

# Studie van nieuwe verklarings- mechanismen in de relatie tussen jobstress en cardiovasculaire ziekten

## Study of new explanatory mechanisms in the relation between job stress and cardiovascular diseases

by

Clays E.<sup>1</sup>, Mak R.<sup>1</sup>, Delanghe J.<sup>2</sup>, Van Renterghem L.<sup>2</sup>,  
Kittel F.<sup>3</sup>, Leynen F.<sup>3</sup>, De Backer G.<sup>1</sup>

---

### Samenvatting

**Inleiding:** *In deze studie wordt nagegaan of bio-markers van chronische inflammatie en chronische infectie – naast de klassieke cardiovasculaire risicofactoren – kunnen dienen als alternatieve interveniërende mechanismen in de link tussen jobstress en cardiovasculaire ziekten.*

---

*Correspondence:* Els Clays, Department of Public Health, Ghent University, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium, Tel: +32 9 240 36 16, Fax: +32 9 240 49 94, E-mail: els.clays@rug.ac.be

<sup>1</sup> Department of Public Health, Ghent University, University Hospital, De Pintelaan 185, Blok A, B-9000 Ghent, Belgium.

<sup>2</sup> Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University, University Hospital – P8, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium.

<sup>3</sup> Laboratory of Epidemiology and Health Promotion, School of Public Health, Université Libre de Bruxelles, Campus Erasmus, CP 596, Route de Lennik 808, B-1070 Brussels, Belgium.

*Blootstelling aan jobstress kan personen meer kwetsbaar maken voor infecties en/of via een verminderd immuuniteitssysteem voor chronische inflammatie.*

**Methode:** *De veronderstelde relatie tussen jobstress en chronische inflammatie en infectie werd getest in een subsample van de BELSTRESS studie van 1338 mannelijke personen. Jobstress werd gemeten aan de hand van de „Job Content Questionnaire”. Verder ondergingen de deelnemers een medisch onderzoek en werden bloedstalen afgenomen en geanalyseerd op bio-markers van chronische inflammatie (high sensitivity C-reactive protein, plasma fibrinogeen en Serum amyloid A) en van chronische infectie (antilichamen tegen Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus en Helicobacter pylori).*

**Resultaten:** *De variantieanalyses en logistische regressies leverden geen consistente resultaten op inzake de associatie tussen dimensies van jobstress enerzijds en bio-markers van chronische inflammatie en infectie anderzijds, en dit zowel in univariate als in multivariate analyses.*

**Discussie:** *De onderzoeksresultaten kunnen geenszins de hypothese bevestigen volgens dewelke blootstelling aan jobstress in verband staat met chronische inflammatie en infectie. Later onderzoek zal echter moeten uitwijzen of het onderzoeksmodel verder verfijnd kan worden. De beperkingen van de studie worden besproken.*

## **Abstract**

**Introduction:** *This study explores whether bio-markers of chronic inflammation and chronic infection – beside the classical cardiovascular risk factors – can serve as alternative intervening mechanisms in the link between job stress and cardiovascular diseases. Exposure to job stress could make subjects more prone to infection and/or by a reduced immune system to chronic inflammation.*

**Methods:** *The assumed relation between job stress and chronic inflammation and infection has been tested in a subsample from the BELSTRESS study of 1338 male subjects. Job stress was assessed by the „Job Content Questionnaire”. Participants underwent a biomedical examination and blood samples were drawn and analysed on bio-markers of chronic inflammation (high sensitivity C-reactive protein, plasma fibrinogen and Serum amyloid A) and of chronic infection (titres against Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus en Helicobacter pylori).*

**Results:** *Analyses of variance and logistic regressions did not yield any consistent results as for the association between dimensions of job*

*stress and bio-markers of chronic inflammation and infection, neither in univariate nor in multivariate analyses.*

**Discussion:** *These study results can by no means support the hypothesis according to which exposure to job stress is related to chronic inflammation and infection. Future research is needed to further explore the model proposed. Limitations of the study are discussed.*

## Keywords

Job stress, cardiovascular diseases, inflammation, infection.

## Inleiding

De oorzaken van cardiovasculaire ziekten (CVZ) ten gevolge van atherosclerose van de vaatwand verwickeld door abnormale trombusvorming zijn complex en multi-factorieel. Een aantal elementen worden algemeen aanschouwd als klassieke risicofactoren, met name levensstijlfactoren (roken, fysieke inactiviteit en bepaalde voedingsgewoonten), biochemische of fysiologische factoren (arteriële bloeddruk, bloed totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, diabetes, obesitas, trombogene factoren en genetische factoren) en tenslotte persoonlijke kenmerken (leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis binnen de familie van CVZ op jonge leeftijd en persoonlijke geschiedenis van CVZ) (1). Jobstress vinden we niet terug op deze lijst van klassieke factoren. Niettemin volstaan deze individuele en gedragsfactoren niet om de variantie in risicopatronen van CVZ te verklaren. Later werden psychosociale elementen zoals jobstress aangebracht als mogelijke oorzakelijke factoren in het ontstaan van CVZ (2). Een belangrijke aanzet hiertoe was de introductie eind de jaren '70 van het „Job Demand-Control-Support (JDCS) model” van Karasek (3-5). Heel wat studies hanteerden dit model in hun onderzoek naar de link tussen jobstress en CVZ (6-8). Indien er een relatie bestaat tussen jobstress en CVZ, dan moet die relatie zich vertalen in bepaalde mechanismen. Vaak worden klassieke risicofactoren gesuggereerd als interveniërende elementen. Uit onderzoek blijkt echter dat slechts een minieme fractie van de associatie tussen jobstress en CVZ verklaard kan worden aan de hand van deze klassieke factoren (6-7). Daarom moet naar andere mogelijke mechanismen gezocht worden.

Op basis van recente onderzoeksbevindingen worden chronische inflammatie en infectie genoemd als mogelijke alternatieven (9). Psychosociale stress wordt gesuggereerd als een mogelijke determinant van systemische inflammatie, naast andere factoren zoals obesitas, roken,

omgevingsfactoren (zoals infecties) en genotype programmering. Uit experimenteel onderzoek blijkt dat blootstelling aan chronische stress leidt tot een hyperactivatie van de „hypothalamic-pituitary-adrenal” (HPA) axis, en langs deze weg tot verhoogde afscheidingen van catecholamine hormonen (10). Deze hormonale respons op stress stimuleert – via het cytokine Interleukin-6 – het vrijkomen van het „C-reactive protein” (CRP), een bio-marker van chronische inflammatie. Steeds meer wordt aanvaard dat inflammatie een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van CVZ (11-17). In een meta-analyse worden 14 prospectieve studies beschouwd die CRP in verband brengen met CVZ (18). Hieruit blijkt dat een lichte verhoging van de CRP concentratie in sterke mate het risico op CVZ doet toenemen, en dit onafhankelijk van klassieke cardiovasculaire risicofactoren. Wat de associatie tussen chronische infectie en CVZ betreft, zijn de onderzoeksbevindingen minder eenduidig (19-22). In een meta-analyse van 15 prospectieve studies met betrekking tot *Chlamydia pneumoniae* (CP) titers en CVZ wordt besloten dat de associatie niet consistent is (23).

Volgens de hierboven geschetste redenering kunnen chronische inflammatie en infectie dienen als alternatieve mechanismen die jobstress in verband brengen met CVZ. Hieruit kunnen we de hypothese afleiden volgens dewelke blootstelling aan jobstress personen meer kwetsbaar maakt voor infecties en/of via een verminderd immuniteitssysteem voor chronische inflammatie. In deze studie wordt onderzocht of dimensies van gepercipieerde jobstress in verband kunnen gebracht worden met biomarkers van chronische inflammatie (CRP gemeten aan de hand van een „high sensitivity” (hs) methode en daarom ook hs-CRP genoemd, plasma fibrinogeen en Serum amyloid A (SAA)) en van chronische infectie (antilichamen tegen CP, Cytomegalovirus (CMV) en *Helicobacter pylori* (HP)).

## **Methode**

### *Onderzoekspopulatie*

De veronderstelde relatie tussen jobstress en chronische inflammatie en infectie werd getest in een subsample van de BELSTRESS studie, die erop gericht is de associatie na te gaan tussen jobstress en gezondheidsfactoren (24). Tussen 1994 en 1998 werden 21 419 respondenten uit 25 grote bedrijven of openbare diensten in België bevestigd en medisch onderzocht. De resultaten die hieronder gegeven worden, zijn gebaseerd op 1338 mannelijke personen, een deelpopulatie die werd geselecteerd in het kader van een case-control studie binnen het BELSTRESS project (11). De gemiddelde leeftijd bedraagt 50 jaar (SD 5,4).

### *Vragenlijst*

Jobstress werd gemeten aan de hand van de „Job Content Questionnaire” (JCQ) die drie dimensies van iemands job beschouwt: de psychologische werkbelasting („job demands”), de beslissingsvrijheid over het werk („job control”) en de sociale ondersteuning op het werk („social support”) (4).

Verder bevat de vragenlijst informatie met betrekking tot leeftijd, opleidingsniveau en rookgedrag.

### *Medisch onderzoek en analyse van bloedstalen*

De deelnemers ondergingen een medisch onderzoek dat met gestandaardiseerde methodes uitgevoerd werd. De Body mass index (BMI) werd berekend als het lichaamsgewicht (in kg) gedeeld door de lichaamslengte (in m) in kwadraat. Verder werden bloedstalen afgenomen en geanalyseerd. Details hierover werden reeds gepubliceerd (11).

### *Statistische analyses*

In de analyses worden vier afzonderlijke dimensies van jobstress in beschouwing genomen. De algemene jobstress variabele vergelijkt mensen met „high strain” jobs (een combinatie van hoge werkbelasting en weinig beslissingsvrijheid) ten opzichte van alle anderen. Wat de „job demands”, „job control” en „social support” schalen betreft, wordt de populatie telkens ingedeeld in drie groepen op basis van de tertielwaarden.

De inflammatoire variabelen CRP, plasma fibrinogeen en SAA werden getransformeerd in hun natuurlijke logaritmes vanwege de scheve verdelingen. Vervolgens werden de geometrische gemiddeldes gehanteerd in variantieanalyses. In logistische regressies werden de risico's berekend op seropositiviteit met betrekking tot de infectieuze bio-markers CP, CMV en HP.

In eerste instantie werden univariate analyses uitgevoerd. De multivariate analyses zijn gecontroleerd voor leeftijd, opleidingsniveau, BMI en rookstatus.

## **Resultaten**

In univariate variantieanalyses werden de verscheidene jobstress dimensies ten opzichte van CRP concentraties geplaatst (figuren 1 en 2). Deelnemers uit de „high strain” groep hebben gemiddeld een iets hogere

concentratie dan de anderen (1.09 mg/l vs 1.03 mg/l). Dit verschil is echter niet statistisch significant ( $p = 0.50$ ). Aanpassingen voor leeftijd, opleidingsniveau, BMI en rookstatus brachten hierin geen verandering.

Wanneer de schalen van „job demands”, „job control” en „social support” afzonderlijk beschouwd worden, blijkt dat deze dimensies niet significant gerelateerd zijn aan gemiddelde CRP concentraties, noch in univariate noch in multivariate analyses.

Gelijkaardige analyses met gemiddelde concentraties van SAA en plasma fibrinogeen leverden evenmin consistente bevindingen op (resultaten worden hier niet getoond).

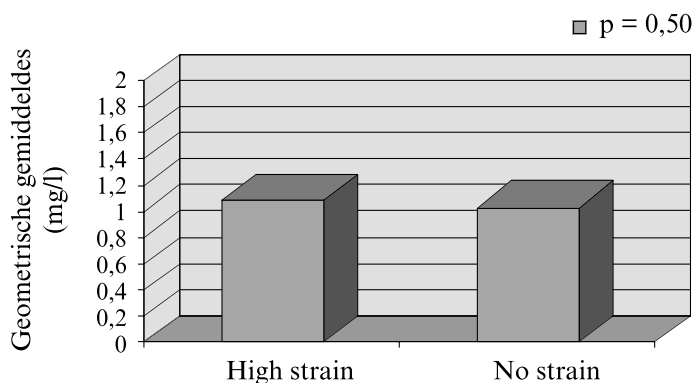
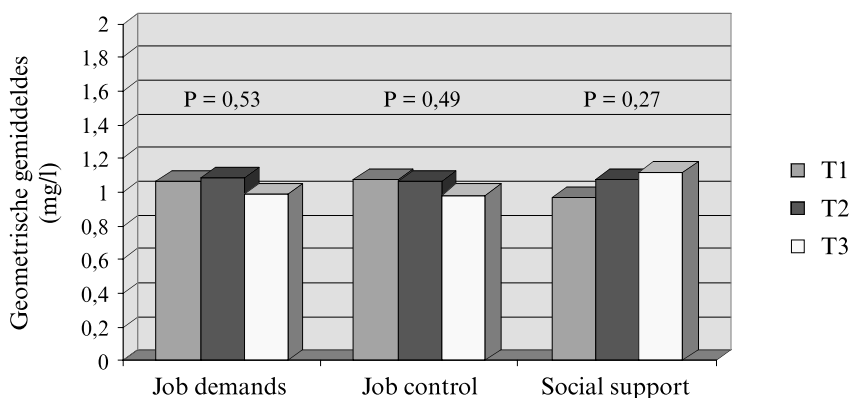


Fig. 1: Verband tussen job strain en CRP concentraties (mg/l) in een populatie van 1338 mannen (resultaten ANOVA).



T1, T2, T3 = tertielen van de jobstressschalen

Fig. 2: Verband tussen job stress schalen en CRP concentraties (mg/l) in een populatie van 1338 mannen (resultaten ANOVA).

Wat de infectieuze bio-markers betreft, werden logistische regressies uitgevoerd waarbij de odds ratio's verwijzen naar het risico op positieve titers. Figuur drie toont dat het risico op positieve CP concentraties in de „high strain” groep niet significant verschilt van het risico bij personen zonder stress. Het inbrengen van de controlevariabelen leverde gelijkaardige resultaten op.

Bij het vergelijken van het tweede en derde tertiel inzake „job demands”, „job control” en „social support” met het laagste tertiel, worden geen significante verschillen in het risico op CP seropositiviteit gevonden, en dit zowel in de zuivere als in de gecontroleerde analyses (figuur 4).

Gelijkaardige conclusies kunnen genomen worden inzake de analyses met CMV en HP (resultaten worden hier niet getoond).

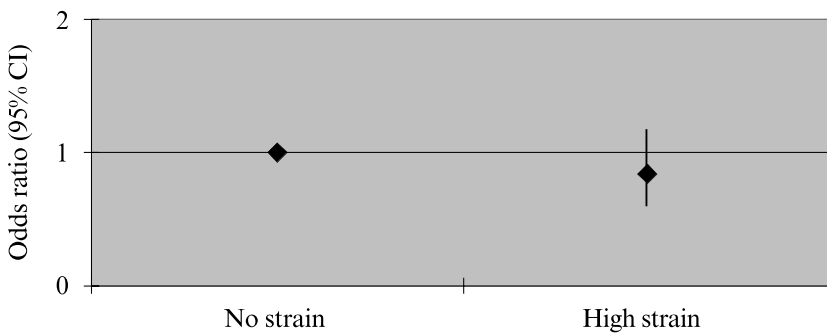


Fig. 3: Verband tussen job strain en CP seropositiviteit in een populatie van 1338 mannen (resultaten logistische regressie).

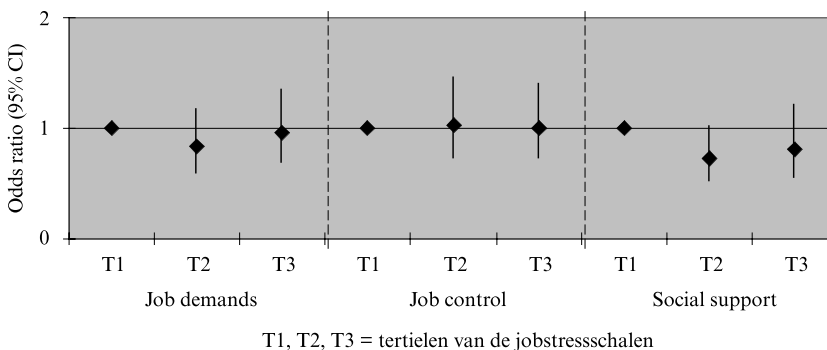


Fig. 4: Verband tussen jobstresschalen en CP seropositiviteit in een populatie van 1338 mannen (resultaten logistische regressie).

## Discussie

Deze onderzoeksresultaten kunnen geenszins de hypothese bevestigen volgens dewelke blootstelling aan jobstress personen meer kwetsbaar maakt voor chronische inflammatie en infectie. Er werd geen consistente associatie gevonden tussen diverse dimensies van gepercipieerde jobstress enerzijds en bio-markers van inflammatie en infectie anderzijds. Desalniettemin betekent dit niet dat de vooropgestelde denkplaatje zondermeer moet verworpen worden. Later onderzoek zal moeten uitwijzen of het onderzoeksmodel verder verfijnd kan worden.

De studie heeft een aantal belangrijke beperkingen. In eerste instantie betreft het een cross-sectionele studie waardoor het onmogelijk is om eventuele uitgestelde effecten van psychosociale stress te ontwaren. Prospectieve studies zijn heel wat beter geschikt om te onderzoeken of een blijvende blootstelling aan jobstress eventueel op langere termijn een invloed heeft op inflammatoire en infectieuze bio-markers.

Verder is het aan te raden om het onderzoeksmodel verder uit te bouwen door er bijkomende elementen in op te nemen. Het is aannemelijk dat psychosociale stressoren interageren met andere factoren in hun impact op biologische parameters. Meer strikt individuele kenmerken kunnen bijvoorbeeld nuttig zijn in dit kader.

Een andere bedenking betreft de wijze waarop psychosociale stress gemeten werd in deze studie. Misschien zijn objectievere meetinstrumenten meer aangewezen om condities van chronische stress te definiëren en die dan te linken aan biologische parameters. Zowel gepercipieerde jobstress als bio-markers van inflammatie en infectie werden in deze studie gemeten met eerder ruwe instrumenten die individuen in zekere zin onprecies karakteriseren. De metingen bevatten in se een zekere graad van onnauwkeurigheid. Bovendien is er de intra-individuele variabiliteit in de factoren die de reproduceerbaarheid van de metingen in vraag stelt. Aldus worden variabelen gelinkt aan de hand van eerder onnauwkeurige meetmethoden wat leidt tot een zogenaamde „regression dilution bias”. Dit betekent dat de bestaande associatie tussen jobstress en inflammatoire en infectieuze bio-markers wellicht onderschat wordt in dit soort onderzoek.

## Conclusies

In talrijke studies werd jobstress in verband gebracht met CVZ. Aangezien de klassieke cardiovasculaire risicofactoren niet volstaan om deze relatie tussen jobstress en CVZ te verklaren, moet naar andere



mogelijke mechanismen gezocht worden. Recent worden chronische inflammatie en infectie als mogelijke alternatieven aangebracht. Hieruit leiden we de hypothese af volgens dewelke blootstelling aan jobstress personen meer kwetsbaar maakt voor infecties en/of via een verminderd immuuniteitsysteem voor chronische inflammatie. In deze studie werd in een populatie van 1338 mannelijke deelnemers onderzocht of dimensies van gepercipieerde jobstress in verband kunnen gebracht worden met bio-markers van chronische inflammatie (hs-CRP, plasma fibrinogeen en SAA) en van chronische infectie (antilichamen tegen CP, CMV en HP). De onderzoeksresultaten kunnen geenszins de hypothese bevestigen aangezien er geen consistente associatie gevonden werd. Later onderzoek zal echter moeten uitwijzen of het onderzoeksmodel verder verfijnd kan worden. De hier voorgestelde studie heeft namelijk een aantal belangrijke beperkingen.

## Referenties

1. No authors listed. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
2. Schnall P, Belkic K, Landsbergis P, Baker D. Why the workplace and cardiovascular disease? *Occup Med* 2000; 15: 1-6, iii.
3. Karasek Robert A. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Administrative Science Quarterly* 1979; 24: 285-309.
4. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol* 1998; 3: 322-55.
5. Karasek R, Theorell T. The Demand-Control-Support model and CVD. *Occup Med* 2000; 15: 78-83.
6. Schnall PL, Landsbergis PA, Baker D. Job strain and cardiovascular disease. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 381-411.
7. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318: 1460-7.
8. Belkic K et al. Psychosocial factors: review of the empirical data among men. *Occup Med* 2000; 15: 24-46.
9. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
10. Chrousos GP, Gold PW. A healthy body in a healthy mind – and vice versa – the damaging power of “uncontrollable” stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1842-5.
11. De Backer J et al. Parameters of inflammation and infection in a community based case- control study of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 160: 457-63.
12. Delanghe JR et al. Discriminative value of serum amyloid A and other acute-phase proteins for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 160: 471-6.
13. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.

14. Koenig W et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
15. Harris TB et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-12.
16. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction – a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002; 160: 433-40.
17. Ernst E. Fibrinogen: An independent risk factor for cardiovascular disease. *BMJ* 1991; 303: 596-7.
18. Danesh J et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
19. Mendall MA. Inflammatory responses and coronary heart disease. *BMJ* 1998; 316: 953-4.
20. Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis – focus on Chlamydia pneumoniae. *Atherosclerosis* 1999; 143: 1-6.
21. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999; 81: 245-7.
22. Pasceri V et al. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675-9.
23. Danesh J et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 208-13.
24. Coetsier P, De Backer G, De Corte W, Gheeraert P, Hellemans C, Karnas G. Onderzoeksdesign en instrumentarium van het Belgische JOBSTRESS onderzoek. *Theoretische en toegepaste psychologie* 1996; nr. 6.