Örebro universitet
Handelshögskolan
Statistik C, Uppsats 15 hp
Handledare: Niklas Karlsson
Examinator: Nicklas Pettersson
VT2015

Stresstolerans, inflammation och kognitiv förmåga

En studie av deras samband

Sjöqvist Hugo, 920719

Sammanfattning

Målet med uppsatsen var att undersöka det statistiska sambandet mellan stresstolerans, kronisk systemisk inflammation och kognitiv förmåga. En undersökning utfördes på över 250 000 svenska män med data från deras mönstring åren 1969 till 1984 – data försåg universitetsjukhuset Örebro med.

Oddskvoterna för att få inflammation skattades med en logistisk regressionsmodell. Den kognitiva förmågan delades upp i tre kategorier och skattades med en generell ordinal logistisk regression. Ett χ^2-test utfördes för att jämföra effekten på kognitiv förmåga av att dela upp stresstolerans i tre kategorier, mot att dela upp den i nio stycken.

Resultatet blev att stresstolerans hade en signifikant påverkan på den beroende inflammationsvariabeln. Både stresstolerans och inflammation hade även signifikant påverkan på kognitiv förmåga. Resultatet av χ^2-testet visade att stresstolerans inte borde delas in i tre kategorier vid skattning av den kognitiva förmågan.

Skattningarna gav stöd för tidigare forskning kring de tre variablerna. Även slutsatsen att använda stresstolerans i nio kategorier framför tre stycken, för att få en bättre precision vid skattning av påverkan på den kognitiva förmågan, fastställdes.

Förord

Ett stort tack till Cecilia Bergh, Anders Magnuson och Scott Montgomery på Universitetssjukhuset Örebro för datamaterialet, synpunkter och all möjlig hjälp med teorin.

Jag vill även tacka min handledare Niklas Karlsson och min examinator Nicklas Pettersson för deras förslag, utvärderingar och kommentarer som förbättrade uppsatsen noterbart.

Innehållsförteckning

Introduktion 1
Inledning 1
Syfte 1
Disposition 1
Bakgrund 2
Stresstolerans 2
Systemisk inflammation 3
Kognitiv förmåga 4
Sambandet mellan de tre variablerna 5
Avgränsning 7
Data 8
Studiepopulationen 8
Variabler 8
Bortsortering av data 11
Sammanfattning av data 12
Metod 13
Antaganden 13
Tillvägagångssätt 13
Statistisk modell 14
Logistisk regression 14
Oddskvoten för linjär multipel logistisk regression 15
Ordinal logistisk regression 16
Oddskvot för generell ordinal multipel logistisk regression 18
Test för kategoriindelning av stresstolerans 18
Resultat och analys 19
Logistisk regressionsskattning för inflammation 19

Generaliserade ordinala logistiska skattningar för kognitiv förmåga 21
Jämförelse av stresstoleransvarianterna 25
Diskussion och slutsatser 26
Studiens svagheter 27
Referenslista 28
Appendix 32

Introduktion

Inledning

Allmänhetens kunskap om sambandet mellan stresstolerans, inflammation och kognitiv förmåga är begränsad. I forskningsvärlden undersöks och forskas det aktivt kring den kausala eller bara signifikanta associationen mellan de olika variablerna. Den generella teorin är att en försämrad stresstolerans till slut leder till en ökad risk för inflammation, vilket i sin tur kan försämra den kognitiva förmågan. Det finns annan forskning som pekar på att en försämrad stresstolerans kan leda till en försämrad kognitiv förmåga och ignorera inflammationseffekten.

Denna uppsats skrevs med målet att styrka tidigare forskningsteorier men också, ifall möjligt, hitta en annan metod som ökade den statistiska precisionen.

Syfte

Syftet med denna uppsats är att undersöka det statistiska sambandet mellan stresstolerans, kronisk systemisk inflammation och kognitiv förmåga. Fokus kommer att läggas på hur stresstolerans påverkar kronisk systemisk inflammation och kognitiv förmåga samt hur både kronisk systemisk inflammation och stresstolerans påverkar kognitiv förmåga.

Disposition

I den här uppsatsen ges en beskrivning av teorin och tidigare forskning om de tre huvudvariablerna och deras samband under Bakgrund, följt av Avgränsning. Därefter kommer en beskrivning av variablerna och en sammanfattning. Under Metod tas antaganden upp och en beskrivning av tillvägagångssätten. Resultat och analys presenterar resultatet och tolkar det. Uppsatsen avslutas med Diskussion och slutsatser där bl.a. möjliga svagheter inom studien och en sammanställning står skriven.

Bakgrund

För att kunna förstå sambandet mellan inflammation, stresstolerans och kognitiv förmåga måste man först förstå deras separata betydelser. Nedan följer en kort beskrivning av de tre variablerna.

Stresstolerans

En artikel om sambandet mellan stresstolerans och risken för stroke hypotiserar om att exponeringen för stress vid en tidig ålder kan leda till försämrad stresstolerans som i sin tur leder till att individen upplever lättare vardaglig stress (Bergh, Udumyan, Fall, Nilsagård, Appelros & Montgomery 2014). Därför kommer det att antas att stresstolerans och utsatthet för stress har en stark association med varandra och att stresstolerans är en viktig faktor för att mäta konsekvenserna av att utsättas för stress. Alltså om en individ har låg stresstolerans förväntas den uppleva vardaglig stress i större utsträckning jämfört med någon som har hög stresstolerans.

Gang Wu och Adriana Feder m.fl. publicerade en vetenskaplig granskning om just stresstolerans och dess påverkande faktorer. De specificerar stresstolerans som ”kapaciteten och dynamiken att anpassa sig och överkomma stress och motgångar samtidigt som man behåller sin fysiska och psykologiska funktion”. Genetiskt arv har visat sig ha en signifikant påverkan på ens stresståliget och traumahantering. En viktig faktor till försämrad stresstolerans är miljön där individen växer upp. Studier på djur har visat att mödrars våld mot sina ungar under deras första veckor försämrade ungarnas självständiga utveckling och gav en reducerad stresshantering i vuxen ålder, en studie från vilken man kan dra paralleller till människor. Barnmisshandel kan leda till en minskad volym av hippocampus (består av grå substans i hjärnan och är en del av korttidsminnet) hos barnen vilket riskerar att leda till humörstörningar (Wu, Feder, Cohen, Kim, Calderon, Charney & Mathé 2013).

Det finns fastställda orsaker till försämrad stresstolerans – som att individen upplever tragedier i tidig ålder som krig, våldtäkt, undernäring och liknande. Nya studier pekar även på att föräldrar som påkommer sina ungdomar med att bruka olagliga substanser, men har en slapp attityd till det, riskerar att utsätta sina barn för en försämrad stresstolerans vid senare ålder (Wu et al. 2013). Dålig stresstolerans kan leda till kronisk stress, vilket kan leda till övervikt eller undervikt (Yudkin, Kumari, Humphries & Mohamed-Ali 2000).

Systemisk inflammation

Vid en fysisk skada, virus-, parasit- eller bakterieinfektion i kroppen svarar immunsystemet med att försöka stänga in, förgöra eller späda ut både det skadliga medlet och den skadade vävnaden. Det är just den biologiska processen som kallas inflammation (Hänsel, Hong, Cámara & Känel 2010). Kortfattat kan då inflammation beskrivas som en biologisk process som försöker skydda kroppen vid någon form av utomstående hot. Den mer exakta processen är betydligt mer avancerad och invecklad där bland annat arterioler och kapillärer förstoras (vilket kan komma att öka blodtrycket) med ett ökat blodflöde, utsöndring av vätskor (bl.a. plasmaprotein) (Dorland 2011) och även en ökad producering av cytokiner (t.ex. interlukin-6 [IL-6]) av immuncellerna. Det kan även kallas för låg-gradig inflammation (Hänsel et al. 2010).

Inflammation kan vara allt från ett inflammerat, skadat knä till inflammation som angripit hela kroppen (Dorland 2011). Uppsatsen handlar om det sistnämnda, systemisk inflammation. Det finns generellt två typer av systemisk inflammation, kronisk och plötslig. Uppsatsen kommer endast att ta upp kronisk inflammation då plötslig inflammation kommer antas inte ha haft tid att påverka den kognitiva förmågan.

Inflammation är oftast bara ett tillstånd som kan leda till något allvarligare. Studier visar att systemisk inflammation, om obehandlad, kan leda till anorexia, trötthet, sömnsvårighet (Gabay & Kushner 1999), allvarlig njursvikt (Hiramoto, Katz, Peralta, Ix, Fried, Cushman, Siscovick, Palmas, Sarnak & Shlipak 2012; Shankar, Sun, Klein, B., Lee, Muntner, Nieto, Tsai, Cruickshanks, Schubert, Brazy, Coresh & Klein, R. 2011; Bash, Erlinger, Coresh, Marsh-Manzi, Folsom & Astor 2009) eller åderförkalkning (Ross 1999). Det har hittats spår av inflammation vid hjärtinfarkter, vilket har gjort att forskare dragit slutsatsen att inflammation kan leda till eller är associerad med hjärt- och kärlproblem (White & Chew 2008; Pai, Pischon, Ma, Manson, Hankinson, Joshipura, Curhan, Rifai, Cannuscio, Stampfer & Rimm 2004; Yudkin et al. 1999; Black & Garbutt 2001). Även Alzheimers sjukdom kan systemisk inflammation leda till (Tracey 2002). I en svensk kohort-studie där forskarna mätte inflammationen med ESR-metoden (se under *Variabler*) för unga män under sin mönstring kom de fram till att inflammation i ungdomsåren är associerad med hjärtinfarkt senare i livet (Toss, Nordström, A. & Nordström, P. 2013). En undersökning av kvinnor och deras rökningsvanor visade att det fanns ett signifikant samband mellan rökning och inflammation (Bermudez, Rifai, Buring, Manson, Ridker 2002), men eftersom det var på kvinnor mellan cirka 50 till 70 års ålder får jämförelser till unga män göras med försiktighet.

Vid allvarlig, kronisk inflammation kan individen förlora kroppsmassa (Gabay & Kushner 1999). Vid övervikt kan kroppen producera IL-6, vilket i sin tur kan leda till systemisk inflammation (Yudkin et al. 1999; Nguyen, Killcross & Jenkins 2014). Det är vanligt att systemisk inflammation inträffar vid åldrande (Kliper, Bashat, Bornstein, Shenar-Tsarfaty, Hallevi, Auriel, Shopin, Bloch, Berliner, Giladi, Goldbourt, Shapira, Korczyn & Assayag 2012).

Kognitiv förmåga

Den kognitiva förmågan mäts ofta som ett slags medelvärde från flera tester. Testerna som prövar den kognitiva förmågan är oftast en samling av tester som prövar ens numeriska, spatiala, muntliga och perceptuella förmåga (Beruta, Anderson & Salgado 2005).

Det enklaste sättet att sammanfatta begreppet är att säga att det är en:

”*Förmåga att minnas, dra slutsatser, använda språk, göra matematiska beräkningar, se relationer, upptäcka likheter och skillnader osv.*” enligt Natur & Kulturs psykologilexikon (Psykologiguiden 2015).

Det är inte helt korrekt att säga att kognitiv förmåga och intelligens eller intelligenskvot (IQ) är samma sak – speciellt inte då forskarvärlden har svårt att enas om just hur lika IQ och kognitiv förmåga är (Rindermann & Allik 2007). Det kan noteras att den största skillnaden mellan dem är att den kognitiva förmågan kan förbättras via olika former av träning, medan IQ är rätt så konstant genom hela det vuxna livet (Latham 2006). För att underlätta det för läsaren kommer uppsatsen att anta att det inte finns någon skillnad mellan kognitiv förmåga och IQ.

Det finns stöd för att övervikt kan ha ett negativt samband med den kognitiva förmågan, även om de exakta anledningarna till försämringen är okända (Nguyen, Killcross & Jenkins 2014). Forskare försökte hitta ett samband mellan spädbarns vikt och deras kognitiva förmåga vid en senare ålder. Studien kom fram till att det fanns indikationer på en lägre kognitiv förmåga då spädbarnets vikt var under det normala värdet, men även när värdet var över normalvikten. I studien medges det dock att det saknades variabler för flera faktorer och att det fanns en risk för utomstående påverkan, vilket kan göra dess tillförlitlighet tveksam (Shenkin, Starr & Deary 2004). I ett experiment på unga råttor, där de utsattes för höga alkoholhalter, visade sig den kognitiva förmågan försämras och slutsatsen drogs att missbrukande av farliga substanser kunde leda till en försämrad kognitiv förmåga på lång sikt (Pascual, Pla, Miñarro & Guerri 2013). En annan studie undersökte samma sak på människor i medelåldern där de även

kontrollerade för rökning. Studien fick inte fram ett signifikant resultat, men diskuterade kring risken att uppföljningstiden var för kort (cirka 4 år) (Kalmijn, Boxtel, Verschuren, Jolles & Launer 2002).

Nivån på en individs kognitiva förmåga kan delvis förklaras av genetiskt arv (Plomin & Spinath 2002). Socioekonomisk bakgrund har även den visat sig vara en viktig faktor för att förklara en individs kognitiva förmåga (Shenkin, Starr & Deary 2004). Det finns forskning som stöder att en individ kan öka sin kognitiva förmåga genom sinnesträningar som t.ex. meditation (Chiesa, Calati & Serretti 2011). Det måste noteras att det inte är fastställt att det är en kausal påverkan, utan det kan snarare handla om att meditation påverkar en faktor som i sin tur påverkar den kognitiva förmågan.

Sambandet mellan de tre variablerna

Stresstolerans och inflammation

Stress kan påverka bl.a. hjärnstammen eller hjärnbarken (kognition och minnet). Båda påverkar i sin tur hypotalamus (vilken kontrollerar mekanismer som blodtryck, kroppstemperatur, sömn och ämnesomsättning). Vid påverkan av hypotalamus kan IL-6 produceras, vilket kan leda till inflammation. Även om det inte leder till inflammation kan det ändå leda till ett förhöjt blodtryck, vilket är en riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdomar (Brotman, Golden, Wittstein 2007). Förhöjt blodtryck är även associerat med risk för inflammation (Black & Garbutt 2001).

Det finns studier som har visat ett samband mellan stress och systemisk inflammation. Det måste noteras att vissa hänvisar till stresstolerans och andra till stress. Det finns stöd för att ens sociala och socioekonomiska bakgrund med karakteristiska faktorer som ovisshet och en stressad omgivning i barnåren påverkar hur vi reagerar för stress, vilket senare kan leda till en ökning av IL-6 produktionen i de sena tonåren, vilken är en bidragande faktor till inflammation. De starkaste stressutlösare som kan leda till inflammation har visat sig vara sociala konflikter, bortstötning och uteslutning (Slavich & Irwin 2014).

En studie undersökte sambandet mellan stresstolerans och risken att få magsår, varav en stor del av fallen är påverkade av kronisk inflammation, för unga män i Sverige. Deras resultat blev att sämre stresstolerans gav en högre risk för magsår, varför de drog slutsatsen att stresstolerans kunde fungera som en markör för risken (Melinder, Udumyan, Hiyoshi, Brummer & Montgomery 2015). En annan artikel pekar på att risken för magsår kan ökas med en ökning av vardaglig stress hos en individ (Levenstein 2002).

Stresstolerans och kognitiv förmåga

Som det nämndes tidigare i uppsatsen kan till exempel barnmisshandel leda till en minskning av hippocampus i barnets hjärna senare i livet. Studier visar att en minskning av ämnet inte bara kan påverka barnets risk för humörsvängningar utan också dess korttidsminne, vilket är en del av den kognitiva förmågan. Med det menar artikeln att ett antagande borde kunna göras att barnmisshandel kan leda till både en nedsatt kognitiv förmåga och sämre stresstolerans (Wu et al. 2013).

En studie tar upp två olika experiment där ett av experimenten utsatte individerna för en stressfylld upplevelse och efter det prövade deras minnesförmåga och analyserade deras saliv på kortisol (ett stereoidhormon som ofta är associerat till stress). I det andra experimentet delades individerna upp i två grupper där en grupp fick kortisol och den andra gruppen fick placebo. Därefter mättes individernas kognitiva förmåga. Resultatet blev att kortisol påverkade enkla och komplexa former av det deklarativa minnet (en del av långtidsminnet). Med andra ord kan en ökning i stressupplevelse associeras med en försämring av den kognitiva förmågan (Kirschbaum, Wolf, May, Wippich & Hellhammer 1996).

En kohortstudie mätte 125 gravida kvinnors kortisolexponering för att senare mäta den kognitiva förmågan hos deras barn. Studien pekade på att en höjd kortisolnivå hos mödrarna var associerad med en försämring av den kognitiva förmågan hos deras barn. I studien medges dock att man inte kan säkerställa en association mellan stress och kognitiv förmåga, då det saknades kontroller för regelbundna mått av mödrarnas stress och ångest (Bergman, Sarkar, Glover & O'Connor 2010). Populationen för studien är även kvinnor och deras småbarn, vilket kan göra att det anses svårt att dra paralleller till män runt 18 till 20 år.

Inflammation och kognitiv förmåga

Det finns forskning som visar att systemisk inflammation kan öka risken för en kognitiv nedsättning och även demens. Det räcker med bara en lätt systemisk inflammation för att riskera att få sin kognitiva förmåga påverkad (Cunningham & Hennessy 2015). Den största faktorn i den kognitiva förmågan som blir påverkad av just inflammation är troligtvis minnesfunktionen (Nguyen, Killcross & Jenkins 2014). Systemisk inflammation är även associerad med sepsis, även känt som ”blodförgiftning”, vilket ofta leder till en nedsättning i hjärnfunktionerna och med det leder till en kognitiv försämring (Sonneville, Verdonk, Rauturier, Klein, Wolff, Annane, Chretien & Sharshar 2013; Sankowski, Mader & Valdés-Ferrer 2015). Det har även upptäckts en dubbelriktad relation mellan en nedsättning i den kognitiva funktionen och lunginflammation. Då den kognitiva funktionen kan ses som en del

av den kognitiva förmågan och lunginflammation kan associeras till systemisk inflammation kan ett antagande göras att systemisk inflammation och den kognitiva förmågan har en negativ association (Shah, Pike, Alvarez, Angus, Newman, Lopez, Tate, Kapur, Wilsdon, Krishnan, Hansel, Au, Avdalovic, Fan, Barr & Yende 2013). Det finns en annan studie där de undersökt relationen mellan ESR och IQ (där de antog att den kognitiva förmågan var lika med IQ) för unga, svenska män vid deras mönstring. Deras slutsats blev att låg-gradig inflammation är associerad med en försämring av den kognitiva förmågan redan i tidiga åldrar som 18-20 år (Karlsson, Ahlborg, Dalman & Hemmingson 2010). Andra studier pekar på en relation mellan inflammatoriska markörer och sämre kognitiv förmåga efter hjärtinfarkter (Kliper et al. 2013). Det finns även annan forskning som tar upp sambandet mellan en kognitiv försämring och inflammatoriska markörer (Trollor, Smith, Agars, Kuan, Baune, Campbell, Samaras, Crawford, Lux, Kochan, Brodaty & Sachdev 2011; Kliper et al. 2013), men det måste noteras att de studierna är inriktade på äldre och inte unga män.

Det existerar studier som pekar på att försämrad kognitiv förmåga är associerad till systemisk inflammation. Studier har dock även gjorts på att en ökad risk för systemisk inflammation kan vara associerad till en lägre kognitiv förmåga. En kohortstudie jämförde amerikanska krigsveteraners register vid deras inskrivning och senare i livet, där de kom fram till att en lägre kognitiv förmåga ökade risken för systemisk inflammation. Forskarna medgav däremot själva att mer forskning krävdes för att fastslå det, då kognitiv förmåga kan påverka levnadsstil, diet, osv. (Phillips, Batty, Zanten, Mortensen, Deary, Calvin & Carroll 2010). Det är även möjligt att hypotisera om att låg kognitiv förmåga leder till ökad risk för skador (Whitley, Batty, Gale, Deary, Tynelius & Rasmussen 2010), vilket i sin tur kan utvecklas till systemisk inflammation. En sådan hypotes är dock svår att få vetenskapligt stöd för.

Avgränsning

Uppsatsen kommer att inriktas på kronisk låggradig systemisk inflammation snarare än plötslig systemisk inflammation.

Data

Studiepopulationen

Populationen är friska män i Sverige som föddes åren 1952 till 1956.

Variabler

Majoriteten av variablerna tillhandahölls av Universitetssjukhuset Örebro. Variablerna med asteriskmarkören visar att de är konstruerade variabler, dvs. funktioner av de tillhandahållna variablerna.

Kognitiv förmåga

Kognitiv förmåga är skalsatt 1-9 där 1 är den lägsta möjliga kognitiva förmågan och 9 är den högsta. Testet var ämnat att ”mäta logisk-induktiv, verbal, spatial och teoretisk teknisk förmåga” (Rekryteringsmyndigheten 2015).

Tabell 1 visar den kognitiva förmågan uppdelad i tre kategorier: låg (1 till 3), medel (4 till 6) och hög (7 till 9).

Tabell 1: Kognitiv förmåga uppdelat i tre kategorier.

Kategori	Poäng	Frekvens	Procent	Kum. frekv. (%)
(1) Låg	1-3	51 703	20,68	20,68
(2) Medel	4-6	131 266	52,49	73,17
(3) Hög	7-9	67 093	26,83	100,00
Summa	-	250 062	100,00	-

Kategorierna blev senare omgjorda till binära kategorivariabler med *Medel* som referens.

Stresstolerans

För variabeln *stresstolerans* fick individen träffa en psykolog som ställde frågor om individens familj, bakgrund, livsstil och liknande. Efter det bedömde psykologen individen på en skala från 1-9 där 1 är lägsta, möjliga värde och 9 är högsta.

Tabell 2 visar stresstoleransen uppdelad i tre kategorier: låg (1 till 3), medel (4 till 6) och hög (7 till 9). Kategorierna blev senare omgjorda till binära kategorivariabler med *Medel* som referens.

Tabell 2: Stresstolerans uppdelat i tre kategorier.

Kategori	Poäng	Frekvens	Procent	Kum. frekv. (%)
(1) Hög	7-9	59 448	23,77	23,77
(2) Medel	4-6	135 892	54,34	78,12
(3) Låg	1-3	54 722	21,88	100,00
Summa	-	250 062	100,00	-

Födelseår

Födelseår är årtalen de värnpliktiga männen är födda, vilka sträcker sig från 1952 till 1956.

Mönstringsår

Mönstringsår är årtalen männen utförde sin mönstring.

*Ålder**

Genom att subtrahera möstringsåren med födelseåren erhölls männens ålder då de mönstrade. Minimiåldern var 16 och maxåldern 28 i det sorterade datamaterialet. Det ska noteras att cirka 97 % av männen var 18 till 20 år då de utförde sin mönstring, vilket då kan förklara extremvärdena som sällsynta fall (t.ex. kan personen ha varit utomlands, planerat att vistas utomlands under en längre tid eller invandrat till landet).

Längd

Längd är kroppslängden som mättes vid tidpunkten då männen mönstrade (står skriven som heltal i centimeter). Variabeln kommer främst att användas för att justera för BMI.

Body Mass Index

Männens Body Mass Index (BMI) räknades ut som

$BMI = \frac{Individens\ vikt}{(Individens\ längd)^2}$ där vikten mättes i kilogram och längden i meter.

BMI är även kategoriindelad i fyra kategorier (Tabell 3): undervikt, normalvikt, övervikt och kraftig övervikt.

Tabell 3: BMI uppdelat i fyra kategorier.

Kategori	BMI	Frekvens	Procent	Kum. frekv. (%)
Undervikt	<18,5	28 800	11,52	11,52
Normalvikt	18,5-25,4	202 135	80,83	92,35
Övervikt	25,5 – 30	16 632	6,65	99,00
Kraftig övervikt	>30	2 495	1,00	100,00
Summa	-	250 062	100,00	-

BMI blev senare omgjord till binära kategorivariabler med *Normalvikt* som referens.

Blodtryck

Det finns data för systoliskt blodtryck (trycket vid hjärtats sammandragning – övre trycket) och diastoliskt blodtryck (trycket vid hjärtats utvidgning – undre trycket) (mm Hg).

Blodtryck kommer att användas främst som en justering för inflammation (Chae, Lee, Rifai & Ridker 2001) men även för att justera för BMI.

Erythrocyte sedimentationshastighet

Erythrocyte sedimentationshastighet (ESR) var beskriven år 1921 av R. Fahraeus och A Westergren. Ett test går ut på att personen lämnar ett blodprov som placeras i ett rör under 60 minuter. Under den timmen kontrollerar man hur långt de röda blodkropparna faller (mäts i millimeter). Att använda detta som ett test för inflammation har varit omdebatterat då det lätt påverkas av utomstående faktorer, vilket gör det till ett ospecifikt (men ändå accepterat) test för inflammation (Jou, Lewis, Briggs, Lee, Salle & McFadden 2010; Gabay & Kushner 1999; Danesh, Wheeler, Hirschfield, Eda, Eiriksdottir, Rumley, Lowe, Pepys & Gudnason 2004). ESR ökar stadigt med ålder (Gabay & Kushner 1999).

Variabeln delades in i fem kategorier (Tabell 4): lågt, lågt normalt, normalt, högt normalt och högt.

Tabell 4: ESR indelat efter fem kategorier.

Värde* (mm/h)	Frekvens	Procent	Kum. frekv. (%)
Lågt (1 mm)	59 356	23,74	23,74
Lågt normalt (2-6 mm)	164 973	65,97	89,71
Normalt (7-10 mm)	16 424	6,57	96,28
Högt normalt (11-14 mm)	4 989	2,00	98,27
Högt (≥15 mm)	4 320	1,73	100,00
Summa	250 062	100,00	-

*Indelat enligt en svensk studie (Sundin, Udumyan, Sjöström & Montgomery 2014). ESR-värdena blev avrundade till närmaste heltal.

Idag används inte ESR-metoden lika flitigt, utom möjligen i utvecklingsländer (Jou et al. 2010). I en svensk studie fann man att ESR hade ett samband med presterandet på IQ-test för svenska män runt 18-20 år, och forskarna drog senare slutsatsen att ESR kunde antas mäta låggradig inflammation som var associerad med en försämring av den kognitiva förmågan (Karlsson et al. 2010).

Hematokritnivå

Hematokritnivån (EVF) är den procentuella andelen av volymen för ett blodprov som är röda blodkroppar (Dorland 2011).

Variabeln används för att justera för ESR, vilken är en indikator för inflammation (Sundin et al. 2014; Kliper et al. 2013).

*Systemisk inflammation**

För *inflammation* antogs det att de som hade ett ESR-värde som ansågs vara högt-normalt (11 till 14 mm/h) eller högt (≥ 15 mm/h) hade en kronisk systemisk inflammation (Sundin et al. 2014). Inflammationsvariabeln är inte något mått på inflammationens intensitet, utan en binär variabel där värdet 1 står för inflammation och vid 0 antas det att individen inte är utsatt för någon inflammation.

Bortsortering av data

En bortsortering gjordes på orimliga värden som troligtvis blivit felrapporterade. Det totala antalet observationer var n = 284 257 stycken. Därefter sorterades alla som hade en BMI på mindre än 15 och större än 60 bort (n = 145), de som hade ett systoliskt blodtryck på mindre än 50 och mer än 210 (n = 34), diastoliskt blodtryck mindre än 30 och större än 135 (n = 9), ett ESR-värde på 0 eller 99 (n = 17 875), längd som var mindre än 140 och större än 210 cm (n = 38) och en ålder som inte var den eftersökta (16-28 år) (n = 84).

Därefter sorterades observationer som inte var ”Complete Cases” bort – alltså de som saknade värden någon av de använda variablerna (n = 19 361).

Andelen observationer som föll bort vid bortsortering av overkliga värden och saknaden av Complete Cases var cirka 12 % - notera dock återigen att alla bortfall antogs vara slumpmässiga. Antalet användbara observationer blev 250 062 stycken.

Sammanfattning av data

I tabellen nedan ser vi att medelåldern för de som mönstrade var cirka 18,64 år med en standardavvikelse på 0,93, vilket indikerar att en klar majoritet var just runt 18 år när de mönstrade.

Tabell 5: Sammanfattning av datamaterialet.

Variabel	Medelvärde	Std. av.	Min	Max
Födelseår	-	-	1952	1956
Mönstringsår	-	-	1969	1983
Ålder	18,64	0,94	16	28
Längd	178,65	6,45	144	210
Blodtryck				
Systoliskt	127,65	11,12	50	210
Diastoliskt	71,64	8,63	30	164
ESR	3,41	3,48	1	89
Hematokrit	46,43	2,42	21	65
Inflammation	0,04	0,19	0	1
BMI	21,22	2,63	15,00	59,16
Kognitiv förmåga	5,19	1,98	1	9
Stresstolerans	5,05	1,90	1	9

Ett streck i tabellen indikerar att värdet inte är tolkningsbart. 250 062 stycken observationer.

Det går även att se hur både *kognitiv förmåga* och *stresstolerans* har sitt medelvärde vid ungefär 5, vilket var pliktverkets mål då de gjorde testerna. Om fördelningarna över *kognitiv förmåga* och *stresstolerans* plottades skulle det gå att se att deras fördelningar är symmetriska.

Det behöver noteras att *kognitiv förmåga* och *stresstolerans* är variabler med ordinal data och det kan därför anses missvisade att skriva ut deras medelvärden. Likaså skrivs medelvärdena och standardavvikelserna ut för att ge en viss indikation av deras fördelningar.

Inflammation har ett medelvärde på 0,04. Då det är en binär variabel kan det tolkas som att approximativt 4 % av de som mönstrade hade ett ESR-värde som var så pass högt att det tolkades som en kronisk systemisk inflammation.

Metod

Antaganden

Stresstolerans kommer att antas fungera som en indikator för hur vi reagerar på att utsättas för vardaglig stress.

De bortsorterade felrapporteringarna och bortfallet av de som inte mönstrade kommer att antas vara slumpmässiga och oberoende.

Det kommer att antas att de höga värdena på ESR-testet är utslag av inflammation och inte något annat.

Tillvägagångssätt

Genom hela uppsatsen används statistikprogrammet Stata version 13.

För att skatta risken för inflammation kommer en logistisk regressionsmodell att användas med den binära variabeln *inflammation* som beroende och stresstolerans som förklarande variabel. Modellen justeras därefter för andra förklarande variabler.

En regressionsmodell av den kognitiva förmågan (kategoriindelad enligt Tabell 1) kommer att skattas med en generell ordinal logistisk regression. Två typer av ojusterade modeller skattas med *stresstolerans* (*inflammation*) som förklarande variabel – en typ när *stresstolerans* är kategoriindelad som *hög*, *medium* och *låg* och den andra med 8 stycken *stresstoleran*skategorivariabler. Tillvägagångssättet är ungefär samma som vid den första logistiska modellen, skillnaden är att även variablerna *inflammation* och *EVF* (*stresstolerans*) kommer att läggas till i en justering, för att se hur effekten av *stresstolerans* (*inflammation*) påverkas. I den slutgiltiga modellen kontrolleras det för alla aktuella variabler.

De generaliserade ordinala logistiska modellerna kommer skattas på ett univariat sätt först med både inflammations- och stresstoleransvariablerna, för att sedan kontrollera för respektive variabel.

Ett test kommer att utföras för att avgöra om modelleringen av kognitiv förmåga som en funktion av stresstolerans (1) (kategoriindelad som hög, mellan och låg) är tillräcklig.
Alla regressionsmodeller i uppsatsen skattas med maximum likelihood-metoden (ML-metoden).

Statistisk modell

Logistisk regression

En modell för den logistiska regressionen (Modell 1) följer nedan. Modellen kommer att skattas med *inflammation* som den beroende variabeln, *stresstolerans* (uppdelad i två kategorivariabler [låg och hög] med medel som referensvariabel) och *EVF* som förklarande variabler. Därefter justeras modellen för *ålder* och *BMI*. I den sista justeringen används samma variabler som vid justeringen innan, inkluderat *blodtryck* och *längd*.

Modell 1

$$P(Y = 1|X_1 + X_2 + \cdots + X_{10}) =$$
$$F(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \cdots + \beta_{10} X_{10}) =$$
$$\frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \cdots + \beta_{10} X_{10})}}$$

där

$\boldsymbol{\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_{10}}$ är parametrar och den beroende variabeln Y och de förklarande variablerna $\boldsymbol{X_1, X_2, \ldots, X_{10}}$ definieras nedan. $\boldsymbol{\beta_0}$ är interceptet/skärningspunkten.		
$\boldsymbol{Y}$	*Inflammation*	Om individen har en inflammation eller inte. 1 står för att det finns en systemisk inflammation, 0 för att det inte finns.
$\boldsymbol{X_{1/2}}$	$Stress_{låg/hög}$	*Stresstolerans* inom tre kategorier som dummyvariabler. Med $stress_{låg}$ menas att individen tillhör gruppen med lägst stresstolerans och $stress_{hög}$ att individen tillhör gruppen med högst stresstolerans. $Stress_{medium}$ är referens.
$\boldsymbol{X_3}$	*EVF*	Hematokrit som justerar för *inflammation*.
$\boldsymbol{X_{4/5/6}}$	$BMI_{u/ö/kö}$	BMI kategoriindelad i *undervikt* (BMI_u), *övervikt* ($BMI_ö$) respektive *kraftig övervikt* ($BMI_{kö}$) med *normalvikt* som referens.
$\boldsymbol{X_7}$	*Ålder*	Individens ålder då han mönstrade.
$\boldsymbol{X_8}$	*Längd*	Individens kroppslängd då han mönstrade.
$\boldsymbol{X_9}$	*Systoliskt blodtryck*	Individens systoliska blodtryck.
$\boldsymbol{X_{10}}$	*Diastoliskt blodtryck*	Individens diastoliska blodtryck.

Oddskvoten för linjär multipel logistisk regression

Oddskvoten β_j för två värden θ och δ på variabeln X_j definieras som:

$$\frac{P(Y=1|X_j=\theta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_{10})/P(Y=0|X_j=\theta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_{10})}{P(Y=1|X_j=\delta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_{10})/P(Y=0|X_j=\delta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_{10})}$$

$$= \frac{\frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\theta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}} \Big/ 1-\frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\theta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}}}{\frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\delta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}} \Big/ 1-\frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\delta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}}}$$

$$= \frac{\frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\theta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}} \Big/ \frac{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\theta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}-1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\theta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}}}{\frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\delta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}} \Big/ \frac{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\delta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}-1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\delta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}}}$$

$$= \frac{1}{e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\theta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}} \Big/ \frac{1}{e^{-(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\delta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}}$$

$$= \frac{e^{(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\theta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}}{e^{(\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_j\delta+\cdots+\beta_{10}X_{10})}} = \frac{e^{\beta_0} * e^{\beta_1X_1} * \dots * e^{\beta_j\theta} * \dots * e^{\beta_{10}X_{10}}}{e^{\beta_0} * e^{\beta_1X_1} * \dots * e^{\beta_j\delta} * \dots * e^{\beta_{10}X_{10}}}$$

$$= \frac{e^{\beta_j\theta}}{e^{\beta_j\delta}} = e^{\beta_j(\theta-\delta)}$$

Ett specialfall existerar då X_j är en binär variabel. Det ger oddskvoten: e^{β_j}, då $\theta = 1$ och $\delta = 0$.

Ordinal logistisk regression

Den största skillnaden mellan ordinal logistisk regression och vanlig logistisk regression är den beroende variabeln. Den beroende variabeln i en logistisk regressionsmodell är binär – men den ordinala modellen tar även hänsyn till ordning, vilket gör att den beroende variabeln kan anta storleksordnade värden som t.ex. låg (1), medium (2) och hög (3).

Den ordinala logistiska regressionen kan skrivas som:

$$\ln\left[\frac{P(IQ > y)}{P(IQ \leq y)}\right] = \alpha_y + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k$$

där $P(IQ \leq y)$ visar sannolikheten att tillhöra den kognitiva kategorin y eller lägre ($y = 1, 2$). X_i är en förklarande variabel ($i = 1, \ldots, k$). Som går att se i modellen är koefficienten β_i densamma för alla IQ-kategorier. Det är interceptet/skärningspunkten α_y som skiljer sig.

Utifrån modellen ovan kan uttryck för sannolikheten att den kognitiva förmågan ska tillhöra en viss kategori erhållas genom att sätta $y = 1$ och antilogaritmera båda så fås:

$$\frac{P(IQ > 1)}{P(IQ \leq 1)} = e^{\alpha_1 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k}$$

$\frac{1 - P(IQ=1)}{P(IQ=1)} = e^{\alpha_1 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k}$ då IQ kan anta värdena 1, 2, 3.

$$1 - P(IQ = 1) = P(IQ = 1) * e^{\alpha_1 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k}$$

$$P(IQ = 1) + P(IQ = 1) * e^{\alpha_1 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k} = 1$$

$$P(IQ = 1) * \left(1 + e^{\alpha_1 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k}\right) = 1$$

$$P(IQ = 1) = \frac{1}{1 + e^{(\alpha_1 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k)}}$$

På liknande sätt går det att visa att:

$$P(IQ = 2) = \frac{1}{1 + e^{(\alpha_2 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k)}} - \frac{1}{1 + e^{(\alpha_1 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k)}}$$

och $P(IQ = 3) = 1 - \frac{1}{1 + e^{(\alpha_2 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k)}}$

Eftersom β_i ($i = 1, \ldots, k$) är densamma för alla IQ-kategorier måste då dess oddskvot vara proportionerlig för alla kategorier. För att tillåta att så inte är fallet kan en generell ordinal logistisk regression användas.

Generell ordinal logistisk regression

Generaliserad ordinal logistisk regression tillåter för att oddsen inte är proportionerliga med varandra och kan skrivas som:

$$\ln\left(\frac{P(IQ>y)}{P(IQ\leq y)}\right) = \beta_{y;0} + \beta_{y;1}x_1 + \cdots + \beta_{y;k}x_k, y = 1, 2.$$

På liknande sätt som den ordinala logistiska regressionen skrevs om i termer av sannolikheter för de tre olika utfallen för den beroende variabeln kan vi uttrycka den generella logistiska regressionen som:

Modell 2

$$P(IQ = 1) = \frac{1}{1 + e^{(\beta_{1;0}+\beta_{1;1}X_1+\cdots+\beta_{1;11}X_{11})}}$$

$$P(IQ = 2) = P(IQ \leq 2) - P(IQ = 1) =$$

$$\frac{1}{1 + e^{(\beta_{2;0}+\beta_{2;1}X_1+\cdots+\beta_{2;11}X_{11})}} - \frac{1}{1 + e^{(\beta_{1;0}+\beta_{1;1}X_1+\cdots+\beta_{1;11}X_{11})}}$$

$$P(IQ = 3) = 1 - P(IQ \leq 2) = 1 - \frac{1}{1 + e^{(\beta_{2;0}+\beta_{2;1}X_1+\cdots+\beta_{2;11}X_{11})}}$$

där

IQ	Kognitiva förmågan kategoriindelad i låg (1 till 3) [IQ=1], mellan (4 till 6) [IQ=2] och hög (7 till 9) [IQ=3].
$\beta_{y;i}$	Koefficienten för variabel i när $IQ \geq y$ $(i = 0, \ldots, 11;\ y = 1,2)$.
X_{11}	Den binära inflammationsvariabeln.

Modell 3

Modell 3 är i princip densamma som Modell 2. Skillnaden är att istället för att använda stresstolerans uppdelad i tre kategorier kommer en uppdelning i nio kategorier att användas. Totalt blir det åtta stycken *stresstoleransvariabler* med det mittersta värdet (S5) som referensvärde. S1 indikerar det lägsta värdet på stresstolerans, medan S9 visar det högsta.

Oddskvot för generell ordinal multipel logistisk regression

Oddskvoten för två värden θ och δ på X_j definieras som:

$$\frac{P(Y > y|X_j = \theta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_k)/P(Y \leq y|X_j = \theta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_k)}{P(Y > y|X_j = \vartheta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_k)/P(Y \leq y|X_j = \vartheta, X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_k)}$$

$$= e^{\beta_{y;j}(\theta - \vartheta)}$$

Även här blir oddskvoten $e^{\beta_{y;j}}$, om den förklarande variabeln X_j är en binär variabel.

Test för kategoriindelning av stresstolerans

Modell 2 kan ses som ett specialfall av Modell 3. För att se om modelleringen av kognitiv förmåga som en funktion av stresstolerans i tre kategorier är tillräcklig kan vi testa om vissa parameterrestriktioner i Modell 3 är uppfyllda med nollhypotesen:

$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \beta_3, \beta_4 = 1 = \beta_6, \beta_7 = \beta_8 = \beta_9$

som testas mot:

$H_a: Minst\ en\ av\ restriktionerna\ gäller\ inte$

där $\beta_1$är koefficienten för oddskvoten för S1 (det lägsta stresstoleransvärdet), β_2 oddskvoten för S2, osv. Siffran 1 står i detta fall för referensvariabeln S5, det ”mellersta” stresstoleransvärdet.

Resultat och analys

[**Notera: För fullständiga tabeller, se Appendix**]

Logistisk regressionsskattning för inflammation

Resultatet visar att stresstolerans har ett signifikant samband med oddset för att få inflammation.

Tabell 6: Oddskvoten för att få inflammation skattad med en logistisk regressionsmodell med stresstolerans samt justerande variabler i tre modeller.

Variabler	Modell 1.1	Modell 1.2	Modell 1.3
(1)Stresstolerans			
Låg	1,071** (0,028)	1,068* (0,029)	1,056* (0,028)
Medel	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Hög	0,820*** (0,022)	0,827*** (0,023)	0,842*** (0,023)
Ålder		0,964** (0,012)	0,962** (0,012)
BMI			
Undervikt		1,105*** (0,035)	1,121*** (0,035)
Normalvikt		1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Övervikt		1,385*** (0,059)	1,362*** (0,058)
Kraftig övervikt		2,211*** (0,204)	2,155*** (0,200)
Längd			0,986*** (0,002)
EVF	0,727*** (0,003)	0,725*** (0,003)	0,724*** (0,003)
Blodtryck			
Systoliskt			1,003** (0,001)
Intercept	-*** (-)	-*** (-)	-*** (-)

Notera: Oddskvoten är det första värdet och standardfelet ges inom parentes; Asterisk markerar p-värdet: ***p≤0,001; **p≤0,01; *p≤0,05; ingen asterisk markerar p>0,05. **Modell 1.1**: Oddsrisken att få inflammation skattade med tre kategorier av stresstolerans samt justerad med hematokrit; **Modell 1.2**: Samma som modell 1.1 inkluderat variabler som kan påverka inflammationsrisken som ålder och BMI (indelad i fyra kategorier); **Modell 1.3**: Samma som modell 1.2 inkluderat blodtryck och längd som justerar för vissa oberoende variabler. Tabellen visar en skattning på 250 062 stycken observationer.

Det är som förväntat att låg stresstolerans är associerad med en ökad risk att ha kronisk systemisk inflammation, medan hög stresstolerans är associerad med en minskad risk. Tabellen visar att oddskvoterna för att få inflammation fortfarande är signifikant skilda från 1 då det läggs till fler variabler som kan tänkas påverka risken för inflammation eller korrelera med andra oberoende variabler. Det kan även noteras att BMI-kategorierna alla har en signifikant association med risken för inflammation.

Oddset för att få inflammation för en individ med *låg stresstolerans* jämfört med *normal stresstolerans* minskar succesivt då det läggs till och kontrolleras för fler variabler. Oddskvoten för *hög stresstolerans* ökar vid varje justering, men dess ökning betyder istället att den får en svagare association med inflammation – skillnaden är att *Låg stresstolerans* indikerar att individen är mer utsatt för risken för inflammation, medan *Hög stresstolerans* visar att individen är mer ”skyddad” mot inflammationsrisken.

Då *Normalvikt* är referensvikten tolkas de andra viktklasserna utifrån den, vilket då betyder att *Undervikt*, *Övervikt* och även *Kraftig övervikt* har alla en signifikant oddskvot större än 1. Oddset att få inflammation ökar om individen anses vara underviktig jämfört med om den varit normalviktig, vilket inte är förvånande.

Även fast stresstoleransvariablernas oddskvoter är statistiskt signifikant skilda från 1 ligger oddskvoterna närmare 1 för att få inflammation jämfört med oddskvoterna för BMI-kategorierna, speciellt om stresstoleransens oddskvoter i Modell 1.3 jämförs med BMI-kategoriernas. Oddset för att få inflammation då individen är kraftigt överviktig är drygt 2,20 gånger större än om individen hade varit normalviktig (allt annat lika). Däremot är oddset för att få inflammation 1,06 gånger större då individen har en låg stresstolerans jämfört med om individen hade haft en normal stresstolerans.

Generaliserade ordinala logistiska skattningar för kognitiv förmåga

Ett test för generell ordinal logistisk regression gav ett p-värde mindre än 0,001 – vilket gjorde att vi förkastade antagandet om proportionerliga oddskvoter och använde den generaliserade modellen.

Nedan följer totalt sex stycken modeller som skattar oddskvoten för att vara associerad med en högre *Kognitiv förmåga*-kategori (tre kategorier: hög, mellan och låg).

Nu används två olika stresstoleransvariabler. Den kategoriindelade (1) med tre kategorier från låg till hög och den med alla nio värden på stresstolerans som kategoriindelade (2).

Modell 2.1, Modell 2.2 och Modell 2.3 visar hur det har justerats för förklarande variabler (se texten under tabellerna) för Modell 2 (Tabell 7).

Generaliserade ordinala oddskvoter kan vara lite svårare att tolka än ordinala oddskvoter. Siffran 1 under kolumnen med modellerna visar oddset för att en individ ska ha minst en medelhög kognitiv förmåga. T.ex. är oddset för att ha minst en medelhög kognitiv förmåga i Modell 2.1 2,93 gånger större för en individ med hög stresstolerans, jämfört med en individ som har medelhög stresstolerans.

Siffran 2 i Modell 2.1 visar att oddset för att en person med låg stresstolerans ska ha en hög kognitiv förmåga är 0,50 gånger så högt jämfört med oddset för en individ med normal stresstolerans.

Tabell 7 ger värdena för *stresstolerans* (1). Det går att se att alla parameterskattningar för oddskvoterna framför stresstoleransvariablerna är signifikant skilda från 1 med p-värden mindre än 0,001. Parameterskattningarna fortsätter att vara signifikant skilda från 1 även då det kontrolleras för andra variabler, *inflammation* inkluderat.

När modellerna justeras för *inflammation* blir *stresstolerans* association med *kognitiv förmåga* mindre, även om det bara handlar om någon procents förändring inom oddskvoterna.

Alla stresstoleransvariablers oddskvoter rör sig mot värdet 1 när det kontrolleras för fler variabler, vilket skulle kunna indikera att *stresstolerans* inte har en lika stor association med *kognitiv förmåga* som har misstänkts – det måste dock noteras att oddskvoterna för stresstolerans är så pass höga att det inte går att förkasta deras association med kognitiv förmåga även när vi kontrollerar för de andra variablerna i modellerna.

Undervikt, *Övervikt* och *Kraftig övervikt* är även de associerade med *Kognitiv förmåga* med logistiska koefficienter signifikant skilda från 0.

Tabell 7: Oddset för att tillhöra en viss kognitiv förmåga-kategori skattad med en generaliserad ordinal logistisk regressionsmodell med stresstolerans (1), inflammation samt justerande variabler i tre modeller.

Variabler	Modell 2.1		Modell 2.2		Modell 2.3	
	1	2	1	2	1	2
(1)Stresstolerans						
Låg	0,355*** (0,004)	0,501*** (0,007)	0,356*** (0,004)	0,503*** (0,007)	0,371*** (0,004)	0,523*** (0,007)
Medel	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Hög	2,926*** (0,050)	2,276*** (0,023)	2,915*** (0,050)	2,267*** (0,023)	2,797*** (0,048)	2,203*** (0,023)
Inflammation			0,877*** (0,023)	0,773*** (0,020)	0,903*** (0,024)	0,798*** (0,021)
Ålder					0,896*** (0,005)	0,931*** (0,005)
BMI						
Undervikt					1,094*** (0,018)	1,125*** (0,017)
Normalvikt					1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Övervikt					0,768*** (0,015)	0,704*** (0,015)
Kraftig övervikt					0,661*** (0,030)	0,651*** (0,036)
Längd					1,043*** (0,001)	1,042*** (0,001)
EVF			0,981*** (0,002)	0,978*** (0,002)	0,992*** (0,002)	0,987*** (0,002)
Blodtryck						
Systoliskt					0,992*** (0,000…)	0,996*** (0,000…)

Notera: Oddsration är det första värdet, standardfelet ges inom parentes och den logistiska koefficienten inom hakparentes; Asterisk markerar p-värdet: ***p≤0,001; **p≤0,01; *p≤0,05; ingen asterisk markerar p>0,05. X indikerar att variabeln inte var signifikant på en 5 % nivå, vilket gjorde att den uteblev från modellen.
Modell 2.1 visar oddsen att tillhöra en viss kognitiv kategori, skattad med stresstolerans uppdelad i tre kategorier (låg-hög). **Modell 2.2** visar samma som modell 2.1, inkluderat inflammationsvariabeln och den justerande EVF-variabeln. **Modell 2.3** visar samma som modell 2.2, inkluderat de andra justerande variablerna och variabler som kan komma att påverka ens kognitiva förmåga.
Tabellen visar en skattning på 250 062 stycken observationer.

Tabell 8 visar likheter med Tabell 7. Alla variablers logistiska koefficienter är även där signifikant skilda från noll med p-värden mindre än 0,001. I Modell 3.3 är oddset att tillhöra den högsta kategorin för kognitiv funktion 4,43 gånger så hög jämfört med oddset att tillhöra en lägre kognitiv kategori om du har den högsta möjliga stresstoleransen (S9), jämfört med den medelhöga stresstoleransen (S5). Medan Modell 2.3 visar att oddset att tillhöra den högsta kognitiva kategorin jämfört med en lägre kategori är endast 2,20 gånger högre för en individ med hög stresstolerans än för en individ med medelhög stresstolerans, om allt annat antas vara lika.

En liknande iakttagelse kan göras för modellernas lägsta stresstoleranser (*Låg* och *S1*). Modell 2.3 visar en oddskvot på 0,52 att tillhöra den högsta kognitiva förmågan, jämfört med Modell 3.3 som visar en oddskvot på 0,35. Således går det att se hur de två olika stresstoleransoddskvoterna har noterbart olika värden.

Stresstoleransvariablernas association med kognitiv förmåga minskar även här då det justeras för andra variabler.

Resultatet av χ^2-testet för nollhypotesen, att den grova kategoriindelningen av stresstolerans är tillräcklig, gav även ett signifikant resultat med p-värden mindre än 0,001. Stresstoleransvariablerna kan då inte antas fungera bra som kategoriindelade i tre kategorier. Vi har således stöd för att Modell 2 med den grova indelningen av stresstolerans i tre kategorier inte är tillräcklig.

En intressant observation är att parameterskattningarna för BMI-kategorierna blivit påverkade då kategoriindelningen för stresstoleransvariabeln ändrats. Jämförs de BMI-värdena med *stresstolerans* (1) i tre kategorier med *stresstolerans* (2) finns det en betydande skillnad beträffande effekten av *undervikt* och *kraftig övervikt* (se Appendix för fullständiga tabeller). Tabell 8 visar att *stresstolerans* (2) har en signifikant och märkbar association med *kognitiv förmåga*. Koefficienternas förändring vid kontroll för *inflammation* och *EVF* leder till att de har en mindre association med *kognitiv förmåga*, det måste noteras att det fortfarande bara rör sig om någon promilles förändring i oddskvoterna under och nära referensvärdet S5 – för värdena längst ut (t.ex. *S8* eller *S9*) blir det istället någon procents förändring. Ha i åtanke att *kognitiv förmåga* är här grovt kategoriindelad (3 kategorier), vilket kan dölja en del av inflammationens egentliga påverkan för stresstoleransens koefficienter.

Tabell 8: Oddset för att tillhöra en högre kognitiv förmåga-kategori skattad med en generaliserad ordinal logistisk regressionsmodell med stresstolerans (2), inflammation samt justerande variabler i tre modeller.

Variabler	Modell 3.1		Modell 3.2		Modell 3.3	
	1	2	1	2	1	2
(2)Stresstolerans						
S1	0,220***	0,327***	0,220***	0,329***	0,234***	0,347***
	(0,005)	(0,013)	(0,005)	(0,013)	(0,006)	(0,014)
S2	0,293***	0,436***	0,294***	0,437***	0,307***	0,455***
	(0,006)	(0,011)	(0,006)	(0,011)	(0,006)	(0,012)
S3	0,454***	0,637***	0,454***	0,639***	0,464***	0,651***
	(0,008)	(0,012)	(0,008)	(0,012)	(0,008)	(0,012)
S4	0,707***	0,852***	0,708***	0,853***	0,714***	0,859***
	(0,011)	(0,013)	(0,011)	(0,014)	(0,012)	(0,014)
S5 (ref.)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
S6	1,445***	1,293***	1,444***	1,291***	1,426***	1,279***
	(0,026)	(0,019)	(0,026)	(0,019)	(0,026)	(0,019)
S7	2,210***	1,828***	2,204***	1,821***	2,145***	1,787***
	(0,048)	(0,028)	(0,048)	(0,028)	(0,047)	(0,027)
S8	4,140***	2,893***	4,124***	2,880***	3,917***	2,787***
	(0,144)	(0,052)	(0,143)	(0,052)	(0,137)	(0,051)
S9	7,300***	4,624***	7,266***	4,598***	6,832***	4,430***
	(0,510)	(0,120)	(0,504)	(0,120)	(0,475)	(0,117)
Inflammation			0,887***	0,780***	0,911***	0,802***
			(0,024)	(0,020)	(0,024)	(0,021)
Ålder					0,910***	0,938***
					(0,005)	(0,006)
BMI						
Undervikt					1,137***	1,165***
					(0,018)	(0,017)
Normalvikt (ref.)					1,000	1,000
Övervikt					0,765***	0,697***
					(0,015)	(0,015)
Kraftig övervikt					0,673***	0,655***
					(0,031)	(0,037)
Längd					1,041***	1,040***
					(0,001)	(0,001)
EVF			0,983***	0,980***	0,994**	0,986***
			(0,002)	(0,002)	(0,002)	(0,002)
Blodtryck						
Systoliskt					0,992***	0,995***
					(0,000)	(0,000)
Diastoliskt					1,001*	1,004***
					(0,001)	(0,001)
Intercept	-***	-***	-***	-	-***	-***

Notera: Oddsration är det första värdet, standardfelet ges inom parentes och den logistiska koefficienten inom hakparentes; Asterisk markerar p-värdet: ***p≤0,001; **p≤0,01; *p≤0,05; ingen asterisk markerar p>0,05. **Modell 3.1** visar oddsen att tillhöra en viss kognitiv kategori, skattad med stresstolerans uppdelad i nio kategorier (S1-S9) med S5 som referens. **Modell 3.2** visar samma som modell 3.1, inkluderat inflammationsvariabeln och den justerande EVF-variabeln. **Modell 3.3** visar samma som modell 3.2, inkluderat de andra justerande variablerna och variabler som kan komma att påverka ens kognitiva förmåga. Tabellen visar en skattning på 250 062 stycken observationer.

Jämförelse av stresstoleransvarianterna

Nedan visas en tabell (Tabell 9) som jämför sannolikheterna att tillhöra en viss kognitiv kategori betingat på de två stresstoleransvariablerna (*Kateg.* och *S*). Sannolikheterna räknades ut med hjälp av Modell 2 och Modell 3 under *Statistisk modell*.

Tabell 9: Sannolikheten att tillhöra en viss kognitiv förmåga-kategori baserat på olika värden av stresstolerans.

Stresstolerans		$P(IQ = 1)$		$P(IQ = 2)$		$P(IQ = 3)$	
Kateg.	**S**						
	1		0,486		0,415		0,099
Låg	**2**	0,375	0,419	0,478	0,455	0,147	0,126
	3		0,323		0,506		0,171
	4		0,237		0,550		0,214
Medel	**5**	0,182	0,181	0,570	0,578	0,248	0,240
	6		0,134		0,577		0,288
	7		0,094		0,545		0,361
Hög	**8**	0,074	0,054	0,505	0,478	0,421	0,469
	9		0,031		0,385		0,584

Alla variabler utom stresstolerans är konstanta för en individ. Ålder: 18,64 år; längd: 178,65 cm; systoliskt blodtryck: 127,65 mm Hg; diastoliskt blodtryck (för modeller då koefficientens påverkan är signifikant): 71,65 mm Hg; Hematokrit: 46,43 %. Individen antas vara normalviktig och inte ha någon kronisk systemisk inflammation.

Tabell 9 visar hur sannolikheterna för att tillhöra en viss kognitiv förmåga-kategori är nästan desamma då vi betingar på de två mittersta värdena, *medel* och *S5*, för de två kategoriseringarna av stresstolerans.

Genom att undersöka Tabell 9 går det dock att se hur spridningen av sannolikheterna för stresstolerans(2) är stor kring respektive stresstolerans(1)kategori, där spridningen är särskilt stor runt kategorierna *Låg* och *hög*. Exempelvis är sannolikheten att tillhöra den högsta kategorin för kognitiv förmåga 0,58 betingat på stresstoleransvärdet 9, men har sannolikheten 0,36 betingat på värdet 7. I modellen med den grova kategoriindelningen blir sannolikheten 0,42 oavsett om stresstoleransvärdet är 7 eller 9.

Detta styrker resultatet för χ^2-testet, att stresstoleransen inte borde delas in i tre kategorier utan snarare nio stycken vid skattning för den kognitiva förmågan.

Diskussion och slutsatser

Resultaten visade att variablerna *stresstolerans* (både 3 och 9 kategorier) och *inflammation* hade en statistiskt signifikant association med *kognitiv förmåga*. *Inflammation* var även associerad med en individs *stresstolerans*, vilket styrker tidigare studier om ämnena (se *Bakgrund*).

Det är dock en annan fråga om koefficienterna är medicinskt signifikanta. T.ex. om det är värt tiden/pengarna att försöka gå upp i vikt om risken för inflammation är 1,12 gånger större för en underviktig än normalviktig, eller försöka öka sin stresstolerans från låg till medel bara för att undvika att ha en 1,06 gånger större risk för att få inflammation. Sen är det en annan fråga om t.ex. undervikt leder till inflammation eller om inflammation leder till undervikt osv., då det inte går att bevisa någon kausal effekt utan bara deras association. Att undersöka sådana saker är dock inte inom uppsatsens intresse eller fokus.

Teorin om att låg stresstolerans leder till ökad risk för inflammation vilket i sin tur kan leda till en försämring av den kognitiva förmågan kunde inte bekräftas för Modell 2, då *stresstoleran*skoefficientens minskning inte var speciellt stor vid kontrollerande för *inflammation*. Inte heller gav Modell 3 stöd för det, för någon av dess åtta koefficienter för *stresstolerans*. Det är dock värt att notera att koefficienterna för alla *stresstoleransvariabler* fick en mindre association med *kognitiv förmåga*, även om förändringen var mindre än förväntat. Således går det inte att direkt avvisa teorin om inflammationens påverkan på stresstoleransens association med kognitiv förmåga, utan det krävs ytterligare forskning kring det.

Det största bidraget med denna uppsats är användandet av stresstoleransvariablerna. Det är inte ovanligt att stresstoleransen kategoriseras inom ”låg”, ”medel” och ”hög”, vilket är förståeligt då deras tolkning blir betydligt lättare. Som kan ses av resultaten skulle det ge en felaktig skattning och bedömning av att dela in nio värden i tre kategorier, då vi fick stöd för mothypotesen. Det går även att se i Tabell 9 hur sannolikheterna mellan de två olika stresstoleransvariablerna skiljer sig åt.

Därför borde det rekommenderas att kategorisera *stresstoleransen* i nio kategorier då den ska användas för att skatta *kognitiv förmåga* i framtida forskning. Denna slutsats kan dock bara dras för data på män som utfört sin mönstring i Sverige och deras stresstolerans snarare än deras upplevelse av vardaglig stress. Vidare forskning krävs för att kunna bevisa att liknande samband gäller för även upplevelse av vardaglig stress, kvinnor, äldre och resten av världen.

Studiens svagheter

Dessvärre finns det svagheter med modellerna som skattades. Det kan finnas risker att dela upp BMI-variabeln i fyra kategorier, istället för att behandla den som en kontinuerlig variabel. En sådan risk är att det blir svårare att skatta effekten av att ha ett extremt högt eller lågt BMI-värde. Den kategoriindelas dock för en lättare tolkning.

Som nämnts innan i uppsatsen har ESR-metoden använts för att testa ifall de mönstrade hade en kronisk systemisk inflammation eller inte. ESR har varit ett omdebatterat test just för att det kan påverkas av utomstående faktorer som bland annat ålder och rökning (Gabay & Kushner 1999). Individens kognitiva förmåga påverkas troligtvis av dess socioekonomiska bakgrund som utbildning, föräldrarnas tillstånd, utbildning och liknande (Lee, Kawachi, Berkman & Grodstein 2002). Modellerna kontrollerar för individernas ålder, men data för rökning och deras socioekonomiska bakgrund finns inte med.

Det finns även risker med undersökningarna av de värnpliktiga. En individ kunde ge sig själv sämre resultat på vissa moment för att slippa vissa tjänster, då värnplikten var obligatorisk på den tiden och männen riskerade fängelse om de inte genomförde den. Värdena för de mönstrade kan även ha blivit felrapporterade.

För att mäta stresstoleransen besökte individen en psykolog, det finns en risk för att psykologen kan ha varit partisk och inte gett individen en rättvis bedömning.

Kognitiv förmåga är här indelad i tre kategorier, men det skulle troligtvis ge en bättre skattning ifall det togs hänsyn till alla nio värden för den. Att använda en generell logistisk regression för nio värden för den beroende variabeln skulle dock vara alltför omfattande. Att tolka en *kognitiv förmåga*-variabel med nio kategorier skulle även vara betydligt svårare än den med tre kategorier.

Det ser ut som att svagheterna med studierna är många, men troligtvis har merparten av dem endast en marginell effekt på resultatet. Den största svagheten är i min mening saknaden av variabler som *rökning* och liknande.

Referenslista

Bash, L., Erlinger, T., Coresh, J., Marsh-Manzi, J., Folsom, A. & Astor, B. (2009). *Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. [PubMed: 19110358]

Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V. & O'Connor, T. (2010). *Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: Moderation by infant-mother attachment*. [PubMed: 20188350]

Bergh, C., Udumyan, R., Fall, K., Nilsagård, Y., Appelros, P. & Montgomery, S. (2014). *Stress resilience in male adolescents and subsequent stroke risk: cohort study*. [PubMed: 24681701]

Bermudez, E., Riafi, N., Buring, J., Manson, J. & Ridker, P. (2002). *Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women*. [PubMed: 11988205]

Bertua, C., Andersson, N. & Salgado, J. F. (2005). *The predictive validity of cognitive ability tests: A UK meta-analysis*. Journal of Occupational and Organizational Psychology, 78: 387-409.

Black, P. H. & Garbutt, L. D. (2001). *Stress, inflammation and cardiovascular disease*. [PubMed: 11801260]

Brotman, D. J., Golden, S. H. & Wittstein, I. S. (2007). *The cardiovascular toll of stress*. [PubMed: 17822755]

Chae, C. U., Lee, R. T., Rifai, N. & Ridker, P. M. (2001). *Blood pressure and inflammation in apparently healthy men*. [PubMed: 11566912]

Chiesa, A., Calati, R. & Serretti, A. (2011). *Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings*. [PubMed: 21183265]

Cunningham, C. & Hennessy, E. (2015). *Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research*. [PubMed: 25802557]

Danesh, J., Wheeler, J., Hirschfield, G., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G., Pepys, M. & Gudnason, V. (2004) *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. [PubMed: 15070788]

Dorland (2011). *Dorland's illustrated medical dictionary*. 32. uppl., Philadelphia: Saunders, ss. 936-937.

Gabay, C. & Kushner, I. (1999). *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. [PubMed: 9971870]

Hiramoto, J., Katz, R., Peralta, C., Ix, J., Fried, L., Cushman, M., Siscovick, D., Palmas, W., Sarnak, M. & Shlipak, M. (2012). *Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: The multi-ethnic study of atherosclerosis*. [PubMed: 22560844]

Hänsel, A., Hong, S., Cámara, R. J. A. & Känel R. (2010). *Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress*. [PubMed: 20026349]

Jou, J. M., Lewis, S. M., Briggs, C., Lee, S. H. Salle, B. D. L. & McFadden, S. (2011). *ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate*. [PubMed: 21352508]

Kalmijn, S., Boxtel, M., Verschuren, M., Jolles, J. & Launer, L. (2002). *Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age*. [PubMed: 12419766]

Karlsson, H., Ahlborg, B., Dalman, C. & Hemmingsson, T. (2010). *Association between erythrocyte sedimentation rate and IQ in Swedish males aged 18-20*. [PubMed: 20226851]

Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W. & Hellhammer, D. H. (1996). *Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults*. [PubMed: 8622574]

Kliper, E., Bashat, D. B., Bornstein, N. M., Shenhar-Tsarfaty, S., Hallevi, H., Auriel, E., Shopin, L., Bloch, S., Berliner, S., Giladi, N., Goldbourt, U., Shapira, I., Korczyn, A. D., Assayag, E. B. (2012). *Cognitive decline after stroke Relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume*. [PubMed: 23444307]

Latham, C. (2006). *Are cognitive abilities the same thing as intelligence?* http://sharpbrains.com/blog/2006/12/21/are-cognitive-abilities-the-same-thing-as-intelligence/ [2015-05-09]

Lee, S., Kawachi, I., Berkman, L. F. & Grodstein F. (2002). *Education, other socioeconomics indicators, and cognitive function*. [PubMed: 12697575]

Levenstein, S. (2002). *Psychosocial factors in peptic ulcer and inflammatory bowel disease*. [PubMed: 12090308]

Melinder, C., Udumyan, R., Hiyoshi, A., Brummer, J. & Montgomery S. (2015). *Decreased stress resilience in young men significantly increases the risk of subsequent peptic ulcer disease – a prospective study of 233 093 men in Sweden*. [PubMed: 25809417]

Nguyen, J. C. D., Killcross, A. S. & Jenkins, T. A. (2014). *Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes*. [PubMed: 25477778]

Pai, J., Pischon, T., Ma, J., Manson, J., Hankinson, S., Joshipura, K., Curhan, G., Rifai, N., Cannuscio, C., Stampfer, M. & Rimm, E. (2004). *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women*. [PubMed: 15602020]

Pascual, M., Pla, A., Miñarro, J. & Guerri, C. (2014). *Neuroimmune activation and myelin changes in adolescent rats exposed to high-dose alcohol and associated cognitive dysfunction: a review with reference to human adolescent drinking*. [PubMed: 24217958]

Phillips, A. C., Batty, G. D., Zanten, J. J., Mortensen, L. H., Deary, I. J., Calvin, C. M. & Carroll D. (2011). *Cognitive ability in early adulthood is associated with systemic inflammation in middle age: The Vietnam experience study*. [PubMed: 20875850]

Plomin, R. & Spinath, F. M. (2002). *Genetics and general cognitive ability (g)*. [PubMed: 11912040]

Psykologiguiden. *Psykologilexikon*. http://www.psykologiguiden.se/www/pages/?Lookup=kognitiv%20f%F6rm%E5ga [2015-05-09]

Rekryteringsmyndigheten. *Teoretiska prov*. http://www.rekryteringsmyndigheten.se/malgruppsnavigering/om-du-skall-testas/tester-och-undersokningar/teoretiska-prov/ [2015-05-09]

Rindermann, H. (2007). *Discussion on the g-factor of international cognitive ability comparisons: The homogeneity of results in PISA, TIMSS, PIRLS and IQ-tests across nations*. European Journal of Personality, 21, 707-765.

Ross, R. (2005). *Atherosclerosis – an inflammatory disease*. [PubMed: 9887164]

Shankar, A., Sun, L., Klein, B., Lee, K., Muntner, P., Nieto, J., Tsai, M., Cruickshanks, K., Schubert, C., Brazy, P., Coresh, J. & Klein, R. (2011). *Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study*. [PubMed: 21866089]

Sankowski, R., Mader, S. & Valdés-Ferrer, S. I. (2015). *Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration*. [PubMed: 25698933]

Shah, F. A., Pike, F., Alvarez, K., Angus, D., Newman, A. B., Lopez, O., Tate, J., Kapur, V., Wilsdon, A., Krishnan, J. A., Hansel, N., Au, D., Avdalovic, M., Fan, V. S., Barr, R. G. & Yende, S. (2013). *Bidirectional relationship between cognitive function and pneumonia*. [PubMed: 23848267]

Shenkin, S. D., Starr, J. M. & Deary I. J. (2004). *Birth weight and cognitive ability in childhood: A systematic review*. [PubMed: 15535745]

Slavich, G. M. & Irwin M. R. (2014). *From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression*. [PubMed: 24417575]

Sonneville, R., Verdonk, F., Rauturier, C., Klein, I. F., Wolff, M., Annane, D., Chretien, F. & Sharshar, T. (2013). *Understanding brain dysfunction in sepsis*. [PubMed: 23718252]

Sundin, P-O., Udumyan, R., Sjöström, P. & Montgomery, S. (2014). *Predictors in adolescence of ESRD in middle-aged men*. [PubMed: 25124945]

White, H. & Chew, D. (2008). *Acute myocardial infarction*. [PubMed: 18707987]

Toss, F., Nordström, A. & Nordström P. (2012). *Inflammation in young adulthood is associated with myocardial infarction later in life*. [PubMed: 23351818]

Tracey, K. J. (2002). *The inflammatory reflex*. [PubMed: 12490958]

Trollor, J. N., Smith, E., Agars, E., Kuan, S. A., Baune, B. T., Campbell, L., Samaras, K., Crawford, J., Lux, O., Kochan, N. A., Brodaty, H. & Sachdev, P. (2011). *The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study*. [PubMed: 21853262]

Whitley, E., Batty, G. D., Gale, C. R., Deary, I. J., Tynelius, P. & Rasmussen, F. (2010). *Intelligence in early adulthood and subsequent risk of unintentional injury over two decades: cohort study of 1 109 475 Swedish men*. [PubMed: 19955099]

Wu, G., Feder, A., Cohen, H., Kim, J. J., Calderon, S., Charney, D. S. & Mathé, A. A. (2013). *Understanding resilience*. [PubMed: 23422934]

Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E. & Mohamed-Ali, V. (1999). *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleuking-6 the link?* [PubMed: 10657556]

Appendix

Tabell 6: Oddskvoten för att få inflammation skattad med en logistisk regressionsmodell med stresstolerans samt justerande variabler i tre modeller.

Variabler	Univariat	Modell 1.1	Modell 1.2	Modell 1.3
(1)Stresstolerans				
Låg	1,036 (0,027)	1,071** (0,028)	1,068* (0,029)	1,056* (0,028)
Medel	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Hög	0,861*** (0,023)	0,820*** (0,022)	0,827*** (0,023)	0,842*** (0,023)
Ålder	0,921*** (0,012)		0,964** (0,012)	0,962** (0,012)
BMI				
Undervikt	1,315*** (0,040)		1,105*** (0,035)	1,121*** (0,035)
Normalvikt	1,000 (Referens)		1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Övervikt	1,115*** (0,046)		1,385*** (0,059)	1,362*** (0,058)
Kraftig övervikt	1,503*** (0,136)		2,211*** (0,204)	2,155*** (0,200)
Längd	0,985*** (0,002)			0,986*** (0,002)
EVF	-0,318*** (0,005)	0,727*** (0,003)	0,725*** (0,003)	0,724*** (0,003)
Blodtryck				
Systoliskt	0,994*** (0,001)	0,994*** (0,001)		1,003** (0,001)
Diastoliskt	0,998* (0,001)	0,998* (0,001)		x
Intercept	-	-*** (-)	-*** (-)	-*** (-)

Notera: Oddskvoten är det första värdet, standardfelet ges inom parentes och den logistiska koefficienten inom hakparentes; Asterisk markerar p-värdet: ***p≤0,001; **p≤0,01; *p≤0,05; ingen asterisk markerar p>0,05. Ett streck markerar att värdet inte är tolkbart eller användningsbart och därför utelämnat. x-markören indikerar en variabel som plockats bort från modellen då den antingen inte varit signifikant på minst 5 % eller att den korrelerade för mycket med en annan variabel. **Modell 1.1**: Oddsrisken att få inflammation skattade med tre kategorier av stresstolerans samt justerad med hematokrit; **Modell 1.2**: Samma som modell 1.1 inkluderat variabler som kan påverka inflammationsrisken som ålder och BMI (indelad i fyra kategorier); **Modell 1.3**: Samma som modell 1.2 inkluderat blodtryck och längd som justerar för vissa oberoende variabler. *Univariat* är univariata skattningar där effekten av modellens variabler skattas separat.

Tabell 7: Oddskvoten för att tillhöra en viss kognitiv förmåga-kategori skattad med en generaliserad ordinal logistisk regressionsmodell med stresstolerans (1), inflammation samt justerande variabler i tre modeller.

Variabler	†Modell 2.1		Modell 2.2		Modell 2.3	
	1	2	1	2	1	2
(1)Stresstolerans						
Låg	0,355*** (0,004)	0,501*** (0,007)	0,356*** (0,004)	0,503*** (0,007)	0,371*** (0,004)	0,523*** (0,007)
Medel	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Hög	2,926*** (0,050)	2,276*** (0,023)	2,915*** (0,050)	2,267*** (0,023)	2,797*** (0,048)	2,203*** (0,023)
Inflammation	0,839*** (0,021)	0,743*** (0,019)	0,877*** (0,023)	0,773*** (0,020)	0,903*** (0,024)	0,798*** (0,021)
Ålder	0,829*** (0,004)	0,876*** (0,005)			0,896*** (0,005)	0,931*** (0,005)
BMI						
Undervikt	0,934*** (0,014)	0,988 (0,013)			1,094*** (0,018)	1,125*** (0,017)
Normalvikt	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)			1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Övervikt	0,697*** (0,013)	0,657*** (0,013)			0,768*** (0,015)	0,704*** (0,015)
Kraftig övervikt	0,498*** (0,021)	0,515*** (0,028)			0,661*** (0,030)	0,651*** (0,036)
Längd	1,051*** (0,001)	1,048*** (0,001)			1,043*** (0,001)	1,042*** (0,001)
EVF	0,970*** (0,002)	0,970*** (0,002)	0,981*** (0,002)	0,978*** (0,002)	0,992*** (0,002)	0,987*** (0,002)
Blodtryck						
Systoliskt	0,993*** (0,000…)	0,996*** (0,000…)			0,992*** (0,000…)	0,996*** (0,000…)
Diastoliskt	0,995*** (0,001)	0,999 (0,001)			X	X
Intercept	-	-	-*** (-)	-*** (-)	-*** (-) [-2,587]	-*** (-) [-5,917]

Notera: Oddsration är det första värdet, standardfelet ges inom parentes och den logistiska koefficienten inom hakparentes; Asterisk markerar p-värdet: ***p≤0,001; **p≤0,01; *p≤0,05; ingen asterisk markerar p>0,05. X indikerar att variabeln inte var signifikant på en 5 % nivå, vilket gjorde att den uteblev från modellen.
Modell 2.1 visar oddsen att tillhöra en viss kognitiv kategori, skattad med stresstolerans uppdelad i tre kategorier (låg-hög) samt skattad med inflammation och EVF. **Modell 2.2** visar samma som modell 2.1, inkluderat inflammationsvariabeln och den justerande EVF-variabeln/stresstoleransvariabeln. **Modell 2.3** visar samma som modell 2.2, inkluderat de andra justerande variablerna och variabler som kan komma att påverka ens kognitiva förmåga.
† Modell 2.1 är univariata skattningar där effekten av modellens variabler skattas separat.

Tabell 8: Oddskvoten för att tillhöra en högre kognitiv förmåga-kategori skattad med en generaliserad ordinal logistisk regressionsmodell med stresstolerans (2), inflammation samt justerande variabler i tre modeller.

Variabler	†Modell 3.1		Modell 3.2		Modell 3.3	
	1	2	1	2	1	2
(2)Stresstolerans						
S1	0,220*** (0,005)	0,327*** (0,013)	0,220*** (0,005)	0,329*** (0,013)	0,234*** (0,006)	0,347*** (0,014)
S2	0,293*** (0,006)	0,436*** (0,011)	0,294*** (0,006)	0,437*** (0,011)	0,307*** (0,006)	0,455*** (0,012)
S3	0,454*** (0,008)	0,637*** (0,012)	0,454*** (0,008)	0,639*** (0,012)	0,464*** (0,008)	0,651*** (0,012)
S4	0,707*** (0,011)	0,852*** (0,013)	0,708*** (0,011)	0,853*** (0,014)	0,714*** (0,012)	0,859*** (0,014)
S5	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
S6	1,445*** (0,026)	1,293*** (0,019)	1,444*** (0,026)	1,291*** (0,019)	1,426*** (0,026)	1,279*** (0,019)
S7	2,210*** (0,048)	1,828*** (0,028)	2,204*** (0,048)	1,821*** (0,028)	2,145*** (0,047)	1,787*** (0,027)
S8	4,140*** (0,144)	2,893*** (0,052)	4,124*** (0,143)	2,880*** (0,052)	3,917*** (0,137)	2,787*** (0,051)
S9	7,300*** (0,510)	4,624*** (0,120)	7,266*** (0,504)	4,598*** (0,120)	6,832*** (0,475)	4,430*** (0,117)
Inflammation	0,839*** (0,021)	0,743*** (0,019)	0,887*** (0,024)	0,780*** (0,020)	0,911*** (0,024)	0,802*** (0,021)
Ålder	0,829*** (0,004)	0,876*** (0,005)			0,910*** (0,005)	0,938*** (0,006)
BMI						
Undervikt	0,934*** (0,014)	0,988 (0,013)			1,137*** (0,018)	1,165*** (0,017)
Normalvikt	1,000 (Referens)	1,000 (Referens)			1,000 (Referens)	1,000 (Referens)
Övervikt	0,697*** (0,013)	0,657*** (0,013)			0,765*** (0,015)	0,697*** (0,015)
Kraftig övervikt	0,498*** (0,021)	0,515*** (0,028)			0,673*** (0,031)	0,655*** (0,037)
Längd	1,051*** (0,001)	1,048*** (0,001)			1,041*** (0,001)	1,040*** (0,001)
EVF	0,970*** (0,002)	0,970*** (0,002)	0,983*** (0,002)	0,980*** (0,002)	0,994** (0,002)	0,986*** (0,002)
Blodtryck						
Systoliskt	0,993***	0,996***			0,992***	0,995***

	(0,000…)	(0,000…)			(0,000)	(0,000)
Diastoliskt	0,995*** (0,001)	0,999 (0,001)			1,001* (0,001)	1,004*** (0,001)
Intercept	-	-	-*** (-)	- (-)	-*** (-) [-2,754]	-*** (-) [-6,042]

Notera: Oddsration är det första värdet, standardfelet ges inom parentes och den logistiska koefficienten inom hakparentes; Asterisk markerar p-värdet: ***p≤0,001; **p≤0,01; *p≤0,05; ingen asterisk markerar p>0,05.
Modell 3.1 visar oddsen att tillhöra en viss kognitiv kategori, skattad med stresstolerans uppdelad i nio kategorier (S1-S9) med S5 som referens samt skattad med inflammation och EVF. **Modell 3.2** visar samma som modell 3.1, inkluderat inflammationsvariabeln/stresstoleransvariabeln och den justerande EVF-variabeln.
Modell 3.3 visar samma som modell 3.2, inkluderat de andra justerande variablerna och variabler som kan komma att påverka ens kognitiva förmåga.
† Modell 3.1 är univariata skattningar där effekten av modellens variabler skattas separat.