

P. Boscolo

## Effetto dello stress occupazionale e dell'insicurezza di inserimento lavorativo sull'efficienza del sistema immunitario

Unità Operativa di Medicina del Lavoro dell'Università di Chieti, Pescara

**ABSTRACT. EFFECTS OF OCCUPATIONAL STRESS AND JOB INSECURITY ON THE IMMUNE RESPONSE.** *The immune system responds to environmental signals. High blood NK activity characterizes individuals with a good life style and mental health condition or those exerting physical activity. Mental instability, depression and a poor life style exert opposite effects. A poor work environment with low social support or repetitive and shift work, as well as unemployment, are shown to affect the immune response, inducing autoimmune disorders or reducing NK cell activity. We studied anxiety, job strain and insecurity and the NK cell activity of 118 men and 68 women working in a university. A group of older male employees with high job strain and anxiety showed lower NK cell activity. Young male employees with temporary jobs showed reduced NK cell activity, while male doctors in training in Dental School underwent increased job strain, but anxiety, job insecurity and immune response were within a normal range. Analysis of all the data of the men showed that anxiety and job insecurity (more than occupational stress) reduce NK cell activity, thus affecting the health status. On the other hand, the results of this study on women may not exclude that nurses working in hospital in a stressful work environment may show reduced immune response.*

**Key words:** occupational stress, job insecurity, immune response.

### Introduzione

**Attività citotossica NK ematica e stato di salute.** I meccanismi immunitari sono regolati sia dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che dall'innervazione simpatica, parasimpatica e peptidergica dei tessuti periferici (1, 2). Il sistema immunitario e neuroendocrino esercitano risposte integrate a stimolazioni comportamentali ed ambientali influenzanti l'attività di citochine, ormoni peptidici e neurotrasmettitori.

Sia le stimolazioni ambientali che lo stato mentale modulano l'attività delle cellule "killer naturali" (NK), coinvolta nei meccanismi citotossici di difesa contro l'insorgenza dei tumori e delle infezioni (3, 4). Elevati livelli ematici di attività NK citotossica è presente in individui con uno stile di vita ed abitudini alimentari di buona qualità. Inoltre, l'abitudine a svolgere attività fisica aumenta l'attività delle cellule ematiche NK e migliora lo stato di salute mentale riducendo l'ansia, la depressione e l'aggressività (tabella I).

Al contrario, ridotta attività NK citotossica ematica è stata rinvenuta in soggetti con instabilità mentale, stile di vita scadente ed abitudine a fumare (3, 5), in giovani adulti con disturbi depressivi (6) e nelle persone che avevano subito l'esperienza di terremoti in Giappone (7) (tabella I). In uno studio su soggetti sottoposti ad una situazione stressante acuta, quelli con minori risorse psicologiche per affrontare questa situazione mostravano riduzione dell'attività citotossica ematica e dell'efficienza della risposta immunitaria (8).

**Stress lavorativo e risposta immunitaria.** La stimolazione mentale è vantaggiosa o dannosa per la salute a seconda della dose e della predisposizione genetica. L'attività citotossica NK ematica è stata esaminata in cadetti dell'Accademia militare di Modena con differenti livelli di stabilità emotiva ed ansia: lo stress da esame ha aumentato l'attività delle cellule NK nei soggetti con alto rapporto stabilità emotiva/bassa ansietà mentre ha diminuito l'attività NK nel gruppo con basso rapporto stabilità emotiva/alta ansietà (9) (tabella I).

L'attività lavorativa modifica la risposta immunitaria: lo stress può essere prodotto non solo dall'ambiente lavorativo ma anche dallo stesso lavoro, dalla mancanza di supporto sociale, dal lavoro ripetitivo senza gratificazione

Tabella I. *Stimoli ambientali positivi e negativi sull'attività citotossica NK ematica*

STIMOLI AMBIENTALI POSITIVI	STIMOLI AMBIENTALI NEGATIVI
Dieta bilanciata (Li e coll. 2007)	Stato depressivo (Schleifer e coll. 1996)
Assunzione di yogurt nei fumatori (Morimoto e coll. 2005)	Ansietà (Borrella e coll. 1999; Di Donato e coll. 2006; Boscolo e coll. 2009)
Abitudine ad esercizio fisico moderato (Li e coll. 2007)	Esperienza del terremoto (Inoue-Sakuri e coll. 2000)
Stile di vita sano (Morimoto e coll. 2001)	Stile di vita scadente (Morimoto e coll. 2001)
Stato di salute mentale sano (Morimoto e coll. 2001)	Stato di salute mentale scadente (Morimoto e coll. 2001)
Stress dell'esame in soggetti con stabilità emotiva (Borrella e coll. 1999)	Stress lavorativo elevato (Morikawa e coll. 2005; Di Donato e coll. 2006; Okamoto e coll. 2008)
Domanda lavorativa con elevata capacità decisionale (Forcella e coll. 2009)	Disoccupazione in uomini e donne (Cohen e coll. 2007)
Supporto sociale in infermieri anziani (dati preliminari di uno studio in corso)	Percezione di "job insecurity" in uomini (Boscolo e coll. 2009)

e da quello a turni. Nei medici italiani, la realizzazione personale era associata ad un aumento dei linfociti T ematici mentre la sensazione del lavoro pesante e di essere stanchi era legata ad immuno-depressione (10). Recentemente è stato anche dimostrato, in sanitari giapponesi, che lo stress lavorativo nelle attività di pronto soccorso e nei turni notturni riduceva l'attività citotossica ematica (11, 12) (tabella I).

Il nostro gruppo ha evidenziato, dal 2005 al 2006, in impiegate in segreterie a contatto con gli studenti universitari, aumentata percezione dello stress lavorativo e dell'ansia di stato (temporanea) associata a riduzione dell'attività NK citotossica ematica (13).

D'altra parte, un'indagine in corso su "blue collars" (in prevalenza infermieri) con età tra i 40 ed i 60 anni non ha evidenziato correlazioni statisticamente significative tra l'attività citotossica ematica ed i parametri di stress lavorativo. È stata invece evidenziata, in questo caso, una correlazione positiva tra attività citotossica ematica e la percezione di "supporto sociale".

**Insicurezza del posto di lavoro e risposta immunitaria.** Ai nostri giorni la percezione di non avere un lavoro stabile riguarda non solo da chi ha un impiego precario ma anche coloro che svolgono attività a tempo indeterminato a causa della crisi economica globale. La disoccupazione ed il timore di perdere il lavoro è una condizione di stress, in particolare per gli uomini che vivono in piccole città o paesi dell'Italia centrale, dove il lavoro è considerato anche un simbolo di stato sociale (14). Inoltre, un lavoro dignitoso è fonte di attività giornaliera regolare, motivazione ed amicizie migliorando lo stile di vita.

Numerose ricerche, svolte in Australia (15), Taiwan (16), Norvegia (17), Danimarca (18) ed in altre nazioni hanno dimostrato che la percezione dell'insicurezza del posto di lavoro e la disoccupazione possono alterare lo stato di salute. In particolare, in Danimarca nelle donne con un impiego stabile, la percezione di perdere lavoro era

un indice del declino dello stato di salute; tra gli uomini, percezione di insicurezza del posto di lavoro si riscontrava attorno ai 50 anni o nei giovani impiegati a causa della bassa offerta lavorativa del mercato (18).

La disoccupazione ed il timore di perdere il lavoro si possono considerare situazioni croniche di stress (19). I loro effetti sul sistema immunitario, su quello neuroendocrino e su quello cardiovascolare sono stati analizzati dal 1987 al 1991 in Svezia (20); in quest'indagine è stato evidenziato che, durante il periodo che precedeva l'inizio della disoccupazione, la reattività delle cellule mononucleari di sangue periferico (PBMC) allo stimolo con l'antigene fitoemoagglutinina (PHA) diminuiva sia negli uomini che nelle donne. Inoltre, la risposta immunitaria rimaneva stabilmente ridotta durante il periodo di disoccupazione nelle donne nonostante che una parte di esse partecipasse a programmi psico-sociali di recupero. L'attività NK citotossica ematica è stata rinvenuta ridotta per un periodo di 4 mesi in uomini e donne disoccupate, di età compresa tra i 29 ed i 45 anni, residenti nell'area di San Francisco tra il 1991 ed il 1994 in un periodo di recessione (21) (tabella I); tuttavia, quando cessava la disoccupazione, l'attività NK citotossica ematica ritornava alla norma.

Scopo di quest'articolo è quello di riportare i risultati raccolti dal nostro gruppo dal 2007 al 2008 sugli effetti dello stress lavorativo e la percezione dell'insicurezza del posto di lavoro di uomini e donne che lavoravano o seguivano corsi di formazione nell'università (22, 23).

## Materiali e metodi

Il nostro gruppo ha indagato dal 2007 al 2008 gli effetti dello stress lavorativo e dell'insicurezza del posto di lavoro sulla risposta immunitaria di 118 uomini e 68 donne,

che lavoravano o seguivano corsi di formazione nell'università (22, 23).

I 118 uomini erano composti da: a) impiegati (età superiore a 40 anni) con attività negli uffici od addetti ad una biblioteca, situata nei sotterranei, a contatto con gli studenti, b) impiegati giovani (età media 35 anni) con una posizione lavorativa stabile o con lavoro temporaneo, e) laureati nelle professioni sanitarie (età media di 35 anni) stabilizzati od in formazione, in prevalenza partecipanti ad un corso biennale in Odontoiatria.

Le 68 donne erano composte da: a) laureate partecipanti ad un corso biennale di formazione in Odontoiatria, b) diplomate, partecipanti ad un corso biennale di "assistenti alla poltrona".

In queste indagini, sono stati utilizzati lo STAI I e STAI II (24) per valutare l'ansia di stato e di tratto ed un test di 12 item per il rilevamento della percezione dei sintomi soggettivi (25). La percezione dello stress lavorativo è stata valutata con una versione italiana del test di Karasek. Questa versione (26,27) è composta di 49 domande: 9 determinano la "decision-latitude", 20 la "job demand", 8 il supporto sociale e 9 la "job insecurity".

La risposta immunitaria è stata analizzata determinando le sottopopolazioni linfocitarie e mediante un test "in vitro" di citotossicità (23). Per quest'ultima analisi, è stata determinata l'attività citotossica delle PBMC, isolate mediante centrifugazione, vs la linea cellulare K562 dell'eritroleucemia umana. La lisi delle cellule tumorali bersaglio è stata analizzata mediante la determinazione dell'LDH nei mezzi di coltura.

## Risultati

Queste indagini hanno dimostrato che lo stress occupazionale di impiegati può incrementare l'ansia e ridurre l'attività NK citotossica ematica (22, 23). Questa ricerca ha anche evidenziato riduzione dell'attività NK citotossica ematica in un gruppo di giovani impiegati (con età media di 35 anni) con occupazione temporanea ma non in un gruppo di sanitari, con la stessa età, in prevalenza partecipanti ad un corso biennale di formazione in Odontoiatria (23). Tutti gli uomini reclutati per quest'indagine (impiegati e sanitari con impiego a tempo determinato o stabilizzati) sono stati divisi in tre gruppi con livelli di attività NK citotossica ematica bassa, media ed alta; il primo di questi sottogruppi presentava livelli più elevati di ansietà e di percezione di insicurezza del posto di lavoro, ma non un aumento statisticamente significativo di stress lavorativo (figura 1).

Nella stessa indagine sopra riportata (23), sono state reclutate anche 25 donne partecipanti al corso biennale di formazione in Odontoiatria ed un'altro gruppo di 43 donne partecipanti ad un corso biennale di "assistenti alla poltrona". Queste donne presentavano livelli di percezione dello stress lavorativo e di insicurezza del posto di lavoro più elevati ed attività citotossica NK ematica borderline ridotta rispetto alle dottoresse partecipanti al corso di formazione in Odontoiatria (23).

## Discussione

La nostra indagine dimostra che alcune condizioni di stress, con elevata richiesta lavorativa (job demand) e bassa capacità decisionale (decision latitude) o bassa gratificazione e supporto sociale e soprattutto elevata percezione di insicurezza di mantenere l'impiego, deprimono la risposta immunitaria (13, 22, 23).

Nella nostra indagine non abbiamo invece rilevato alterazioni della risposta immunitaria in sanitari in formazione senza stabile impiego probabilmente perché questi avevano bassi livelli di ansietà (indice di stabilità mentale) e bassa "job insecurity" (indice di fiducia nel futuro). Non si può tuttavia escludere che lo stress lavorativo di altri sanitari (non oggetto di quest'indagine) derivante dal contatto con malati, dai turni notturni e dall'insicurezza del posto di lavoro, possa indurre alterazioni sia del sistema immunitario che dello stato di salute.

Vi sono studi epidemiologici, clinici e sperimentali dimostranti che le cellule NK citotossiche esercitano un importante ruolo nei meccanismi di difesa contro l'insorgenza di cancro ed infezioni (4,5). A questo riguardo, non si può escludere che la disoccupazione e la percezione di insicurezza del posto di lavoro possa ridurre le difese immunitarie dell'organismo contro l'insorgenza di neoplasie. Inoltre, sembra dimostrato che la percezione dello stress lavorativo e dell'insicurezza del posto di lavoro alterino le condizioni di salute provocando l'insorgenza di malattie autoimmunitarie o ne peggiorino il decorso (2, 22).

Il nostro gruppo sta eseguendo indagini per determinare l'attività citotossica ematica non solo con metodi "in vitro" (22) ma anche utilizzando metodi semplici, ripetibili e poco costosi basati sulla determinazione nel sangue del numero dei linfociti NK citotossici e sulla determinazione della presenza di proteine proteolitiche (per esempio le perforine) in queste cellule. Queste procedure sono state

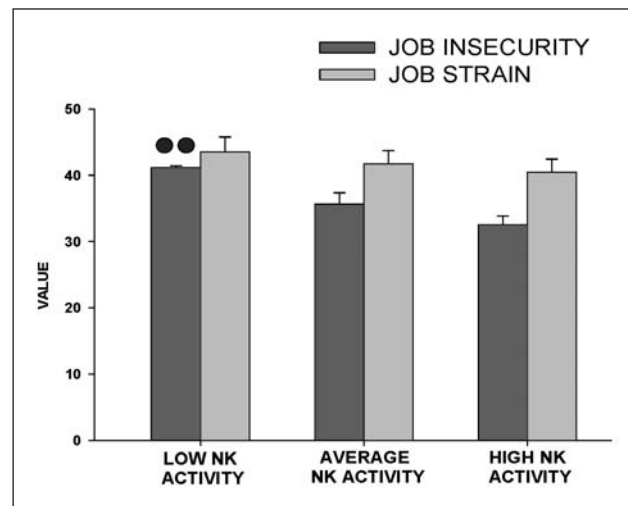


Figura 1. "Job insecurity" e "job strain" in gruppi di uomini con bassa, media ed alta attività citotossica/ml di sangue. I valori sono espressi come media  $\pm$  E.S. Differenza statisticamente significativa tra i gruppi: ••  $p < 0.01$

finora utilizzate per analizzare gli effetti dello stile di vita e dell'attività fisica sulla risposta immunitaria (4). È utile verificare se queste metodiche, assieme alla determinazione "in vitro" dell'attività citotossica ematica, possono essere utilizzate anche nel settore della Medicina del lavoro. Il monitoraggio della risposta immunitaria potrebbe in tal modo essere incluso nei protocolli sanitari per determinare possibili effetti dello stress lavorativo e della percezione di insicurezza del posto di lavoro.

## Bibliografia

- 1) Kempurai D, Konstantinidou A, Boscolo P, *e coll.* Cytokines and the brain. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 229-232.
- 2) Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. Environmental and occupational stress and autoimmunity. *Autoimmunity Rev* 2008; 7: 340-345
- 3) Morimoto K, Takeshita T, Inoue-Sakurai C, Maruyama S. Lifestyle and mental health status are associated with natural killer cell and lymphokine activated killer cell activities. *Sci Total Environ* 2001; 270: 3-11.
- 4) Li Q, Morimoto KA, Nakadai A, Inagaki H, *e coll.* Forest bathing enhances human natural killer activity and expression of anti-cancer proteins. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20 (s2): 3-8.
- 5) Morimoto K, Takeshita T, Nanno M, Tokudome S, Nakayama K. Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers. *Prev Med* 2005; 40: 589-94.
- 6) Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett J, Eckholdt HM, Delaney BR. Immunity in young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 477-482
- 7) Inoue-Sakurai C, Maruyama S, Morimoto K. Posttraumatic stress and lifestyles are associated with natural killer cell activity in victims of the Hanshin-Awaji earthquake in Japan *Prev Med* 2000; 31: 467-473.
- 8) Gerra G, Monti D, Panerai AE, Sacerdote D, Anderlini R, Avanzino P, Zaimovic A, Brambilla F, Franceschi C. Long-term immune-endocrine effects of bereavement: relationships with anxiety levels and mood. *Psychiatry Res* 2003; 132: 145-158
- 9) Borella P, Bargellini A, Rovesti S, Pinelli M, Vivoli R, Solfrini V, Vivoli GF. Emotional stability, anxiety, and natural killer activity under examination stress. *Psychoendocrinol* 1999; 24: 613-627.
- 10) Bargellini A., Barbieri A, Rovesti S, Vivoli R, Roncaglia R, Borella P. Relation between immune variables and burnout in a sample of physicians. *Occup Environ Med* 2000; 57: 453-457.
- 11) Morikawa Y, Kitaoka-Higashiguchi K, *e coll.* A cross-sectional study on the relationship of job stress with natural killer cell activity as natural killer cell subsets among healthy nurses. *J Occup Health* 2005; 47: 378-383.
- 12) Okamoto H, Tsunoda T, Teruya K, *e coll.* An occupational health study on emergency physicians in Japan: health assessment by immune variables (CD4, CD8, CD56 and NK cell activity) at the beginning of work. *J Occup Health* 2008; 50: 136-146.
- 13) Di Donato A, Di Giampaolo L, Reale M, Dadorante V, Alparone F, Stocchi M, Fattorini E, Di Gioacchino M, Magrini A, Boscolo P. Effect of occupational stress and anxiety on natural killer lymphocyte activity of men and women employed in a university. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19 (4s): 79-84.
- 14) Forcella L, Di Donato A, Reversi S, Fattorini E, Boscolo P. Occupational stress, job insecurity and perception of the health status in Italian teachers with stable or temporary employment. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009 23: 85-93
- 15) Strazdins L, D'Souza R M, Limm LL, Broom DH, Rodgers B. Job strain, job insecurity and health: rethinking the relationship. *J Occup Health Psychol* 2004; 9: 296-305
- 16) Cheng Y, Chen CW, Chen CJ, Chiang TL. Job insecurity and its association with health among employees in the Taiwanese general population. *Soc Chi Med* 2005; 61: 41-52.
- 17) Lau B, Knardhal S. Perceived job insecurity, job predictability, personality and health. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 172-181.
- 18) Regulies R, Aust B, Burr H, Bültman U. Job insecurity, chances on the labour market and decline in self-rated health in a representative sample of the Danish workplace. *J Epidemiol. Community Health* 2008; 62: 245-250.
- 19) Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004; 130: 601-630.
- 20) Arnetz BB, Brenner SO, Levi L, Petterson IL, Wasserman J, Petrini B, Eneroth P, Kallner A, Kvetnansky L. Neuroendocrine and immunologic effects of unemployment and job insecurity. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1991; 55: 76-80.
- 21) Cohen F, Kemeny ME, Zegans LS, Johnson P, Kearny KA, Stites DP. Immune function declines with unemployment and recovers after stressor termination. *Psychosom Med* 2007; 69: 225-234.
- 22) Boscolo P, Di Donato A, Di Giampaolo L, Forcella L, Reale M, Dadorante V, Alparone F, Magliaro S, Kouri M, Fattorini E. Blood natural killer activity is reduced in men with occupational stress and job insecurity working in a university. *Int Arch Occup Environ Health* 82: 787-794, 2009.
- 23) Forcella L, Di Donato A, Di Giampaolo L, Turano A, Boscolo P. Occupational stress and job insecurity may reduce the immune NK response in men working in a university. IV int. Forum CRITEOS 2008 "Boundaryless Careers and Organizational Wellbeing", Bari, dicembre 2008, in stampa nei lavori selezionati del congresso.
- 24) Spielberger CD. *Inventario per l'Ansia di Stato e di Tratto* (Italian Version). O.S. Organizzazioni Speciali, Firenze, 1989.
- 25) Violani C, Cariani D, Floresta A (1993) Uno strumento per l'autovalutazione del disagio psicologico, in: Mamone P, (ed.) *Atti del I congresso Italiano di Psicologia della Salute*, Edizioni Kappa, 1993. SCL-90 Roma.
- 26) Karasek RA, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ). An instrument for Internationally Comparative Assessments for Internationally Comparative Assessments of Psychosocial Job Characteristics. *J Occup Health Psychol* 1998; 3: 322-355.
- 27) Baldasseroni A, Camerino D, Cenni P, Cesana GC, Fattorini E, Ferrario M, Mariani M, Tartaglia R. La valutazione dei fattori psicosociali - Il Job Content Questionnaire. *Fogli d'Informazione* 2001; 3: 20-32.

**Richiesta estratti:** Paolo Boscolo - *Medicina del Lavoro, Università di Chieti, Via dei Vestini, 66110 Chieti, Italy - Tel. e Fax 0871-355704, E-mail: boscolo@unich.it*