

# The association between work stressors and cardiovascular disease, a methodological approach

## Citation for published version (APA):

Szerencsi, K. (2013). *The association between work stressors and cardiovascular disease, a methodological approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130913ks>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20130913ks](https://doi.org/10.26481/dis.20130913ks)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Cardiovascular disease (CVD) constitutes a major public health problem in the world and affects many people. It is related to high mortality and the consequences of the disease are long-lasting. The consequences of CVD are considerable for both the society and the individual, in terms of economic costs and well-being. CVD is a disease with a multi factorial aetiology and since 1945 epidemiological research has established several individual risk factors for CVD. These risk factors can be divided into non-modifiable and modifiable risk factors. The modifiable risk factors explain the majority of the CVD events and offer opportunity to reduce CVD risk by targeting prevention strategies at these risk factors. The potential role of work stress in the development of CVD has been studied and debated extensively. Exposure to work stress can be short-lasting or long-lasting. However, for work stress to have harmful effects on the cardiovascular system it has to be long-lasting. Work stressors are defined as factors in the work environment that can negatively impact the health through the process of stress. Since they are highly prevalent and modifiable, prevention aimed at reducing work stressors could lead to CVD risk reduction. However, the clinical significance of work stress as a risk factor for CVD is still not established after decades of research. This is due to the conflicting evidence in this research field. This hinders making a firm conclusion about whether work stress is risk factor for CVD, hindering prevention.

Several issues are most likely to be contributing to the conflicting evidence. Work stress is a difficult concept to capture and has resulted in the development of various models trying to capture the concept. The most often used model in research assessing the association between work stress and CVD, is the Demand Control Model. This model positions work stress (job strain) as the result of high psychological demands and low decision latitude. The validity of the model (and the accompanying instrument) is examined by means of assessing the internal consistency of the two components of the model (psychological demands and decision latitude). The internal consistency is assessed by examining whether the items of the psychological demands measure psychological demands. The same is done for decision latitude. What is missing is the evidence that these two components actually lead to work stress. This questions the applicability of the model, since it is uncertain whether the model captures the essence of work stress. A methodological issue is that in the majority of studies that examined the association between work stress and CVD, exposure to work stress is measured with a single measurement. It is assumed that exposure remains stable during follow up. This is a crucial assumption since exposure to work stressors is thought to be harmful when it is chronic or frequently occurring. Another issue is the impact of personal attributes on the susceptibility to exposure to work stressors, to the effects of exposure to work stressors and to CVD. These issues require clarification and could ultimately lead to the establishment of the clinical significance of work stress. This in turn could lead to the development and implementation of prevention activities aimed at the reduction of work stress and thereby CVD risk.

The aim of the studies as presented in this thesis was to examine the association between the psychosocial work environment and CVD, from a methodological viewpoint. This was achieved

by examining whether 1) various methodological and conceptual choices impact the size of the obtained association between work stressors and CVD and whether 2) a better estimate for CVD risk when exposed to work stressors can be obtained when dealing with certain conceptual and methodological issues. These questions were addressed by means of three approaches: the first approach was to conduct a meta regression analysis to examine the existing evidence, as found in the literature, on the association between job strain and CVD in order to examine which study factors may contribute to the conflicting findings (**Chapter 2**). The second approach consisted of choosing a theoretical framework which was specifically important for the positioning of the concepts ‘work stressors, work stress, work strain’ and was used as a guideline in the study in which the work stressor measures were constructed (**Chapter 3**). The third approach was to test the various hypotheses in individual studies using data from the Maastricht Cohort Study (MCS) (**Chapter 3-7**).

To examine which study factors influence the size of the obtained association and thereby contribute to the conflicting findings, a meta regression analysis was conducted, using the existing evidence on the association between work stress and CVD (**Chapter 2**). The innovative of this meta regression was the use of within study variation in addition to the use of between study variation. The findings of the meta regression were used to generate new hypotheses about why certain study characteristics influence the reported CVD risk. The results of the meta regression analysis showed that various methodological and conceptual issues are related to the size of the reported CVD risk estimate. The main findings were: that studies in which a more deviant form of the JCQ was used to measure job strain yielded on average 43% higher odds ratios than studies in which the original Job Content Questionnaire (JCQ) was used, the relative odds ratio (ROR) was 1.43, 95% CI: 1.07-1.92. Studies conducted in the USA yielded on average 26% lower estimates for CVD risk than studies conducted in Scandinavian countries, ROR= 0.74, 95% CI:0.59-0.93. Studies using self-report to assess CVD yielded on average 39% higher OR’s than studies using medically confirmed CVD, ROR=1.39, 95% CI: 0.97-1.97.

The finding of the meta regression analysis that the type of questionnaire used to assess job strain was associated with the size of the reported CVD risk formed the basis for the first study that was conducted using data from the Maastricht Cohort Study (MCS) (**Chapter 3**). Two work stressor measures were developed. In this study we adhered to the framework of work stressor – work stress – work strain. Two work strain definitions were used as an external reference point. The first work strain definition (work strain I) consisted of employees who reported sickness absence due to work related stress. The other work strain (work strain II) definition was defined as ‘having experienced constant pressure lately’ (General Health Questionnaire) and ‘having difficulty to relax after work’ (Need for Recovery). These definitions were used to examine which work stressors were most associated with work strain, identified from a long list of work stressors, which were measured in the Maastricht Cohort Study. Ideally, work stress would be

the most appropriate reference point. Since there is no appropriate measure for work stress, work strain was used instead. To increase confidence in the robustness of our findings, two work strain definitions were used to construct two work stressor measures. The process of identifying which work stressors were most associated with work strain was repeated for each work strain definition. The two newly developed measures showed the strongest association with work strain, as compared to the existing scales, indicating that the new measures are more validly measuring work stressors that have been associated with work strain. The standardized odds ratio (SOR) for work strain was 1.89 (95% CI: 1.49-2.40) for employees with a standard deviation increase on the work stressor score I scale. The SOR for work strain was 2.91 (95% CI: 2.67-3.18) for employees with a standard deviation increase on the work stressor score II scale. The measures include work stressors from various concepts (such as emotional demands, cognitive demands, role clarity, overtime work, job insecurity) and therefore capture the multifarious nature of work stress. In addition, each stressor has its relative contribution to work strain and the included work stressors in the measure have been tested for their work strain potential in the current work environment. By using work strain as a reference point in a framework where conditionality applied this ensures that work stressors with a high work strain potential, preceded by work stress, are captured with the work stressor measure.

Although we aim to measure work stress, in the studies where we examined the association with CVD we examined the association between *work stressors* and CVD since the conditionality that applied in the study as described in Chapter 3 did not apply to the other studies. Within the studies following Chapter 3 we chose to proceed with work stressor score II, which was constructed using the work strain II definition, which will be called the Maastricht Cohort Study – Work Stressor Score (MCS-WSS) from now on.

The next step was to examine the MCS-WSS for its predictive validity with regard to CVD. Within the MCS, cardiovascular morbidity was assessed using self-report data. Self-reported CVD has been criticized for its validity. A specific concern is that if a factor leads to over reporting of *both* cardiovascular disease and work stressors, trivial associations are likely to result. The meta regression showed that studies using self-reported CVD as outcome yielded on average higher estimates of CVD risk as compared to studies using medically confirmed or other objective data to assess CVD. This seems supportive of the trivial association hypothesis. In **Chapter 4** the association between work stressors, assessed with the MCS-WSS, and CVD was examined. No association was found between work stressors and CVD. For this study various sources were available for the assessment of CVD: self-reported CVD, medically confirmed CVD obtained from medical records and cardiovascular mortality obtained from death certificates. The association based on self-reported CVD gave similar results as the associations based on medically confirmed CVD (hazard ratio (HR): 0.94, 95% CI: 0.68-1.28 versus HR: 0.88, 95% CI: 0.60-1.31) and cardiovascular mortality (HR: 1.20, 95% CI: 0.74-1.96). The finding that the association between self-reported work stressors and CVD did not differ depending on the method of CVD

assessment, argues against the reasoning that using self-report to assess both work stressors and CVD yields an over estimated association.

A plausible explanation for not finding an association between work stressors and cardiovascular disease, as reported in the study as described in Chapter 4, is the use of a single measurement of work stressors. A single exposure measurement is only an appropriate indicator of long term exposure if exposure remains stable during one's working life. If exposure varies, misclassification results and biases the association towards the null. In **Chapter 5** it was examined whether exposure to work stressors varied over time and whether using repeated measurements would yield a stronger estimate for CVD risk than using a single measurement. In addition, we examined whether a specific type of exposure is most harmful. It was shown that exposure to work stressors varied over time (only 8% of the sample showed a stable exposure above the highest quartile value) and that repeated measurements are needed to obtain a better indicator of long term exposure. We estimated exposure in various ways: total exposure, average exposure, cumulative exposure above a cut off value, single exposure and exposure modelled as a time varying exposure. Stable exposure to a high level of work stressors showed a relevant and nearly significant association with CVD (HR: 1.51, 95% CI: 0.91-2.54 adjusted for age, gender and educational level). Cumulative exposure above the median value, high total exposure, high average exposure and high single exposure yielded HR's of 1.20 (95% CI: 0.80-1.81), 1.19 (95% CI: 0.77-1.82), 1.22 (95% CI: 0.80-1.87) and 1.04 (95% CI: 0.74-1.49) respectively. This suggests that stable exposure to a high level of work stressors during a two year period is a better indicator of long term exposure than the other exposure estimates and that a minimum level of exposure is required to cause harm.

Personal attributes, such as negative affectivity (NA) and coping might be important when the association between work stressors and CVD is examined. They may influence exposure to work stressors, the risk of CVD, mediate the response or may act as moderators. Personal attributes can have substantive effects or biasing effects. The majority of the existing studies disregards personal attributes. The main underlying assumption of the Demand Control model is that it measures the objective work environment and therefore personal attributes do not need to be considered. However, if the work environment is measured with questionnaires one cannot differentiate between which part of the response reflects the actual work environment and which part reflects the perception of the work environment. We examined the association between cumulative exposure to work stressors and CVD and the impact of personal attributes on this association (**Chapter 6**). Those with high NA had a significant increased odds of high cumulative exposure to work stressors (OR: 5.52, 95% CI: 4.48-6.61, corrected for age, gender and educational level). Those high in NA also showed a nearly significant association with CVD (HR: 1.31, 95% CI: 0.92-1.88, corrected for age, gender and educational level). NA had no confounding or mediating effect on the association between work stressors and CVD, since inclusion into the

model did not reduce the association substantially. Besides, those with high NA might be more susceptible to the effects of stable exposure to a high level of work stressors, since the HR was higher among those with high NA than among those with low NA (HR: 2.41, 95% CI: 1.02-5.67 versus 1.24 (95% CI: 0.47-3.24)).

To examine negative affectivity as a source of over reporting of CVD in further detail we performed a study in which it was examined whether negative affectivity leads to over reporting of CVD (**Chapter 7**). No study has ever examined whether among high NA individuals the percentage of false positives of stroke and heart disease is higher than the percentage of false positives among low NA individuals. This would provide very strong evidence for NA as a source of over reporting CVD. Therefore, we examined the positive predictive value of self-reported heart disease and stroke. The reference test was diagnosis based on objective data, obtained from medical records. If NA would lead to over reporting, high NA individuals would report a heart disease or stroke more often while it is not objectively established. The PPV for self-reported heart disease was 59% for high NA individuals and 58% for low NA individuals, which was a non-significant difference. The PPV of self-reported stroke differed significantly between high NA individuals and low NA individuals (61% versus 33%), although it was against the expected direction. Thus, the level of false positives was not significantly higher among those with high NA than among those with low NA. This suggests that high NA is not related to over reporting of CVD in the MCS.

In the general discussion (**Chapter 8**) the main findings are described and discussed. Furthermore, suggestions are given for future research and practice. The results as presented in this thesis show that various methodological and conceptual issues influence the estimated CVD risk. Exposure to work stressors should be measured with a comprehensive measure, incorporating various work stressors with different weighting factors that have been tested for its association with work strain in the current work life. The testing of which work factors are associated with work strain through the process of work stress, ensures that one is measuring work stressors with a high work strain potential preceded by work stress. Furthermore, exposure varied over time which underscores the importance of repeated measurements to differentiate between those with stable and changing exposure. Using a single measurement will lead to misclassification in case of varying exposure and will bias the association towards the null. Stable exposure above the highest quartile, during two years, showed a strong nearly significant association with CVD. Therefore, exposure should be measured over an extended period since stable exposure above the highest quartile is a better indicator of long term exposure than a single exposure assessment. Furthermore, the results of the studies conducted in the MCS, where exposure and outcome are measured with self-report, do not represent trivial associations where NA explains the underlying association. For this to occur NA has to lead to over reporting of work stressors and CVD and this latter was not the case. It is desirable that future studies with sufficient power replicate our studies to examine the consistency in evidence and to exclude the possibility of a chance finding as reported in our

studies. If so, long term exposure to work stressors should be acknowledged as an established risk factor. Future research should clarify whether the person, the environment itself or the interaction between the two is important in inducing work stress and CVD. This could be used for setting up monitoring and prevention guidelines. Furthermore, awareness should be increased among cardiologists that work stress is a risk factor. In addition to giving advice on reduction of smoking, healthy diet and exercise, awareness should be increased about the harmful effects of work stress. The studies, as described in this thesis, emphasize the importance of work stress in relation to CVD risk. Reduction of exposure to work stressors has great potential to reduce CVD risk in the working population.

## **Samenvatting**

Hart- en vaatziekten (HVZ) komen vaak voor en zijn gerelateerd aan een hoge mortaliteit. De gevolgen zijn langdurig en hebben tevens een grote impact op de maatschappij en op het individu, in termen van kosten en welzijn. Sinds 1945 zijn er verschillende individuele risicofactoren vastgesteld, die kunnen worden onderverdeeld in modificeerbare en niet modificeerbare factoren. De risicofactoren die te modificeren zijn, verklaren het grootste deel van de HVZ. Door preventie-activiteiten te richten op deze risicofactoren is het mogelijk om het aantal HVZ terug te dringen. De bijdrage van werkstress aan het ontstaan van HVZ wordt al vele jaren bestudeerd en bediscussieerd. Werkstress kan zowel kortstondig als langdurig aanwezig zijn. Om schadelijke effecten uit te oefenen op het hart- en vaatstelsel wordt verondersteld dat werkstress langdurig aanwezig moet zijn. Werkstressoren zijn factoren in het werk die de gezondheid negatief kunnen beïnvloeden door middel van stress. Aangezien werkstressoren vaak voorkomen en te modificeren zijn, kan preventie gericht op reductie van werkstressoren leiden tot een reductie van het HVZ risico. Echter, de klinische significantie van werkstress in relatie tot HVZ is na tientallen jaren van onderzoek nog steeds niet met zekerheid vastgesteld. Dit is toe te schrijven aan de tegenstrijdige resultaten in het onderzoeksveld. Dit maakt het moeilijk om een harde conclusie te trekken en staat preventie in de weg.

Er zijn een aantal zaken die hoogstwaarschijnlijk bijdragen aan de tegenstrijdige resultaten. Werkstress is een lastig concept om te meten. Verschillende theoretische modellen zijn ontwikkeld in de loop der jaren om het concept in kaart te brengen. Het meest gebruikte model in onderzoek naar werkstress en HVZ, is het Demand Control Model. Dit model positioneert werkstress (job strain) als het resultaat van hoge psychologische eisen in combinatie met lage controle. De validiteit van het model (en het bijbehorend meetinstrument) wordt beoordeeld door te onderzoeken of de interne consistentie van de afzonderlijke componenten van het model (psychologische eisen en controle) hoog is. Er wordt dan beoordeeld of de verschillende items van psychologische eisen daadwerkelijk psychologische eisen meten en hetzelfde wordt gedaan voor controle. Wat ontbreekt, is het bewijs dat deze twee componenten samen tot werkstress leiden. Doordat het onzeker is of het model de essentie van werkstress goed in kaart brengt, zijn er kritische kanttekeningen te plaatsen bij de bruikbaarheid van het model. Een methodologisch probleem is dat in het merendeel van de studies die het verband tussen werkstress en HVZ hebben onderzocht, blootstelling aan werkstress wordt gemeten met een eenmalige meting. Er wordt aangenomen dat de blootstelling stabiel blijft gedurende de follow up. Dit is een cruciale aanname, want de hypothese is dat werkstress alleen schadelijk is wanneer deze chronisch is of zeer frequent terugkeert. Een ander punt is de bijdrage van persoonlijke kenmerken aan het verband tussen werkstress en HVZ. Het is onvoldoende onderzocht of persoonlijke kenmerken de vatbaarheid voor de blootstelling aan werkstressoren, voor de effecten van de blootstelling aan werkstressoren en/of voor HVZ beïnvloeden. Deze zaken vragen om opheldering en kunnen er toe leiden dat de klinische significantie van werkstress met meer zekerheid kan worden vastgesteld. Vervolgens kunnen er structureel preventie-activiteiten worden ontwikkeld en ingevoerd, gericht

op het verminderen van werkstress, die kunnen leiden tot een reductie van het HVZ risico. Het doel van het onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, was het onderzoeken van het verband tussen de psychosociale werkomgeving en HVZ, vanuit een methodologisch perspectief. Dit is gedaan door te onderzoeken of 1) verschillende methodologische en conceptuele keuzes de grootte van het verband tussen werkstress en HVZ beïnvloeden en 2) of er een betere schatting van het HVZ risico bij blootstelling aan werkstressoren kan worden verkregen als men een aantal methodologische en conceptuele problemen aanpakt. Voor het onderzoeken van deze vragen zijn drie verschillende methoden gebruikt: de eerste aanpak was het uitvoeren van een metaregressie analyse om inzicht te verkrijgen in welke studiekekenmerken bijdragen aan de tegenstrijdige resultaten. Hiervoor werd een analyse uitgevoerd op al bestaande onderzoeksresultaten (**Hoofdstuk 2**). De tweede aanpak bestond uit het kiezen van een theoretisch kader welke belangrijk was voor het positioneren van de verschillende concepten (werkstressoren, werkstress en “werkstrain”). Tevens werd het kader gebruikt als richtlijn/ rode draad in o.a. de studie waarin de twee werkstressormaten ontwikkeld zijn (**Hoofdstuk 3**). De derde aanpak bestond uit het testen van de verschillende hypothesen in studies waarbij gebruik werd gemaakt van de MCS data (**Hoofdstukken 3-7**).

Om te onderzoeken of studiekekenmerken van invloed zijn op de grootte van het geschatte verband tussen werkstress en HVZ en daarmee bijdragen aan de tegenstrijdige resultaten, werd een metaregressie analyse uitgevoerd op reeds uitgevoerde studies die het verband tussen job strain en HVZ hebben onderzocht, zoals beschikbaar in de literatuur. Het vernieuwende aan deze metaregressie was dat zowel de tussen studie variantie als ook de binnen studie variantie is meegenomen. De bevindingen van deze studie werden gebruikt om nieuwe hypothesen te genereren over waarom bepaalde studiekekenmerken van invloed zijn op de grootte van het gerapporteerde HVZ risico. De resultaten van deze studie lieten zien dat verschillende methodologische en conceptuele zaken samenhangen met de grootte van de gerapporteerde HVZ risico schatting. De belangrijkste bevindingen waren: studies waarin gebruik werd gemaakt van een ander type vragenlijst om job strain te meten dan de originele Job Content Questionnaire (JCQ) leverden een gemiddeld 43% hogere odds ratio op dan studies waarin gebruik werd gemaakt van de originele JCQ om job strain te meten: de relatieve odds ratio (ROR) was 1.43, 95% betrouwbaarheid interval (BI): 1.07-1.92. Studies die zijn uitgevoerd in de USA leverden gemiddeld 26% hogere schattingen op voor het HVZ risico dan studies die zijn uitgevoerd in Scandinavische landen, de ROR was 0.74, 95% BI: 0.59-0.93. Studies waarin gebruik werd gemaakt van vragenlijsten om HVZ te meten leverden gemiddeld 39% hogere odds ratios op dan studies waarin gebruikt werd gemaakt van medisch vastgestelde HVZ, ROR=1.39, 95%BI: 0.97-1.97.

De bevinding dat de type vragenlijst die werd gebruikt om job strain te meten van invloed was op de grootte van het gerapporteerde HVZ risico, vormde de basis voor de eerste studie waarbij gebruik werd gemaakt van de Maastricht Cohort Studie (MCS) data om de hypothese te testen of

het concept werkstress breder gemeten moet worden dan hoe het tot nu toe wordt gemeten in de al uitgevoerde studies (**Hoofdstuk 3**).

Er werden twee nieuwe werkstressormaten ontwikkeld. In deze studie werd gehandeld volgens het theoretisch kader van werkstressor – werkstress – “werkstrain”. Twee “werkstrain” definities werden gekozen om te dienen als extern referentiepunt. De eerste definitie (“werkstrain” I) bestond uit werknemers die zich ziek meldden vanwege (de gevolgen van) werkgerelateerde stress. De tweede definitie (“werkstrain” II) werd gedefinieerd als ‘het ervaren van constante druk de laatste tijd’ en ‘het moeilijk vinden om te ontspannen na het werk’. Deze definities werden gebruikt om te onderzoeken welke werkstressoren het meest samenhangen met “werkstrain” (voorafgegaan door werkstress), geïdentificeerd uit een lange lijst van werkstressoren gemeten in de MCS. Idealiter gezien zou werkstress het meest geschikte externe referentiepunt geweest. Echter, er is geen geschikte maat voor het meten van werkstress en daarom werd “werkstrain” als alternatief gekozen. Om het vertrouwen in onze bevindingen te verhogen werden er twee “werkstrain” definities gekozen, die hebben geleid tot twee werkstressormaten. Het proces waarmee werkstressoren werden geïdentificeerd die het meest samenhangen met “werkstrain” werd herhaald, voor elke “werkstrain” definitie afzonderlijk. De twee nieuwe werkstressormaten lieten het sterkste verband zien met “werkstrain” in vergelijking met de al bestaande schalen. Dit lijkt erop te wijzen dat de nieuwe werkstressormaten meer valide werkstressoren die een verband lieten zien met “werkstrain” meten dan de al bestaande maten. De gestandaardiseerde odds ratio (SOR) voor “werkstrain” was 1.89 (95% BI: 1.49-2.40) voor werknemers met een toename van 1 standaard deviatie op de schaal van werkstressormaat I. De SOR voor “werkstrain” was 2.91 (95%BI: 2.67-3.18) voor werknemers met een toename van 1 standaard deviatie op de schaal van werkstressormaat II. De maten omvatten verschillende werkstressoren afkomstig uit verschillende concepten (o.a. emotionele eisen, cognitieve eisen, rolonduidelijkheid, overwerk, baanonzekerheid) en tonen de veelomvattendheid van het concept werkstress aan. Daarnaast heeft elke werkstressor zijn eigen bijdrage aan “werkstrain” en bovendien hebben we getoetst welke werkstressoren het grootste “werkstrain” potentieel hebben in de huidige werkomgeving. Door gebruik te maken van een extern referentiepunt binnen een theoretisch kader waarbinnen voorwaardelijkheid van toepassing is, is men er meer zeker van dat werkstressoren zijn opgenomen in de maat die een hoog “werkstrain” potentieel hebben, voorafgegaan door werkstress.

Met deze maat proberen we werkstress te meten, maar in de studies waar de associatie met HVZ werd onderzocht, onderzochten we echter het verband tussen werkstressoren en HVZ omdat de voorwaardelijkheid in de studie beschreven in hoofdstuk 3 niet van toepassing was in de andere studies. In de studies die volgen op hoofdstuk 3 hebben we ervoor gekozen om verder te gaan met één van de twee werkstressor maten, namelijk de werkstressor maat II. Deze zal verder de Maastricht Cohort Studie Werkstressor Score (MCS-WSS) worden genoemd.

De volgende stap was het onderzoeken van de voorspellende validiteit van de MCS-WSS in relatie tot HVZ. In de MCS worden HVZ gemeten met vragenlijsten. Het gebruik van vragenlijsten wordt



bekritiseerd, omdat het gevaar bestaat dat de validiteit in het geding komt als een onderliggende variabele leidt tot zowel overrapportage van HVZ als overrapportage van werkstressoren. Dit suggereert een verband waarbij echter de onderliggende variabele het werkelijke verband veroorzaakt. De metaregressie liet zien dat studies waarin gebruik werd gemaakt van vragenlijsten om HVZ te meten gemiddeld hogere schattingen van het HVZ risico opleverden dan studies waarin gebruik werd gemaakt van meer objectieve data om HVZ vast te stellen. Dit lijkt het bezwaar te ondersteunen om vragenlijsten te gebruiken, waarmee zowel de expositie als de uitkomst wordt gemeten.

In **hoofdstuk 4** is het verband tussen werkstressoren, gemeten met de MCS-WSS, en HVZ onderzocht. Er werd geen verband gevonden tussen werkstressoren en HVZ. Voor deze studie waren verschillende bronnen beschikbaar voor het vaststellen van HVZ: HVZ gemeten met vragenlijsten, medisch vastgestelde HVZ en overlijden ten gevolge van HVZ. Het gevonden verband tussen werkstressoren en gerapporteerde HVZ was vergelijkbaar met het verband gevonden tussen werkstressoren en medisch vastgestelde HVZ (HR: 0.94, 95% CI: 0.68-1.28 versus HR: 0.88, 95% CI: 0.60-1.31) en het verband tussen werkstressoren en overlijden ten gevolge van HVZ (HR: 1.20, 95% CI: 0.74-1.96). Dit laat zien dat het verband tussen werkstressoren en HVZ niet afhankelijk is van hoe HVZ wordt gemeten en dat het gebruik van vragenlijsten om zowel werkstressoren als HVZ te meten niet tot een overschatting leidt van het verband in de MCS.

Een waarschijnlijke verklaring voor het niet vinden van een verband tussen werkstressoren en HVZ, zoals beschreven in de studie in hoofdstuk 4, is het gebruik van een eenmalige meting van werkstressoren. Een eenmalige meting is alleen geschikt als indicator voor langdurige blootstelling als blootstelling hetzelfde blijft tijdens iemands carrière. Als blootstelling varieert, leidt dit tot misclassificatie en een onderschatting van het verband tussen werkstressoren en HVZ. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of de blootstelling aan werkstressoren fluctueert over de tijd heen en of herhaalde metingen een hogere schatting van het HVZ risico op zou leveren dan een eenmalige meting. Daarnaast hebben we onderzocht of een bepaald type blootstelling het meest schadelijk is. Deze studie liet zien dat blootstelling aan werkstressoren fluctueerde (slechts 8% van de onderzoekspopulatie had een stabiele blootstelling boven het hoogste kwartiel op de werkstressor maat) en dat herhaalde metingen nodig zijn om een betere inschatting te maken van langdurige blootstelling. Langdurige blootstelling werd geschat op verschillende manieren: totale blootstelling, gemiddelde blootstelling, cumulatieve blootstelling boven een bepaalde waarde, eenmalige blootstelling en blootstelling gemodelleerd als een tijdsafhankelijke variabele. Stabiele blootstelling aan een hoge score op de werkstressormaat liet een bijna significante associatie zien met HVZ (HR: 1.51, 95% BI: 0.91-2.54 gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau). Cumulatieve blootstelling boven de mediane waarde, hoge totale blootstelling, hoge gemiddelde blootstelling en een hoge eenmalige meting leverden de volgende hazard ratios: 1.20 (95% CI: 0.80-1.81), 1.19 (95% CI: 0.77-1.82), 1.22 (95% CI: 0.80-1.87) en 1.04 (95% CI: 0.741-1.49). Deze resultaten lijken erop te wijzen dat stabiele blootstelling

aan een hoge score op de MCS-WSS gedurende twee jaar een betere indicator is voor langdurige blootstelling dan de andere maten voor blootstelling en dat er een minimum niveau van blootstelling nodig is om schade uit te oefenen op het hart en vaatstelsel.

Persoonlijke kenmerken zoals negatieve affectiviteit (NA) en coping kunnen van belang zijn bij het onderzoeken van het verband tussen werkstressoren en HVZ. Ze hebben mogelijk invloed op de blootstelling aan werkstressoren, het risico op HVZ, op de stress respons of kunnen het verband wijzigen. Daarnaast kunnen ze werkelijke effecten of versturende effecten hebben op het verband. De meeste bestaande studies hebben persoonlijke kenmerken buiten beschouwing gelaten bij het onderzoeken van de relatie tussen werkstressoren en HVZ. De belangrijkste aanname van het Demand Control model is dat het de objectieve omgeving meet waardoor persoonlijke kenmerken buiten beschouwing gelaten kunnen worden. Als de werkomgeving wordt gemeten met vragenlijsten kan men echter niet differentiëren tussen welk deel van het antwoord op een vraag een reflectie is van de echte werkomgeving en welk deel een reflectie is van de perceptie van de werkomgeving. Wij onderzochten het verband tussen de cumulatieve blootstelling aan werkstressoren en HVZ en de invloed van persoonlijke kenmerken op deze associatie (**hoofdstuk 6**). Werknemers met een hoge NA hadden een significant verhoogd risico op langdurige cumulatieve blootstelling aan werkstressoren (OR: 5.52, 95% BI: 4.48-6.61, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau). Werknemers met een hoge NA hadden een bijna significante associatie met HVZ (HR: 1.31, 95% BI: 0.92-1.88, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau). Negatieve affectiviteit had geen versturend of mediërend effect op het verband tussen NA en HVZ, omdat inclusie van NA in het model het verband niet substantieel verminderde. Daarnaast is er nog een indicatie dat werknemers met hoge NA meer vatbaar zijn voor de effecten van langdurige hoge blootstelling aan werkstressoren in vergelijking met werknemers die laag scoorden op NA (HR: 2.41, 95% BI: 1.02-5.67 versus HR: 1.24, 95% BI: 0.47-3.24).

Om te onderzoeken of NA een bron van overrapportage van HVZ is en dus tot bias kan leiden als zowel werkstressoren als HVZ met vragenlijsten worden gemeten, is een studie uitgevoerd waarin onderzocht is of NA tot overrapportage van HVZ leidt (**hoofdstuk 7**). Tot nu toe heeft geen enkele studie onderzocht of het percentage vals positieven voor beroerte en hartziekte hoger is bij werknemers met hoge NA dan het percentage vals positieven voor beroerte en hartziekte bij werknemers met lage NA. Wij onderzochten de positief voorspellende waarde van gerapporteerde hartaandoeningen en beroertes. De referentietest was een diagnose gebaseerd op objectieve data, verkregen uit medische dossiers. Als NA tot overrapportage leidt, betekent dit dat individuen met hoge NA vaker een hartaandoening of beroerte rapporteren terwijl het niet objectief is vastgesteld. De positief voorspellende waarde voor gerapporteerde hartaandoeningen was 59% voor individuen met hoge NA en 58% voor individuen met lage NA. De positief voorspellende waarde voor zelf gerapporteerde beroerte verschilde significant tussen werknemers met hoge en lage NA (61% versus 33%). Dit was echter tegen de verwachte richting

in. Concluderend kunnen we stellen dat het aantal vals positieven niet hoger is voor werknemers met hoge NA dan voor werknemers met lage NA. Dit lijkt erop te wijzen dat hoge NA niet tot overrapportage leidt van HVZ in de MCS.

In de algemene discussie (**hoofdstuk 8**) worden de belangrijkste bevindingen beschreven en bediscussieerd. Tevens worden er suggesties gegeven voor toekomstig onderzoek en voor de praktijk. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat verschillende methodologische en conceptuele zaken het geschatte HVZ risico beïnvloeden. Blootstelling aan werkstressoren moet worden gemeten met een veelomvattende maat waarin verschillende soorten werkstressoren zijn opgenomen, die elk een eigen bijdrage hebben en die tevens getoetst zijn op hun verband met “werkstrain” in de huidige werkomgeving. Door te toetsten welke factoren daadwerkelijk een verband hebben met “werkstrain”, middels werkstress, kan men met meer zekerheid stellen dat werkstressoren worden gemeten die een verband hebben laten zien met werkstress. Daarnaast varieerde de blootstelling aan werkstressoren over de tijd, wat pleit voor het belang van herhaalde metingen om te kunnen differentiëren tussen werknemers met langdurige en wisselende blootstelling. Dit is belangrijk omdat chronische blootstelling schadelijk is en dus ook deze vorm van blootstelling wil relateren aan HVZ. Het gebruik van een eenmalige meting leidt namelijk tot misclassificatie bij wisselende blootstelling en leidt tot een onderschatting van het verband. Stabiele hoge blootstelling aan werkstressoren, tijdens twee jaar, liet een bijna significante associatie zien met HVZ. Blootstelling zou daarom over een langere periode gemeten moeten worden, omdat een stabiele blootstelling tijdens twee jaar een betere indicator is voor langdurige blootstelling dan een eenmalige meting. De resultaten van de studies die uitgevoerd zijn in de MCS is, waar werkstressoren en HVZ met vragenlijsten zijn gemeten, zijn niet toe te schrijven zijn aan een verstorend effect van NA. Dit kan namelijk pas gebeuren indien NA zowel tot overrapportage leidt van werkstressoren als van HVZ en dit laatste hebben we kunnen uitsluiten. Het is wenselijk dat toekomstige studies met voldoende power onze studies repliceren om te zien of onderzoeksresultaten afkomstig uit verschillende onderzoekspopulaties consistent zijn en om toevalsbevindingen uit te sluiten. Indien dit het geval is moet langdurige blootstelling aan werkstressoren als een risicofactor voor HVZ worden erkend. Toekomstig onderzoek moet zich ook richten op het ophelderen van de vraag of de persoon, de omgeving of de interactie belangrijk is in het opwekken van werkstress. Dit is belangrijk voor het opzetten van preventie strategieën en richtlijnen hoe te monitoren wie risico lopen. Daarnaast dient werkstress ook onder de aandacht van cardiologen worden gebracht, zodat zij naast adviezen over roken, beweging en dieet, ook inzicht kunnen geven in de schadelijke gevolgen van werkstress. De studies, zoals beschreven in dit proefschrift, onderstrepen het belang van de bijdrage van werkstress aan HVZ en het belang van het verminderen van de blootstelling aan werkstressoren om het HVZ risico te verlagen in de werkende populatie.

## Dankwoord