולה ככל שהגיל הביולוגי של צאצאיהם גבוה יותר. קשרים בין-דוריים אלו הושפעו מ-SEP ומין הצאצאים.

דין ומסקנות: SEP וגורמים התנהגותיים ממלאים תפקידים משמעותיים בתהליך ההזדקנות. תהליכי הזדקנות בתוך משפחות מושפעים גם מגורמים סביבתיים.

השלכות מדיניות והמלצות: המחקר שלנו חושף את ההשפעה המשמעותית של גורמים סוציו-אקונומיים והתנהגותיים על הזדקנות האוכלוסייה, לא רק בקרב קשישים אלא גם בקרב מבוגרים צעירים. ממצאים אלו קוראים לקובעי המדיניות להגדיר יעדים וליישם התערבויות מוקדמות לטיפול בהזדקנות מואצת בגילאים צעירים, ובכך לתרום למאמצים לקידום הזדקנות בריאה בישראל.

Section 4: Executive Summary- Hebrew

רקע מדעי: ככל שהאוכלוסייה מתבגרת, זיהוי יעדי התערבות למניעת מחלות לא מדבקות (non-communicable diseases, NCDs) נמצא בראש סדר העדיפויות של בריאות הציבור. הפתופיזיולוגיה של NCDs מתחילה מוקדם בחיים ומתבטאת לאורך כל מהלך החיים. מיקום סוציו-אקונומי (socio-economic position, SEP) ושינויים לאורך זמן ב-SEP (ניידות חברתית) הם מנבאים חזקים של NCDs ותמותה מוקדמת. מאפייני SEP נמוכים קשורים עם חוסר ויסות של מערכות חיסון/דלקתיות הקשורות להזדקנות מואצת. עם זאת, השפעת הסביבה על קצב ההזדקנות שונה בין אנשים, והיא פונקציה של התכונות הקוגניטיביות, ההתנהגותיות והגנטיות שלהם.

מטרות המחקר: מטרת-העל של מחקר זה הייתה לבחון באופן מקיף את הקשרים של SEP במהלך החיים על ההזדקנות הנמדדת בצאצאים ובהורים, ולהעריך כיצד גורמים התנהגותיים ופסיכו-סוציאליים תורמים לקשרים אלו. ההזדקנות בצאצאים נמדדה על ידי שימוש בגורמי סיכון הקשורים להזדקנות בנפרד וכמדד מסכם המשקף הזדקנות ביולוגית. ההזדקנות אצל ההורים באה לידי ביטוי בתמותה. שאלה רחבה זו פוצלה לסדרה של פרויקטים, שלכל אחד מהם מטרה ספציפית המתייחסת לפרספקטיבה שונה של מטרת-העל. פרויקטים אלה מתמקדים בהזדקנות אצל הצאצאים, בהזדקנות אצל ההורים או בקשר בין השניים.

שיטות המחקר והממצאים העיקריים:

פרויקט 1. גורמי הזדקנות בצאצאים: בפרויקט זה ביקשנו לחקור את הגורמים הסוציו-דמוגרפיים, ההתנהגותיים והפיזיולוגיים של הזדקנות ביולוגית. באופן ספציפי, נבדקו קשרים בין מדדי גודל גוף לאורך החיים, גורמים סוציו-דמוגרפיים והתנהגותיים, כמו גם אירועים מילדותיים סביב הלידה לבין הזדקנות ביולוגית. הנתונים עבור הניתוחים הבאים מבוססים על כ- 1400 צאצאים משתתפי מחקר מעקב JPS בגיל ממוצע של 32, ומתת מדגם של כ- 600 מהמשתתפים הללו שנבדקו שוב 10 שנים מאוחר יותר (בגיל 42).

א. קשרים בין השתנות גודל הגוף מהלידה ועד הבגרות לבין הזדקנות ביולוגית ותפקוד קוגניטיבי - נתונים מ-1464 משתתפי מחקר מעקב JPS נותחו על מנת לבחון את הקשר בין השתנות לאורך החיים בגודל הגוף לבין גיל ביולוגי (biological age, BA) שהוערך בגיל 32. שלוש נקודות הזמן שנבחנו היו זמן הלידה, גיל 17 וגיל 32. גיל ביולוגי הוערך בשיטת KDM (Klemera-Doubel). כך למשל, השתנות במדדים לאורך זמן חושבה כהפרש של ציוני z של גודל הגוף בין כל שתי נקודות זמן. מצאנו שעלייה של 1 סטיית תקן (SD) במסלול 'לידה עד גיל 17' קשורה לעלייה של 1.14 שנים ($p < 0.001$), BA, ועלייה של 1.32 שנים ($p < 0.001$) עם הגיל 17 עד מסלול גיל 32. בחינת הקשרים בין מדדי BMI בגילאים 17, 32 ו-42, לבין תפקוד קוגניטיבי בגיל 42 בוצעה במדגם של 363 משתתפי מחקר המעקב המאוחר יותר. תפקוד קוגניטיבי נמדד באמצעות הסוללה הקוגניטיבית CANTAB. התוצאות הראו כי משקל לידה גבוה יותר היה קשור באופן חיובי ומובהק לביצועים קוגניטיביים כלליים, לתפקודים ניהוליים, קשב ומהירות עיבוד (מובהקות גבולית). גדלי האפקט שהודגמו הם 0.32, 0.40, $\beta = 0.34$ ו-0.27, לארבעת התוצאים הקוגניטיביים, בהתאמה, מתוקן ל-BMI בגילאים 17, 32 ו-42.

ב. מנבאים סוציו-דמוגרפיים והתנהגותיים של גיל ביולוגי - הקשר בין גורמים סוציו-דמוגרפיים והתנהגותיים בגיל 32 נבדק עם שלוש מדידות הזדקנות ביולוגיות 10 שנים מאוחר יותר (בגיל 42): (1) ציון הזדקנות רב מערכתי (MAS); (2) גיל קרדיומטבולי; ו- (3) קצב ההזדקנות בין הגילאים 32 ו-42. ה-MAS כלל מדדים של תפקוד קוגניטיבי (CANTAB), ניידות (מהירות הליכה) וציון קרדיו-מטבולי-נשימתי. גיל קרדיו-מטבולי-נשימתי חושב באמצעות ה-KDM הנ"ל אליו הוסף תפקוד ריאה FEV1. גיל קרדיומטבולי וקצב ההזדקנות חושבו גם עם KDM, תוך שימוש רק בסמנים ביולוגיים הקשורים לקרדיומטבוליים. התוצאות הראו כי רמת השכלה נמוכה יותר ($\beta = 0.39$, $p < 0.001$), ורמת דתיות חרדית ($\beta = 0.32$, $p < 0.001$) היו קשורים ל-MAS גבוה יותר, מה שמעיד על הזדקנות גרועה יותר, 10 שנים מאוחר יותר. עם זאת, עיסוק בפעילות גופנית אינטנסיבית היה קשור שלילית לציון MAS ($\beta = -0.2$, $p = 0.046$). כל הממצאים הפכו לחסרי משמעות בעת הכנסת כל הגורמים הסוציו-דמוגרפיים וההתנהגותיים האחרים למודל, למעט הקשר של רמת השכלה נמוכה עם MAS.

($\beta=0.26$, $p=0.02$). בנוסף, הראנו שקצב הזדקנות קרדיומטבולית מגיל 32 ל- 42 אצל גברים מהירה יותר מאשר אצל נשים ($\beta=3.07$, $p<0.001$). לעומת זאת עיסוק בפעילות גופנית מתונה ($\beta=-2.33$, $p=0.01$), מוצא צפון אפריקאי ($\beta=-2.05$, $p=0.005$), ומוצא אירופאי ($\beta=-2.47$, $p=0.001$) היו קשורים עם קצב איטי יותר.

פרויקט מס' 2. גורמי ההזדקנות אצל ההורים: בעבודה זו שפורסמה לאחרונה [Youssim et al., 2022] חקרנו את הקשרים הבלתי-תלויים של פערים בגיל ובהשכלה של בני הזוג (או "הטרומיה") עם כל תמותה כללית, ותמותה בסיבות ספציפיות, כמו גם עם הישרדות של חולי סרטן. השווינו בין זוגות הטרומיים להומוגמיים, תוך שימוש בנתוני מעקב של למעלה מ-4 עשורים על 36,717 זוגות הורים ממחקר ה-JPS. ממצאי המחקר הדגימו שקשרי נישואין בהם בן זוג משכיל יותר היה קשור לירידה בתמותה מכל הסיבות בגברים ($HR=0.93$, $CI:0.87,0.99$), אך לא בנשים. להיות בעל בן זוג מבוגר יותר היה מזיק לבריאות של שני המינים. לדוגמה, עלייה בתמותה מכל הסיבות נצפתה בגברים ($HR=1.22$, $CI:1.10,1.34$) ובנשים ($HR=1.10$, $CI:1.02,1.19$). בן זוג צעיר יותר היה מועיל עבור חלק מהתוצאות בגברים, כגון ירידה בתמותה ספציפית לסרטן ($HR=0.88$, $CI:0.78,0.99$), אך לא בנשים.

פרויקט מס' 3. קורלציה בין-דורית בתהליך ההזדקנות: בעבודה נוספת שפורסמה לאחרונה [Shapiro et al., 2023] בחנו האם ניתן להבחין ברציפות בתהליכי הזדקנות בין דורות של ילדים והוריהם, והאם המשכיות זו מושפעת להשתנות על ידי גורמים סביבתיים. בעזרת נתוני מחקר המעקב מגיל 32, בדקנו קשר בין BA בצאצאים לבין תמותה בהוריהם.

ממצאי המחקר הדגימו עלייה מובהקת בתמותה בקרב הורים ככל שהגיל הביולוגי של צאצאיהם גבוה יותר: תמותה מכל הסיבות ($HR=1.10$), תמותה מסוכרת ($HR=1.19$) ותמותה מסרטן ($HR=1.07$). הקשר לתמותה מכל הסיבות היה חזק יותר עבור משפחות עם SEP נמוך בהשוואה ל-SEP גבוה ($p_{interaction}=0.04$) ולבנות בהשוואה לבנים ($p_{interaction}<0.001$).

דיון ומסקנות: במחקר מקיף זה, בדקנו את השפעת מעמד חברתי-כלכלי במהלך החיים (SEP) וגורמים התנהגותיים על תהליך ההזדקנות הן בצאצאים והן אצל ההורים. המחקר שלנו חולק

לשלושה פרויקטים עיקריים, שלכל אחד מהם יעדים ספציפיים משלו. על ידי שימוש במדידות מקיפות של הזדקנות בבגרות צעירה ובאמצע החיים, הצלחנו להעריך את תהליך ההזדקנות הרבה לפני הופעת מחלות הקשורות לגיל. באמצעות מדידות אלו, זיהינו בהצלחה מאפיינים מיילדותיים, כמו גם גורמים סוציו-התנהגותיים הניתנים לשינוי, שעשויים לתרום להאצת ההזדקנות. יתרה מכך, המחקר שלנו שופך אור על ההשפעות המזיקות של פערי השכלה וגילאים בין בני זוג על בריאות האוכלוסייה המבוגרת. חשוב לציין, הממצאים שלנו מדגישים את האופי המשפחתי של ההזדקנות, מה שמצביע על כך שמסלולי ההזדקנות בתוך משפחות מושפעים מגורמים גנטיים וסביבתיים כאחד. בין גורמים סביבתיים אלה, SEP משחק תפקיד משמעותי. מחקר רחב-היקף זה מקדם את הבנתנו לגבי יחסי הגומלין המורכבים בין SEP במהלך החיים SEP, גורמים התנהגותיים ותהליך ההזדקנות.

השלכות מדיניות והמלצות לקובעי מדיניות: בהתבסס על נתונים רחבי-היקף וארוכי שנים ממחקר הילודה הירושלים, המחקר הנוכחי מדגים את ההשפעה ברורה הקיימת לגורמים סוציו-אקונומיים והתנהגותיים על הזדקנות האוכלוסייה. יש להדגיש כי השפעה זו אינה מוגבלת לאוכלוסיית הקשישים, אלא בהחלט משפיעה גם על מבוגרים צעירים שטרם פיתחו מחלות הקשורות להזדקנות. לממצאים הללו ישנן השלכות משמעותיות על קובעי המדיניות, שכן הם מהווים בסיס להגדרת יעדים ויישום התערבויות מוקדמות שמטרתן למתן את ההזדקנות המואצת בקרב צעירים בסיכון כמו גם במשפחות על מנת לקדם הזדקנות בריאה, הן בישראל והן בקנה מידה רחב יותר.

מקורות:

Shapiro et al. Familial aggregation of the aging process: biological age measured in young adult offspring as a predictor of parental mortality. *Geroscience*. 2023 Apr;45(2):901-913. doi: 10.1007/s11357-022-00687-0.2022

Youssim et al. Independent associations of inter-spousal gaps in age and education with long-term mortality and cancer survival: the Jerusalem Perinatal Study 1964 - 2016. *Ann Epidemiol*. 2022;70:32-36.

Section 5: Comprehensive scientific report - English

SCIENTIFIC BACKGROUND

As the population ages, identifying intervention targets to prevent non-communicable diseases (NCDs) is a major public health priority. The pathophysiology of NCDs begins earlier in life and manifest throughout the life-course. Socioeconomic position (SEP) and longitudinal change in SEP (social mobility) are strong predictors of NCDs, and premature mortality. Leading theories hypothesize that exposure to socioeconomic disadvantage leads to dysregulation of immune/inflammatory systems that are associated with accelerated aging. Nevertheless, individuals vary in the degree to which they succumb to the negative health consequences of disadvantageous environment, as a function of their cognitive, behavioral and genetic traits. Characterizing the processes by which these traits may modify the deleterious effects of socioeconomic disadvantage on long-term aging outcomes is a key public health objective.

RESEARCH OBJECTIVES

The overarching goal of this study was to comprehensively examine associations of life course SEP on aging measured in offspring and in their parents, and to assess how behavioral and psychosocial factors contribute to these associations. Aging in offspring was measured by using aging-related risk factors separately and as an aggregate score reflecting biological aging. Aging in parents was reflected by mortality, overall as well as cause-specific.

This broad question was fragmented into a series of projects, each with a specific objective addressing a different perspective of the overarching goal. These projects either focus on aging in offspring, aging in parents or the link between the two.

METHODOLOGIES AND FINDINGS

Project #1. Determinants of aging in offspring

We investigated the socio-demographic, behavioral and physiological determinants of biological aging. Specifically, we present the results from the investigation of the

effects of body size trajectories, sociodemographic and behavioral factors, as well as perinatal obstetric events on biological aging. Data for the following analyses was acquired from ~1470 JPS Follow-up study participants with the mean age of 32, and a subsample of ~600 of those participants 10 years later (at the age of ~42), referred to here as the JPS Aging Follow-up study. The following analyses were submitted as Master's theses and are currently being prepared for publication.

A. Body size trajectories from birth to adulthood and biological aging

Data from 1464 JPS Follow-up study participants was analyzed to examine the relationship between body size trajectories and biological age (BA). BA was estimated using the Klemmer-Doubel method (KDM), which estimates BA as the age at which the individual physiology would match the mean in a reference sample (NHANES-III).

Across all three time points (birth, age 17, and age 32), males were larger than females, and both males and females had an increase in mean body mass index (BMI) with age. Trajectory variables were calculated as the difference of the z-scores of body size between each two time points. We found that a 1 standard deviation (SD) increase in 'birth to age 17' trajectory was associated with 1.14 years ($p < 0.001$) increase in BA, and 1.32 years ($p < 0.001$) increase in BA with the age '17 to age 32' trajectory (adjusted for the other trajectory and other covariables) (Table 1).

Next, a categorical approach for body size trajectory was used. For each of the two continuous trajectories we defined all individuals who were ± 0.5 SD around the mean as 'stable' trajectory, $SD > 0.5$ below the mean as 'unstable decrease' and $SD > 0.5$ above the mean as 'unstable increase'. We found that participants in the "unstable increase" group were biologically older than those in the "stable" group, while those in the "unstable decrease" group were biologically younger, in both 'birth to age 17' and 'age 17 to age 32' trajectories (Table 1). The associations between body size trajectories and biological age were similar for males and females.

Table 1. The associations of body size trajectories with biological age.

N=1464	Model 1			Model 2			Model 3		
	coefficient	95%CI	p-value	coefficient	95%CI	p-value	coefficient	95%CI	p-value
Body size trajectories									
Continuous trajectory									
Birth to age 17	0.510	(0.197, 0.823)	0.001				1.141	(0.782, 1.500)	<.001
Age 17 to 32				1.321	(0.933, 1.709)	<.001	1.318	(0.930, 1.707)	<.001
Categorical trajectory									
Birth to age 17									
Unstable decrease	-0.580	(-1.410, 0.250)	0.171				-0.985	(-1.834, -0.136)	.023
Stable	Ref.						Ref.		
Unstable increase	1.004	(0.208, 1.801)	0.013				1.446	(0.628, 2.263)	.001
Age 17 to age 32									
Unstable decrease				-1.023	(-1.797, -0.249)	.010	-0.807	(-1.564, -0.050)	.037
Stable				Ref.			Ref.		
Unstable increase				1.246	(0.494, 1.999)	.001	1.171	(0.419, 1.924)	.002

All models are adjusted for sex, ethnic origin, maternal education, gestational age, gestational weight gain, pre-pregnancy BMI, academic degree, religiosity, and baseline measurements (Model 1 and 3 adjusted for birthweight; Model 2 adjusted for BMI at age 17)

Finally, a second categorical approach was used to define body size trajectories (i.e. clinical BMI trajectories) which was based on the change in clinical BMI categories (underweight, normal, overweight, obese) from age 17 to age 32 only. The participants were defined with four trajectories; 'stable-low' was defined as those who maintained being underweight or normal at 17 and 32, 'stable high' maintained being overweight or obese, 'unstable decrease' from a higher category to lower, 'unstable increase' from a lower category to higher. Adjusted multivariable linear regression models showed that, from age 17 to age 32, among the "unstable increase" trajectory group, participants were 1.33 years older ($p < 0.001$) compared to "stable-low" trajectory group (Table 2).

Table 2. The associations of clinical BMI trajectory with biological age: results from multivariable regression model.

N=1464	coefficient	(95%CI)	P-value
Clinical BMI trajectory			
Age 17 to 32			
Stable-low	Ref.		
Stable-high	0.023	(-1.611, 1.658)	0.978
Unstable decrease	-1.829	(-4.053, 0.395)	0.107
Unstable increase	1.332	(0.611, 2.054)	<0.001

Model is adjusted for sex, ethnic origin, maternal education, gestational age, gestational weight gain, pre-pregnancy BMI, academic degree, religiosity, and BMI at age 17.

B. Body size trajectories from birth to adulthood associations with midlife cognitive function

Data from 363 JPS Aging Follow-up study participants was used to examine the relationship between body size measures (birthweight, body mass index (BMI) at ages 17, 32, and 42) and cognitive function measured at age 42. Cognitive function was measured using the CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) cognitive battery. The tests measure various aspects of cognitive function, including episodic memory, executive function, processing speed, and attention. The tests results were then reduced to five scores using Principal Component Analysis (PCA), to create overall and test-specific scores for cognitive performance. The results showed that higher birthweight was significantly associated with better overall cognitive performance, executive function, and attention, and had a borderline significant association with processing speed ($\beta=0.34, 0.40, 0.32$ and 0.27 , respectively), adjusted for BMI at the ages of 17, 32 and 42.

The associations of body size trajectories with midlife cognitive performance were investigated in models adjusted for sex, age, and level of education. These models include computed z-score differences of body size from birth to age 17, birth to age 32, age 17 to age 32, and age 32 to age 42. Statistically significant results were found only for the association of body size difference between birth to age 32 with overall cognitive performance ($\beta=-0.09, p=0.01$), processing speed ($\beta=-0.08, p=0.04$), and attention ($\beta=-0.019, p=0.01$), indicating that a relatively larger increase

in body size between these years is associated with poorer cognitive performance. The associations between an increase in other body size change variables and cognitive scores remain mostly negative and non-significant. It is noteworthy that adjustment for birthweight caused these associations to diminish.

C. Sociodemographic and behavioral predictors of biological age at midlife using a multisystemic aging score

Data from JPS Aging Follow-up study participants was used to study the association between sociodemographic and behavioral factors at the age of ~32 and three biological aging measurements 10 years later (at the age of ~42): (1) a multisystemic aging score (MAS); (2) A cardiometabolic age; and (3) pace of aging between ages 32 and 42. The MAS included measures of cognitive function (CANTAB), mobility (gait speed), and cardiometabolic-respiratory score. The cardiometabolic-respiratory was calculated using the aforementioned KDM with 11 biomarkers: glucose, BMI, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, waist circumference, HDL-C, LDL-C, insulin, glycated hemoglobin and forced expiratory volume (FEV1). The standardized values of each score was divided by three to obtain an equally weighted composite score which we named the MAS, similarly done in previous studies. Cardiometabolic age and the pace of aging were calculated also with KDM, using only cardiometabolic-related biomarkers.

The results showed that having a lower level of education ($\beta=0.39$, $p<0.001$) and being ultraorthodox ($\beta=0.32$, $p<0.001$) were associated with a higher MAS, indicating worse aging, 10 years later. However, engaging in intense physical activity was inversely associated with the MAS score ($\beta=-0.2$, $p=0.046$) (Table 3). All findings became insignificant when introducing all other sociodemographic and behavioural factors to the model, except for the association of low education level with MAS ($\beta=0.26$, $p=0.02$).

Table 3. Associations of sociodemographic and behavioural characteristics at age 32 with MAS at age 42 in univariable analysis (N = 366).

Variable	coefficient	p-value	95% CI
Sociodemographic factors			
Sex			
Male	-0.09	0.17	-0.21 – 0.04
Female	Ref		
Religiosity			
Ultra-orthodox	0.32	<0.001	0.15 - 0.49
Religious	0.01	0.09	-0.15 – 0.18
Traditionalist/Secular	Ref		
Level of Education (years)			
≤ 12	0.39	<0.001	0.25 – 0.55
13 – 15	0.04	0.52	-0.11 – 0.20
≥ 16	Ref		
Household's SES at birth			
Low/Moderate	0.04	0.45	-0.08 – 0.18
High	Ref		
Marital status			
Single	Ref		
Married	0.12	0.20	-0.06 – 0.30
Divorced	0.11	0.58	-0.29 – 0.51
Origin			
Middle East	0.11	0.26	-0.08 – 0.31
North Africa	0.07	0.37	-0.09 – 0.24
Europe/America	0.09	0.29	-0.08 – 0.26
Israel	Ref		
Behavioural factors			
Physical activity			
No PA	Ref		
Mild PA	0.12	0.29	-0.10 – 0.33
Intense PA	-0.20	0.046	-0.40 - -0.003
Smoking status			
Never smoked	Ref		
Past smoker	0.02	0.82	-0.17 – 0.21
Current smoker	0.02	0.87	-0.13 – 0.18

Regarding, cardiometabolic age, results from a multivariable analysis (Table 4), show that male sex was associated with older cardiometabolic age ($\beta=2.91$, $p < 0.001$), while North African origin ($\beta= -2.33$, $p= 0.01$), and European origin ($\beta= -$

2.79, $p=0.002$) were independently associated with young cardiometabolic biological age.

Table 4. Associations of sociodemographic and behavioural characteristics at age 32 with cardiometabolic biological age at age 42 in multivariable analysis (N = 598)

Variable	coefficient	p-value	95% CI
Sociodemographic factors			
Sex			
Male	2.91	<0.001	1.61 – 4.22
Female	Ref		
Religiosity			
Ultra-orthodox	-0.04	0.97	-2.03 – 1.96
Religious	-0.39	0.65	-2.12 – 1.33
Traditionalist/Secular	Ref		
Level of Education (years)			
≤ 12	1.76	0.17	-0.74 – 4.25
13 – 15	0.40	0.66	-1.36 – 2.17
≥ 16	Ref		
Mother's country of origin			
Middle East	-0.96	0.36	-3.04 – 1.12
North Africa	-2.33	0.01	-4.02 – -0.65
Europe/America	-2.79	0.002	-4.57 – -1.02
Israel	Ref		

Finally, we calculated a pace of aging estimate by comparing cardiometabolic age at ages 32 and 42. The results presented in Table 5 show that males had a faster pace of aging than females ($\beta=3.07$, $p<0.001$), while engaging in mild physical activity ($\beta=-2.33$, $p=0.01$), being of North African origin ($\beta=-2.05$, $p=0.005$), or European origin ($\beta=-2.47$, $p=0.001$) were associated with a slower pace of aging.

Table 5. Associations of sociodemographic and behavioral factors at age 32 with the pace of aging from age 32 to age 42 in multivariable analysis (N = 598)

Variable	coefficient	p-value	95% CI
Sociodemographic factors			
Sex			
Male	3.07	<0.001	1.69 – 4.06
Female	Ref		
Religiosity			
Mother's country of origin			
Middle East	-1.55	0.08	-3.04 – 0.52
North Africa	-2.05	0.005	-3.57 - -0.66
Europe/America	-2.47	0.001	-4.07 - -1.06
Israel	Ref		
Behavioural factors			
Physical activity			
No PA	Ref		
Mild PA	-2.33	0.01	-4.20 - -0.47
Intense PA	-1.34	0.13	-3.09 – 0.40
Smoking status			
Never smoked	Ref		
Past smoker	0.70	0.42	-0.99 – 2.39
Current smoker	0.86	0.23	-0.55 – 2.26

D. Perinatal obstetric complications and biological aging

Data from JPS Follow-up study participants was used to study the association between obstetric complications (OC) score and offspring BA at young adulthood (age ~32). The effects of early life exposures on offspring life-course health are well established, referred to as the developmental origins of health and disease (DOHaD). This theory claims that exposures induced in early human development have a critical role in shaping organs and physiological systems of the fetus, and thus determining their function throughout life.

The OC score was calculated by counting obstetric adverse events, including maternal gestational diabetes/hypertension/heart disease, pre-eclampsia, placenta previa, premature rupture of membranes, premature separation of placenta, prolapse of cord, hydramnios, pre-term delivery, c-section, low birthweight, infant

small or large for gestational age, hyperbilirubinemia, Rh/ABO incompatibility, Fetal distress/asphyxia and minor malformation). We examined the OC score potential effect on BA at the age of ~32 through linear regression.

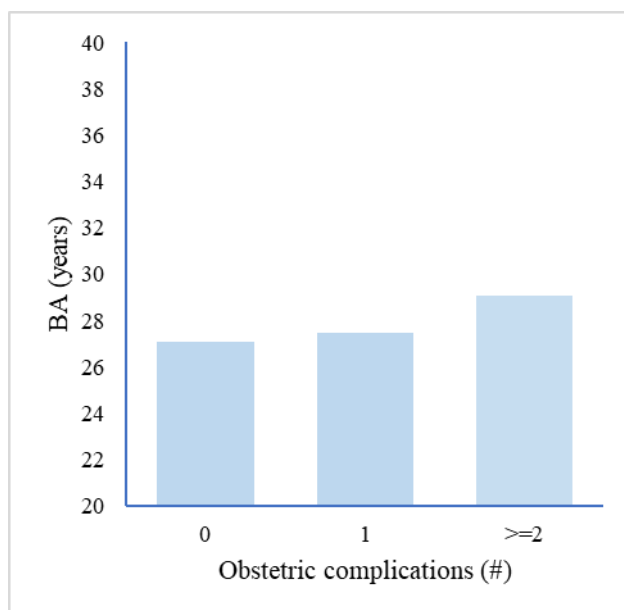
Figure 1 shows that mean BA was higher among offspring with OC score of 2 and higher (mean BA= 29.05), compared to one or no obstetric complications (mean BA= 27.46 and 27.09, respectively). ANOVA test yielded a p-value of 0.013.

In a regression model which adjusted for gender, OC score was significantly associated with older BA at age ~32. An increase of one obstetric complication was associated with 1.413 increase in years of BA (Table 6). This association was tested separately for male and female offspring. Among females the association between OC score and BA was weaker and not significant ($\beta=0.508$, $p=0.231$), while the association among males was considerably stronger ($\beta=2.229$, $p=0.001$) and statistically significant. However, when sex*OC interaction term was introduced into the model, the coefficient for the interaction term was not significant.

Table 6. Linear regression models for estimating the association between OC score with offspring BA at age ~32.

	N	Coefficient	P-value	95%CI
All sample				
OC score	1210	1.413	0.001	(0.609, 2.217)
Females				
OC score	604	0.508	0.231	(-0.324, 1.340)
Males				
OC score	606	2.229	0.001	(0.907, 3.551)

Figure 1. Mean offspring BA at age ~32 for categories of OC score.



In sum, results of the abovementioned four studies, demonstrate that perinatal obstetric complications, body size from birth to adulthood, and socio-behavioral factors contribute to various aspects of aging measured in early adulthood and midlife.

Project #2. Determinants of aging in parents

In this recently published work [Youssim et al, 2022] we aimed to identify factors responsible for variation in health among married individuals, we investigated the independent associations of gaps in spousal age and education (or “heterogamy”) with all-cause and cause-specific mortality as well as with survival of cancer patients. Using over 4 decades of follow-up data on 36,717 couples from Jerusalem (1964-2016), we compared heterogamous with homogamous couples. Our findings demonstrated that having a less educated spouse was associated with an increased risk for several outcomes in both genders, such as all-cause mortality in males (hazard ratio(HR)=1.18,confidence interval(CI):1.12,1.25) and in females (HR=1.11,CI:1.01,1.22). Having a more educated spouse was associated with decreased all-cause mortality in males (HR=0.93,CI:0.87,0.99), but not in females. Having an older spouse was detrimental

for health of both genders. For example, increased all-cause mortality was seen in men (HR=1.22, CI:1.10,1.34) and in women (HR=1.10, CI:1.02,1.19). A younger spouse was beneficial for some of the outcomes in males, such as decreased cancer-specific mortality (HR=0.88, CI:0.78,0.99), but not in females.

We concluded that spousal gaps in education and age may be independently associated with health outcomes. The observed relationships may be driven by combined amounts of marital strain as well as shared spousal resources (such as knowledge or income) depending on gender.

Project #3. Intergenerational associations in the aging process

In this yet another published work [Shapiro et al., 2023] we aimed to assess the intergenerational continuity of biological aging (BA) and the extent to which this continuity may be modified by environmental factors. Using data from the Jerusalem Perinatal Study (JPS), we tested if differences in offspring BA were related to mortality in their parents. We measured BA using biomarker data collected from 1,473 offspring during clinical exams in 2007-9, at age 32 ± 1.1 . Parental mortality was obtained from population registry data for the years 2004-16. We fitted parametric survival models to investigate the associations between offspring BA and parental all-cause and cause-specific mortality. We explored potential differences in these relationships by socioeconomic position (SEP) and offspring sex.

The results showed that participants' BAs widely varied (SD=6.95). Among those measured to be biologically older, parents had increased all-cause mortality (HR=1.10, 95%CI:1.08,1.13), diabetes mortality (HR=1.19, 95%CI:1.08,1.30) and cancer mortality (HR=1.07, 95%CI:1.02,1.13). The association with all-cause mortality was stronger for families with low compared with high SEP ($p_{\text{interaction}}=0.04$) and for daughters as compared to sons ($p_{\text{interaction}} < 0.001$).

In sum, using a clinical-biomarker-based BA estimate, observable by young adulthood prior to the onset of aging-related diseases, we demonstrate intergenerational continuity of the aging process. Furthermore, variation in this familial aggregation according to household socioeconomic position (SEP) at

offspring birth and between families of sons and daughters proposes that the environment alters individuals' aging trajectory set by their parents.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In this extensive study, we have thoroughly examined the influence of life course socioeconomic position (SEP) and behavioral factors on the aging process in both offspring and their parents. To achieve this, our research was divided into three main projects, each with its own specific objectives. By utilizing comprehensive measurements of aging in young adulthood and midlife, we were able to assess the aging process well before the onset of age-related diseases. Through these measurements, we successfully identified obstetric characteristics, as well as modifiable socio-behavioral factors, that may contribute to accelerated aging. Furthermore, our study sheds light on the detrimental effects of educational and age gaps between spouses on the health of the elderly population. Importantly, our findings highlight the familial nature of aging, indicating that aging trajectories within families are influenced by both genetic and environmental factors. Among these environmental factors, socioeconomic position plays a significant role. By undertaking this comprehensive investigation, we have expanded our understanding of the complex interplay between life course SEP, behavioral factors, and the aging process.

POLICY IMPLICATIONS AND RECOMMENDATIONS

Based on comprehensive data from the Jerusalem Perinatal Study birth cohort, our research reveals compelling evidence of the substantial influence that socioeconomic and behavioral factors have on population aging. Notably, this impact extends beyond the elderly population and also affects young adults who have yet to experience the onset of aging-related diseases.

These findings carry significant implications for policymakers, as they provide a basis for establishing targets and implementing early interventions aimed at mitigating accelerated aging among at-risk young adults as well as in families. By focusing on this at-risk population, interventions can be designed to promote healthy aging and address potential age-related health challenges at an early stage. By recognizing the powerful impact of socioeconomic and behavioral factors on aging, our study underscores the importance of proactive measures to promote

well-being and healthy aging. Implementing early interventions targeted at young adults at risk for accelerated aging aligns with the broader objective of enhancing healthy aging outcomes, both in Israel and on a wider scale.

REFERENCES

Shapiro et al. Familial aggregation of the aging process: biological age measured in young adult offspring as a predictor of parental mortality. *Geroscience*. 2023 Apr;45(2):901-913. doi: 10.1007/s11357-022-00687-0.2022

Youssim et al. Independent associations of inter-spousal gaps in age and education with long-term mortality and cancer survival: the Jerusalem Perinatal Study 1964 - 2016. *Ann Epidemiol*. 2022;70:32-36.