

Strategie interpretative del deficit ostruttivo all'esame spirometrico

FEDERICA TAFURO, M. CORRADI, A. MUTTI

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma

KEY WORDS

Obstructive pattern; spirometry; data interpretation

PAROLE CHIAVE

Deficit ostruttivo; spirometria; interpretazione dei dati

SUMMARY

«Interpretative strategies of lung function tests: obstructive pattern». **Introduction:** Periodic spirometric assessment is critical in the health surveillance of workers who are exposed to respiratory pollutants and plays a key role in the prevention of occupational lung diseases. **Objectives:** The aim of this review is to provide updates on the proper spirometry examination procedure and the criteria for data interpretation, in order to correctly diagnose obstructive impairment and longitudinal decline of pulmonary function. **Methods:** A review of the most recent scientific literature was carried out focusing on those papers dealing with spirometric techniques, choice of reference values, and criteria for data interpretation. **Results:** Over the years, the use of different diagnostic algorithms and reference values have led to poor clarity among users as well as diagnostic misclassifications. **Conclusions:** For spirometric data reliability it is mandatory to perform appropriate pulmonary function tests, make a correct selection of reference values and use updated interpretive criteria.

RIASSUNTO

Introduzione: Il monitoraggio spirometrico rappresenta un cardine dei programmi di sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a fattori di rischio respiratorio, giocando un ruolo cruciale nella prevenzione delle broncopneumopatie occupazionali. **Obiettivi:** Scopo di questa revisione è di fornire informazioni sulla corretta esecuzione della spirometria e sui criteri di interpretazione dei risultati, al fine di una corretta diagnosi del deficit ostruttivo e del decremento longitudinale della funzione polmonare. **Metodi:** È stata eseguita una revisione della più recente letteratura scientifica con particolare attenzione a quei prodotti della ricerca nei quali si discute la tecnica di esecuzione della spirometria, la scelta dei valori teorici di riferimento e i criteri da utilizzare per la definizione dell'ostruzione delle vie aeree e dell'interpretazione longitudinale dei dati. **Risultati:** È emerso come, nel corso degli anni, l'introduzione di diversi algoritmi diagnostici e teorici di riferimento abbia condotto a confusione negli utilizzatori oltre che misclassificazioni diagnostiche. **Conclusioni:** La corretta utilizzazione dei dati spirometrici non può prescindere dall'adeguata esecuzione della manovra, dalla corretta scelta dei teorici di riferimento e dall'utilizzo di appropriati criteri interpretativi.

Pervenuto il 21.10.2013 - Revisione pervenuta il 28.1.2014 - Accettato il 28.2.2014

Corrispondenza: Prof. Massimo Corradi. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Parma, Via Gramsci 14, 43126 Parma - Tel. 0521 033098 - Fax 0521 033099 - E-mail: massimo.corradi@unipr.it

INTRODUZIONE

L'uso di metodiche per la diagnosi precoce è sempre più utile dal punto di vista di una gestione integrata di salute, sicurezza e produttività negli ambienti di lavoro (64, 65). In Italia, così come a livello internazionale, il monitoraggio spirometrico periodico rappresenta un cardine dei programmi di sorveglianza sanitaria per i lavoratori esposti a fattori di rischio respiratorio, giocando un ruolo cruciale nella prevenzione e nella diagnosi di patologie polmonari lavoro correlate (3, 4, 20, 44, 46, 68, 106, 114). In ambito occupazionale la spirometria è eseguita periodicamente per monitorare il livello e le variazioni nel tempo della funzione polmonare, per prevenire un peggioramento attribuibile all'esposizione lavorativa, per stabilire e mantenere la compliance dei lavoratori nell'indossare i dispositivi di protezione individuale, o semplicemente per mantenere uno stato di salute generale dei lavoratori (4, 44, 46, 50, 114).

La spirometria, in effetti, si è ampiamente diffusa nei programmi di sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a fattori di rischio respiratorio (3) poiché è un metodo semplice e non invasivo per la misurazione del flusso e del volume di aria espirata (35). In ambito clinico, la spirometria consente di porre diagnosi di deficit ventilatori di tipo ostruttivo e può essere utile nel sospettare un deficit restrittivo o misto, sebbene per una corretta definizione di tali pattern sia necessaria la determinazione dei volumi polmonari statici tramite il metodo di diluizione dell'elio in circuito chiuso o il metodo della pletismografia corporea totale (13, 68, 82, 88, 93, 94, 116).

La spirometria è un esame che può essere eseguito in diversi ambienti (ambulatori di fisiopatologia respiratoria o direttamente in azienda) e con diversi tipi di strumentazione, ma a livello di medicina del lavoro si è diffuso l'uso di strumenti portatili. L'American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM) ha prodotto alcuni documenti nell'ultimo decennio, di cui l'ultimo nel 2011 (4), per fornire informazioni utili a tutti gli utilizzatori di spirometri. In particolare, sono citate la standardizzazione dell'American Thoracic Society (ATS) e dell'European Respiratory Society (ERS) sull'esecuzione e sulla interpre-

tazione dei test di funzione polmonare (74, 75, 82), la pubblicazione delle norme ISO 26782 sulle caratteristiche tecnico-operative degli spirometri (56), i dati sull'interpretazione longitudinale della funzione polmonare (48, 51, 52, 115) e sull'impatto degli errori causati da un uso improprio degli spirometri a flusso (107).

L'esecuzione corretta della manovra spirometrica non può prescindere dall'utilizzo di una strumentazione calibrata, da un adeguato training dell'operatore e da un'adeguata compliance del paziente. L'interpretazione può essere influenzata, inoltre, dal tipo di teorici usati come riferimento, dall'aggiustamento degli stessi in base all'etnia se differente dagli standard in uso e dalla selezione di algoritmi per l'identificazione dei deficit funzionali proposti da varie organizzazioni scientifiche.

In ambito occupazionale, una corretta interpretazione dei dati spirometrici consente di identificare con maggiore confidenza e precocemente le modificazioni funzionali attribuibili all'esposizione lavorativa; l'attenzione maggiore è rivolta soprattutto alla diagnosi precoce dei deficit funzionali di tipo ostruttivo anche a causa della sempre maggior incidenza di patologie ostruttive lavoro correlate. Infatti, è noto che l'esposizione professionale contribuisce significativamente alla prevalenza di patologie ostruttive croniche quali asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (9, 53, 95, 108) e può accelerare la fisiologica riduzione annuale della funzione polmonare (12, 16, 79). Le patologie ostruttive croniche, inoltre, rappresentano un costo significativo per il sistema sanitario e per le aziende in termini di ridotta produttività (18, 72, 99). Le proiezioni per il 2020 indicano che la BPCO sarà la terza causa di morte in tutto il mondo e la quinta causa in termini di anni di lavoro persi per mortalità precoce o handicap (95). In Italia, come rilevabile da un recente studio epidemiologico (31) inserito nella cornice del più ampio studio GEIRD (Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases) la prevalenza di diagnosi cliniche di patologie ostruttive croniche, concordemente ai risultati osservati in altri paesi (41, 71), è del 13% nei soggetti di età < a 65 anni e del 21% nei soggetti con età compresa tra 65 e 84 anni. Tali dati sicuramente sottostimano la reale prevalenza in quanto sono ba-

sati sulla diagnosi clinica e non su criteri spirometrici (17, 22), come richiesto dalle linee guida della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (39). La BPCO è una malattia prevenibile e curabile caratterizzata da ostruzione persistente e progressiva delle vie aeree, non completamente reversibile. Da un punto di vista funzionale, il deficit ventilatorio di tipo ostruttivo viene definito dalla riduzione del rapporto VEMS/CV (volume espiratorio massimo in un secondo/capacità vitale) (83). L'ostruzione è associata a un'augmentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas. I sintomi comprendono: dispnea, tosse cronica, produzione cronica di catarro. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva del quadro clinico nel singolo paziente (27, 39). La storia clinica, l'esame obiettivo del torace, i test di funzionalità polmonare e le tecniche di imaging sono fondamentali nell'iter diagnostico/prognostico (113).

Scopo di questa revisione è di fornire informazioni sulla corretta esecuzione della spirometria, sui criteri interpretativi ai fini di una corretta diagnosi del deficit ostruttivo e di una appropriata interpretazione del declino longitudinale della funzione polmonare.

PRINCIPALI PARAMETRI MISURATI

I principali parametri che si ottengono con la spirometria eseguita con manovra forzata sono: la capacità vitale forzata (CVF), il volume espiratorio massimo al primo secondo (VEMS) e il rapporto VEMS/CVF, rispettivamente definiti dagli autori anglossassoni come FVC (forced vital capacity), FEV₁ (forced expiratory volume in one second) e FEV₁/FVC ratio (tabella 1). I volumi polmonari sono generalmente espressi in litri, mentre i flussi sono espressi in litri/secondo (L/sec), e corretti alle condizioni BTPS (body temperature, ambient pressure saturated with water vapour) utilizzando i valori ambientali di temperatura e pressione registrati durante l'esame.

Altri valori misurabili sono: il FEV_t (forced expiratory volume in t second, volume espiratorio forzato al tempo t) come ad esempio FEV₆ (forced expi-

ratory volume in 6 second, volume espiratorio forzato in 6 secondi), il FEF_{25-75%} (mean forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC, flusso espiratorio forzato tra il 25% ed il 75% della CVF) ed i flussi espiratori istantanei FEF_{X%} (instantaneous forced expiratory flow at X% of FVC) in genere riportati come FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%} che sono di minor utilizzo, almeno ai fini dell'interpretazione del deficit ostruttivo, causa elevata variabilità intrinseca (75, 83) (tabella 1). Il PEF (peak expiratory flow, picco di flusso espiratorio), ottenuto dalla curva flusso-volume, può essere utilizzato in soggetti sintomatici in ambienti di lavoro per documentare un'eventuale variazione giornaliera e/o periodica ai fini della diagnosi di asma occupazionale (104).

Il FEV₆ rappresenta il volume massimo esalato in un tempo più contenuto (6 secondi). Tale parametro potrebbe essere usato come surrogato della CVF (35, 75) in tutti i casi in cui la manovra di espirazione forzata può essere particolarmente impegnativa e difficile da completare (ad es. in soggetti anziani e in quelli con grave limitazione del flusso d'aria), inoltre sembra essere più riproducibile fornendo all'operatore una definizione più precisa della fine del test (19). È stato proposto l'uso del rapporto FEV₁/FEV₆, per quantificare l'ostruzione delle vie aeree in quanto dotato di elevata capacità predittiva (58) e più adatto nel fornire i confronti sulla prevalenza della BPCO rispetto al cut-off fisso VEMS/CVF < 0,7 e al rapporto VEMS/CVF < LIN di cui si parlerà in seguito (86). Al momento, però, l'uso di tale rapporto in sostituzione del VEMS/CVF appare controverso (32,36) e non sono disponibili idonei valori di riferimento (24, 38, 42, 43, 84, 85).

Durante l'esecuzione di una manovra forzata, gli spirometri sono in grado di registrare la manovra sia come curva volume-tempo sia come curva flusso-volume. La forma della curva flusso-volume (MFVL maximum flow-volume loop), che include peraltro anche una manovra inspiratoria completa, è anche utile nell'interpretazione qualitativa della spirometria e nell'ipotizzare la presenza di ostruzione, fissa o variabile, delle vie aeree superiori (laringe, trachea) (75).

Oltre alla CVF, ottenuta attraverso una manovra espiratoria forzata, la CV può essere ottenuta attraverso una manovra lenta (93). A sua volta la CV

Tabella 1 - Acronimi e definizioni dei parametri spirometrici
Table 1 - Acronyms and definitions of spirometric parameters

Acronimo italiano/inglese	Definizione
CVF (Capacità Vitale Forzata) FVC (<i>Forced Vital Capacity</i>)	Volume massimo espirato durante una manovra forzata completa iniziando dal livello di massima inspirazione.
VEMS (Volume espiratorio forzato in un secondo)/FEV ₁ (<i>Forced Expiratory Volume in one second</i>)	Volume massimo espirato nel primo secondo di una manovra di capacità vitale forzata.
FEV _t (<i>forced expiratory volume in t second</i>)	Volume massimo espirato nel tempo t (inteso come secondi calcolati dal tempo zero definito dall'estrapolazione retrograda) di una espirazione forzata a partire da un'inspirazione piena. È possibile che alcuni spirometri riportino il FEV ₆ ossia il volume espiratorio forzato in 6 secondi.
FEF _{25-75%} (Flusso espiratorio forzato medio) (<i>mean forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC</i>) o MMEF (<i>maximum midexpiratory flow</i>)	Flusso espiratorio forzato medio tra il 25% ed il 75% della manovra di CVF.
PEF Picco di flusso espiratorio (<i>Peak expiratory flow</i>)	Flusso espiratorio massimo ottenuto dalla curva flusso-volume raggiunto in un'espirazione forzata, iniziando ad espirare, senza esitazione, dal punto di massima inspirazione.
FEF _{x%} Flusso espiratorio forzato (<i>Forced expiratory flow when x% of the FVC has been exhaled</i>)	Flussi espiratori forzati registrati quando è stata espirata una determinata percentuale della CVF. I flussi più frequentemente riportati dagli spirometri sono FEF _{25%} , FEF _{50%} , FEF _{75%} . Tali flussi erano precedentemente definiti in Europa come MEF _{x%} (Maximum expiratory flow when x% of the FVC remain to be exhaled) ossia flusso istantaneo espiratorio forzato massimale quando una determinata percentuale di CVF deve essere ancora espirata.
CV (capacità vitale)/ VC (<i>vital capacity</i>)	La capacità vitale può essere considerata come il volume movimentato dall'inspirazione completa all'espirazione completa. È la somma del volume corrente (VT tidal volume), del volume di riserva espiratorio (VRE o ERV expiratory reserve volume) e del volume di riserva inspiratorio (VRI o IRV inspiratory reserve volume).

lenta può essere derivata in due modi: come capacità vitale espiratoria (CVE, anche identificata come slow vital capacity SVC) che è il massimo volume di aria espirata dalla posizione di massima inalazione oppure come capacità vitale inspiratoria (CVI o IVC inspiratory vital capacity) che è il volume massimo di aria inalata dal punto di massima espirazione, raggiunto con un'espirazione lenta dalla posizione di fine inspirazione a volume corrente.

Per ottenere la CV lenta si consiglia un massimo di quattro manovre respiratorie (75) e queste andrebbero eseguite prima delle manovre forzate. Nei soggetti sani la migliore capacità vitale lenta e quella

forzata non differiscono in genere più del 5%. Nella BPCO ed in particolare nell'enfisema polmonare la capacità vitale lenta specie se misurata come CVI risulta generalmente superiore a quella forzata a causa della compressione dinamica delle piccole vie aeree intratoraciche generata dall'elevata pressione raggiunta nelle manovre di espirazione forzata (45, 75, 91). La differenza tra CVF, CVE e CVI può essere un utile indicatore di air trapping (28).

La CV che è riportata nei referti spirometrici è, in genere, quella più elevata tra le varie manovre (forzate o lente) eseguite. In alcuni referti, tuttavia, è possibile che siano riportati sia il rapporto

VEMS/CVF (o FEV_1/FVC) che il rapporto VEMS/CV (o FEV_1/VC) dove CV è il valore maggiore di una qualunque misurazione della capacità vitale, sia essa ottenuta da una manovra lenta o forzata, sia di tipo inspiratorio che espiratorio. Il rapporto del VEMS con CVF, CVE o CVI nel soggetto normale dovrebbe rimanere pressochè invariato, indipendentemente dal denominatore utilizzato; in presenza di forme ostruttive moderate-gravi, invece, il rapporto VEMS/CV può essere fino al 10% inferiore al rapporto VEMS/CVF. Per questo, in tutti i soggetti è consigliabile calcolare la capacità vitale sia con manovra forzata che lenta ed usare il valore più elevato per calcolare il rapporto VEMS/CV.

Un ulteriore commento merita la definizione di “indice di Tiffeneau”, spesso utilizzata da autori italiani e francesi. Si definisce storicamente “indice di Tiffeneau” il rapporto tra VEMS/CV, come tributo al lavoro del farmacologo Robert Tiffeneau pioniere della fisiologia respiratoria e degli studi sulle patologie ostruttive delle vie aeree. Tiffeneau e Pinelli descrissero nel 1947 la manovra di espirazione forzata e proposero la misura della “capacità polmonare utilizzabile in esercizio” (Capacité Pulmonaire Utilisable à l'Effort -CPUE), equivalente al volume massimo espiratorio in un secondo dopo una profonda inspirazione. Il rapporto VEMS/CV è comunemente riportato nei referti spirometrici, ma il metodo di misurazione della CV, come precedentemente accennato, può influenzare notevolmente il risultato (117). Pertanto, se il referto riporta il rapporto VEMS/CVF ottenuto da una manovra forzata, appare scorretto identificarlo come “indice di Tiffeneau”, essendo questo il rapporto VEMS/CV, dove per CV si dovrebbe intendere la capacità vitale con il valore più alto. Per le considerazioni riportate in precedenza, la CV più sensibile nell'identificazione dei deficit ostruttivi dovrebbe essere CVI e quindi l'“indice di Tiffeneau” correttamente è VEMS/CVI (66).

TECNICA DI ESECUZIONE E VALIDITÀ DEL TEST SPIROMETRICO

Il gruppo di lavoro congiunto ATS/ERS (74, 75) enfatizza il concetto che l'operatore spieghi, di-

mostri e faccia provare preliminarmente al paziente le manovre spirometriche, in modo da ottenere la massima cooperazione (4, 74). Gli operatori devono spiegare bene soprattutto alcune fasi: i) l'inalazione massimale, ii) lo sforzo esplosivo iniziale, iii) la completa espirazione (75).

Tale gruppo di lavoro, nel documento del 2005 (75), definisce una spirometria come valida se le curve volume-tempo e flusso-volume sono singolarmente accettabili e ripetibili tra loro nella stessa sessione d'esame. Per accettabilità si intende la presenza di almeno 3 curve espiratorie forzate senza artefatti tecnici in cui il soggetto, al termine di un'inspirazione massimale, abbia compiuto uno sforzo esplosivo iniziale (documentato fondamentalmente da un volume di estrapolazione retrograda \leq a 150 ml ed eventualmente da un ritardo del picco di flusso $<$ a 120 msec) e una completa espirazione della durata di almeno 6 secondi e con evidenza di un plateau finale definito da una variazione di volume $<$ a 25 mL per almeno 1 secondo, seguita da un'inspirazione completa. La ripetibilità fra le varie curve eseguite nella stessa sessione d'esame è considerata accettabile quando le differenze osservate tra i due valori più elevati di CVF e tra i due valori più elevati di VEMS non superano in entrambi i casi i 150 ml. Spesso il fallimento della ripetibilità è attribuibile ad inalazioni non massimali, o nel caso dell'uso di spirometri con flussimetro a turbina ad errori tecnici (sensore bloccato da condensa, da muco, dalle dita o errore a flusso-zero che consiste nell'azzeramento impreciso del sensore). L'eventuale iper-reattività delle vie aeree o altre patologie polmonari potrebbero giustificare l'assenza di ripetibilità. L'obiettivo di ripetibilità va comunque sempre perseguito eseguendo anche più di 8 manovre nella stessa sessione d'esame.

RISULTATI E TEORICI DI RIFERIMENTO

Il referto spirometrico dovrebbe riportare sinteticamente i risultati per ciascun parametro, misurato nelle varie prove, con i seguenti criteri: i valori di VEMS e di CV maggiori, anche ottenuti da manovre differenti; il rapporto VEMS/CV calcolato considerando i singoli valori più alti di VEMS e di

CV; il PEF con valore maggiore fra le curve ritenute accettabili; i FEF derivati dalla curva con la somma VEMS+CV più alta (21, 75).

Dopo aver stabilito la validità tecnica di un test spirometrico, i risultati delle prove vengono valutati comparando i risultati della manovra sia in modo trasversale che longitudinale. La maggior parte dei software hanno al momento attuale solo la possibilità di fare delle valutazioni trasversali, mentre solo pochi software hanno la possibilità di valutare longitudinalmente i dati, anche perché i criteri di anomalia sono molto meno standardizzati.

La valutazione trasversale consiste nel confrontare i risultati del lavoratore con quelli di una popolazione standard di riferimento sulla base dei dati antropometrici (età e altezza), del genere e della razza. I risultati di questo confronto possono essere espressi in modo differente, ad esempio come % rispetto al predetto (es. 70% del valore predetto). ATS/ERS (8, 83, 93) raccomandano di confrontare il risultato misurato con il 5° percentile derivato dalle equazioni di riferimento, anche definito limite inferiore di normalità (LIN o LLN lower limit of normal), e che corrisponde generalmente a 1,64 deviazioni standard (DS) dalla media. Un approccio alternativo per esprimere i risultati è in termini di z-score, dove z-score indica per un valore misurato, di quante deviazioni standard si discosta dal predetto medio [$z = (\text{valore misurato} - \text{valore medio}) / \text{DS}$]. Nello specifico il 5° percentile è equivalente ad uno z-score di -1,64. L'uso dello z-score, peraltro è particolarmente utile in quanto rispetto all'uso del valore % del predetto non è influenzato dall'età, altezza, sesso e razza (100). Inoltre, se espresso attraverso l'uso di pittogrammi (come proposto dalla Global Lung Initiative - GLI-2012) consente un'interpretazione più semplice ed immediata delle anomalie funzionali (66, 91) (figura 1).

Per chiarire l'uso di tale parametro (z-score) si riporta il seguente esempio: se il confronto dei valori misurati deve essere fatto con i LIN al 5° percentile, questo è equivalente a esprimere che il parametro z-score deve avere un valore $> -1,64$ (che indica 1,64 deviazioni standard al di sotto del predetto medio). Nell'interpretazione di più test fisiologicamente correlati (come ad esempio VEMS, CVF e VEMS/CV), l'applicazione del 5° percenti-

le (LIN) a ciascuno di essi può condurre ad una elevata percentuale di falsi positivi che si riduce invece utilizzando il centile 2,5° (z-score -1.96). In considerazione di ciò, se le spirometrie vengono eseguite con finalità di screening e "case-finding" sarebbe consigliabile utilizzare come LIN il 2,5° percentile, mentre in soggetti con precedenti patologie polmonari appare clinicamente accettabile il 5° percentile (z-score -1,64) (91).

Idealmente, secondo quanto suggerito da Pellegrino et al. nel 2005 (83) i valori di riferimento spirometrici dovrebbero essere derivati da una popolazione analoga al singolo soggetto usando lo stesso strumento e la stessa procedura. Esistono raccomandazioni a confrontare le equazioni di riferimento selezionate con le misurazioni effettuate su un campione rappresentativo di soggetti sani testato in ogni laboratorio. L'equazione di riferimento che fornisce la somma dei residui (osservato - predetto calcolati per ogni soggetto) più vicina a zero sarà la più appropriata per il laboratorio (63, 87, 97, 102). Tuttavia, è necessario un numero relativamente elevato di soggetti (almeno 100) per poter confrontare le equazioni di riferimento pubblicate con i valori della comunità locale (57). Pertanto, il suggerimento è poco praticabile per la maggior parte dei laboratori e dei singoli professionisti che eseguono le spirometrie in ambiente di lavoro.

In America, i valori di riferimento consigliati sono quelli dello studio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III edizione) che comprende tre razze di soggetti non fumatori raccolti in America (bianchi, afro-americani e ispanici) (43). Nel caso in cui il software non contenga i teorici NHANES III, si consiglia l'utilizzo dei teorici Crapo (30) e, solo se questi non sono disponibili, dei teorici Knudson 1983 (59). In Europa e in particolare in Italia, oltre ai teorici di riferimento proposti dalla CECA (Comunità Europea del Carbone e Acciaio altrimenti nota come ECCS European Community for Coal and Steel) nel 1971 (25) sono usate le equazioni di riferimento pubblicate nel 1993 dall'ERS (85), dopo una revisione dei dati ECCS del 1983 (88) per persone con età compresa tra i 18-70 anni con un range di altezza dai 155-195 cm nei maschi e 145-180 nelle femmine, e da Quanjer per i bambini

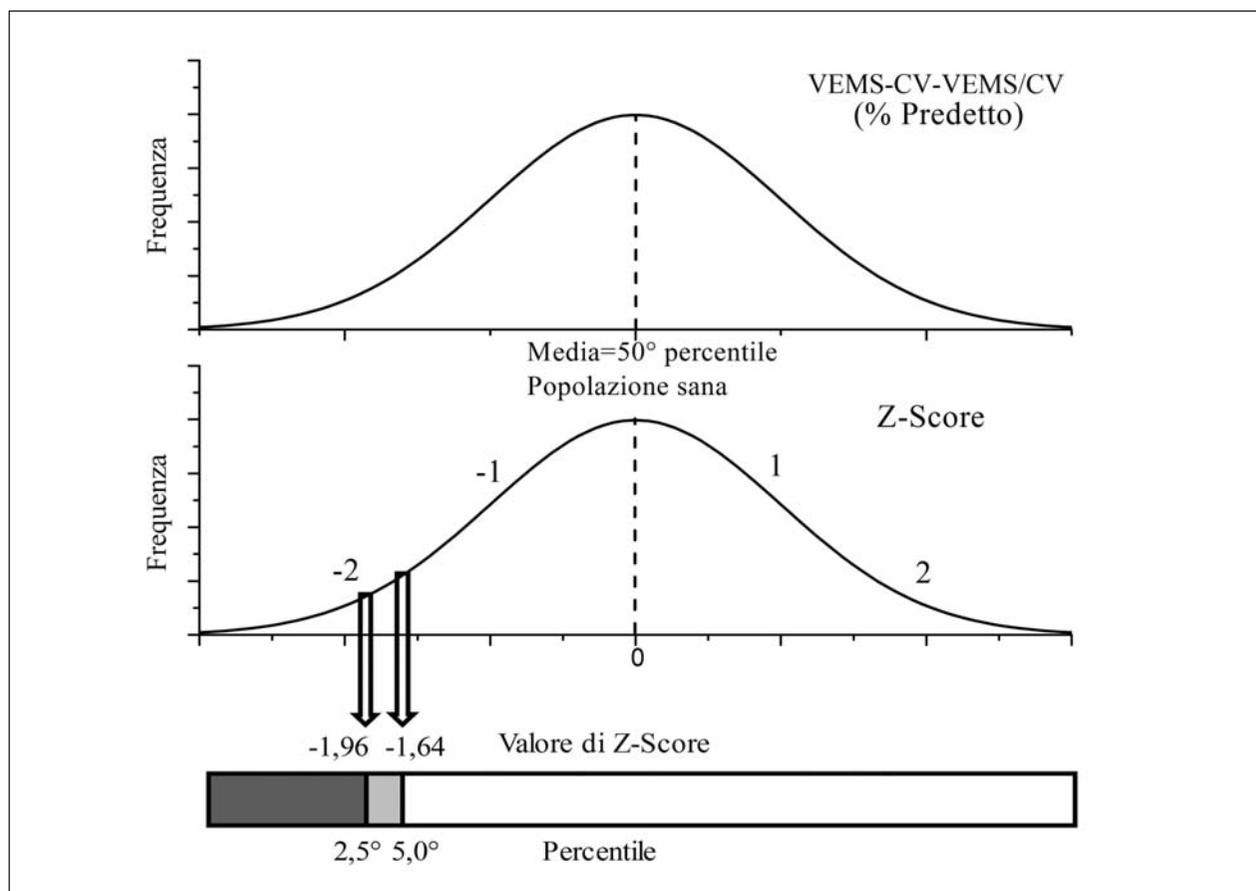


Figura 1 . Illustrazione della relazione tra z-score e percentili
Figure 1 - Illustration of how z-scores relate to percentiles

(92). Nel 2005 l'ERS non raccomandava nessuna equazione di riferimento specifica, anzi consigliava di implementare gli studi in corso per sviluppare nuove equazioni di riferimento, specifiche per la popolazione europea (83). È solo recentemente che, nel 2012, Quanjer et al., dando seguito ad una richiesta urgente di sviluppare dei nuovi standard che tenessero conto di un ampio range di età e fossero applicabili a più etnie, hanno prodotto le nuove equazioni di riferimento (GLI-2012) per il calcolo dei predetti e LIN di soggetti sani non fumatori di età compresa tra i 3-95 anni attingendo ad un'imponente banca dati di 26 paesi su 5 continenti (Caucasici, Afro-americani, Nord Asiatici e Asiatici del Sud-Est) (91). In questo momento, molte ditte produttrici di spirometri stanno aggiornando i programmi informatici con tali equazioni di riferimento.

I valori di riferimento sono generati da studi trasversali su soggetti asintomatici non fumatori di varie età ed altezze, di entrambi i generi e talvolta di etnie differenti. Le equazioni di predizione sintetizzano la relazione tra i parametri di funzionalità respiratoria ed età, altezza, genere ed etnia e producono i valori medi teorici e il 5° percentile o limite inferiore di normalità. Alcune equazioni possono però risentire dell'“effetto coorte” (83), soprattutto quelle di Crapo, Morris e Knudson (30, 59, 77) che hanno generato i teorici analizzando un campione in cui prevalgono determinate classi di età (29). Le equazioni NHANES III, invece, hanno una distribuzione più omogenea per età, pertanto risentono meno dell'effetto coorte (43).

È necessario ricordare come il calcolo del LIN, raccomandato da ATS/ERS (43, 83), è basato su equazioni di regressione che assumono erronea-

mente una relazione lineare tra i parametri spirometrici e le variabili predittive (età e altezza) perché viene erroneamente assunto che i valori di riferimento siano distribuiti normalmente con una variabilità costante durante tutta la vita. I nuovi teorici GLI-2012 utilizzano metodi statistici più idonei [metodo Lambda-Mu-Sigma (LMS) usato anche per generare le tabelle di crescita dei bambini (101, 111)], per il calcolo dei LIN, espressi anche come z-score. Tali teorici, infatti, tengono conto delle complesse relazioni tra funzione polmonare e parametri antropometrici, in considerazione dell'asimmetria della distribuzione dei valori intorno alla mediana, permettendo di stimare i predetti ed i LIN dall'infanzia all'età adulta (67, 75, 91).

L'applicazione di differenti equazioni di riferimento può modificare i LIN e di conseguenza la classificazione funzionale del soggetto, per cui è necessario indicare quali teorici sono stati utilizzati nel referto della spirometria (riportando il valore medio predetto e i LIN utilizzati) e tenerne conto in fase di interpretazione dei dati, soprattutto longitudinale (60, 96). Sono stati, a tal proposito, condotti vari studi per evidenziare le percentuali di riclassificazione delle spirometrie utilizzando diversi set di teorici. In uno studio trasversale Collen et al. (29) evidenziano che le differenze maggiori sono state riscontrate usando le equazioni di Knudson e Morris rispetto ai teorici NHANES III (45,5% e 35,3%, rispettivamente). Riclassificazioni diagnostiche sono meno frequenti se si confrontano le equazioni di predizione di Crapo con i NHANES III (15,9%). Rispetto al NHANES III, le equazioni di predizione di Knudson, Crapo e Morris tendono a sovrastimare l'ostruzione e sottostimare la restrizione. Anche l'introduzione dei nuovi teorici di riferimento GLI 2012 ha un impatto sulle riclassificazioni diagnostiche con un aumento di prevalenza del pattern restrittivo (89).

Inoltre, quando si utilizzano delle equazioni di riferimento, dovrebbero essere evitate estrapolazioni oltre i parametri antropometrici e le età dei soggetti indagati (102). Per quanto concerne gli aggiustamenti dei teorici per la razza l'ERS, nel 2005, suggeriva che i valori di riferimento per CV sono in media del 12% più bassi nei soggetti di razza nera rispetto a quelli di razza bianca (61). Per gli

Asiatici, l'ACOEM nel 2011 raccomandava di utilizzare un fattore moltiplicativo sui teorici NHANES III di 0.88. Per gli afro-americani qualora non siano disponibili i teorici NHANES III, è conveniente usare un fattore moltiplicativo di 0,88 sui teorici Crapo o Knudson. Con l'uso dei GLI-2012 non dovrebbe essere necessario apportare delle percentuali di correzione dei teorici per le quattro etnie testate, mentre al momento non sono ancora validati per alcune minoranze come Arabi, Indiani, Polinesiani, Latino-americani per le quali sarebbe auspicabile sviluppare delle equazioni di riferimento specifiche (91).

OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE

L'interpretazione della spirometria dovrebbe essere chiara, concisa ed esplicativa (ad esempio, deficit funzionale di tipo ostruttivo) e non fermarsi alla semplice trascrizione di quali valori sono alterati. Idealmente, per l'interpretazione dei risultati spirometrici, andrebbero applicati gli stessi principi delle decisioni in ambito clinico (40) in cui la probabilità di malattia viene stimata considerando la qualità dei risultati, i risvolti dell'interpretazione di un risultato come falso positivo o viceversa come falso negativo, e la comparazione dei risultati con i teorici di riferimento.

Nel corso degli anni diverse organizzazioni scientifiche hanno prodotto vari documenti per una corretta definizione dell'ostruzione delle vie aeree (103) (tabella 2). L'applicazione di differenti criteri interpretativi ha portato, negli anni, a variazioni della prevalenza del deficit ostruttivo stesso nelle popolazioni oggetto di indagine, oltre che poca chiarezza negli utilizzatori. In effetti, per quanto concerne i deficit restrittivi, non appaiono esservi delle mutazioni applicando differenti standard interpretativi (cut-off vs. LIN) come dimostrato in un recente lavoro di Mikulski et al. (73) mentre la percentuale delle anomalie ostruttive o miste raddoppia.

Inizialmente, la ECCS ed ERS definivano l'ostruzione con un rapporto VEMS/CVF <LIN (5° percentile) (8, 88, 93). In seguito, nel tentativo di promuovere la diagnosi precoce di ostruzione

cronica delle vie aeree mediante l'applicazione di semplici regole empiriche, diverse organizzazioni hanno introdotto l'uso di valori cut-off. ERS in primo luogo, modificava la precedente definizione esprimendo VEMS/CV come percentuale rispetto ad un valore predetto: ossia <88% per gli uomini e <89% per le donne (98); l'American Thoracic Society (ATS) nel 1987, definiva l'ostruzione delle vie aeree con un VEMS/CVF inferiore a 0,75 (7), mentre per la British Thoracic Society (BTS) nel 1997, scendeva ad un rapporto VEMS/CVF inferiore a 0,70, seguita dalle linee guida BPCO di varie società scientifiche quali GOLD e ATS/ERS (10, 21, 94). Le linee guida GOLD, per incentivare la diagnosi precoce di BPCO basata sulla spirometria eseguita con strumenti portatili e senza l'utilizzo di valori di riferimento (non disponibili in alcuni paesi), promuovevano l'uso del rapporto di 0,70 fisso post-broncodilatatore e vari gradi di ostruzione in base al parametro VEMS (tabella 3).

Tabella 2 - Criteri per definire la patologia cronica ostruttiva polmonare secondo varie organizzazioni scientifiche nel corso degli anni (tradotta ed adattata da Swanney et al., Thorax 2008 (103))

Table 2 - Definition criteria for chronic obstructive pulmonary disease according to various organizations per year (translated and adapted by Swanney et al., Thorax 2008 (103))

Organizzazione	Criterio
ECCS 1983	FEV_1/VC o $FEV_1/FVC < LLN$
ATS 1987	$FEV_1/FVC < 0,75$
ATS 1991	$FEV_1/FVC < LLN$
ECCS/ERS 1993	FEV_1/VC o $FEV_1/FVC < LLN$
ERS 1995	$FEV_1/VC < 88\%$ predetto (maschi) o 89% (femmine)
BTS 1997	$FEV_1/FVC < 0.70$ e $FEV_1 < 80\%$ predetto
GOLD 2007	$FEV_1/FVC < 0,70$ post-broncodilatatore
ATS/ERS 2005	$FEV_1/VC < LLN$

ATS, American Thoracic Society; BTS, British Thoracic Society; ECCS, European Community for Coal and Steel; ERS, European Respiratory Society; FEV_1/FVC , forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN, lower limit of normal; VC, vital capacity

La definizione di ostruzione suggerita dalle linee guida GOLD, sebbene semplice e molto pratica, è stata criticata in alcuni studi trasversali perché sottostima nei soggetti più giovani portando a dei falsi negativi e sovrastima nei soggetti anziani conducendo a dei falsi positivi, in quanto il valore del VEMS diminuisce più rapidamente con l'età rispetto alla CVF ed il parametro VEMS/CVF varia con età, altezza e sesso (26, 47, 76).

Successivamente, in contrasto con la definizione suggerita dalle linee guida GOLD (82) e dalle linee guida ATS/ERS sulla BPCO (27), la task force ATS/ERS del 2005 sosteneva l'uso del rapporto VEMS/CV invece del rapporto VEMS/CVF in quanto in grado di identificare in modo più accurato il pattern ostruttivo (21, 80) che viene pertanto identificato con un rapporto $VEMS/CV < LIN$ pre-broncodilatatore (83).

Il corretto approccio diagnostico, come ribadito dal 1991 e per due decenni da ATS (8, 83) e in seguito nel 2000 e 2011 da ACOEM (3, 4), prevede l'applicazione di un algoritmo sequenziale sui parametri derivati dalla curva volume/tempo ossia il VEMS/CVF, la CVF e il VEMS che, se inferiori ai LIN, permettono di distinguere tra patologia ostruttiva e non ostruttiva (figura 2).

Peraltro l'applicazione dei LIN, specie utilizzando i recenti GLI-2012 ottenuti con metodo LMS, come criterio diagnostico per l'identificazione del deficit ostruttivo, si è dimostrata di notevole validità clinica (111). In particolare, diversi studi del gruppo di Vaz Fragoso et al. (112) hanno documentato che l'uso di tali LIN rispetto al criterio diagnostico GOLD ($VEMS/CVF < 0,7$) e ATS/ERS ($VEMS/CV < LIN$ calcolati con equazioni di predizione a regressione multipla) ha minori percentuali di falsi positivi e falsi negativi per il deficit ostruttivo sia in soggetti con sintomi respiratori di età compresa tra 45-64 anni oltre che nei soggetti con età > di 65 anni (111). Inoltre, il criterio interpretativo basato sui LIN-GLI-2012 avrebbe una migliore capacità di predire un declino accelerato della funzionalità e il rischio di esacerbazioni e ospedalizzazioni nell'arco di 5 anni (1).

Si riporta, infine, in tabella 3, la classificazione di gravità dell'ostruzione delle vie aeree basata sulla percentuale del VEMS (o FEV_1) rispetto al predet-

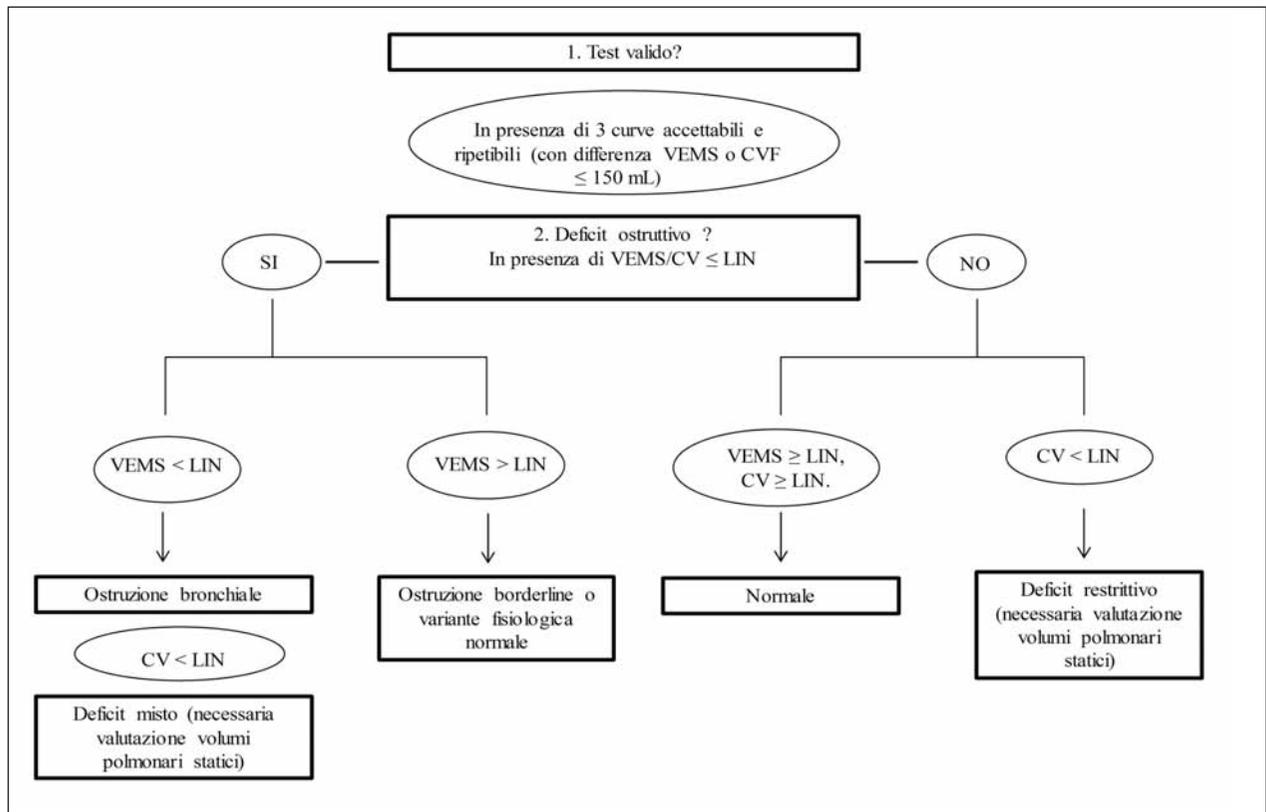


Figura 2 - Schema semplificato per l'approccio diagnostico del deficit ostruttivo

Figure 2 - Simplified algorithm for the diagnosis of obstructive pattern

to, ricordando che i cut-off per tale definizione sono arbitrari (6, 83, 90). Il sistema più ampiamente usato si basa sulle categorie definite dall'ATS nel 1986 e poi riproposte dall'ACOEM nel 2000, per cui un FEV_1 inferiore al 60% del predetto identifica un'ostruzione lieve, un FEV_1 tra il 41% e il 59% del predetto una ostruzione moderata, e un FEV_1 inferiore o uguale al 40% grave (3,6). Questa suddivisione ricalca quella utilizzata dagli standard-OSHA per gli esposti a polvere di cotone (109) e dalla sesta edizione delle guide AMA (5). Tuttavia, questi cut-off sono inferiori a quelli presentati dalla ATS/ERS nel 2005 (85) e a quelli delle linee guida GOLD (82). Peraltro in un recente articolo Quanjer et al. (90) propongono un nuovo sistema per definire la gravità dell'ostruzione in base allo z-score del parametro FEV_1 per ovviare al possibile bias legato all'età, al sesso e all'altezza relativo all'uso dei cut-off basati sulla % del teorico, puntualizzando che comunque né la % del predetto né lo

z-score sono degli indici ottimali per studiare la mortalità (90).

Attualmente, non ci sono evidenze per identificare come patologico uno stadio GOLD 1 (FEV_1/FVC post-broncodilatatore $<0,70$ in presenza di un normale FEV_1) o, riferendosi all'algoritmo ATS/ERS ed ACOEM, un $FEV_1/FVC < LIN$, ma con FEV_1 normale (ossia maggiore del LIN) (34). Tale riscontro è interpretabile come ostruzione borderline o variante fisiologica normale (8, 83) (figura 2). Questa variante si può osservare in soggetti sani (soccorritori, vigili del fuoco e poliziotti non fumatori ed atletici), oltre che normalmente nei bambini e può essere dovuto alla crescita alveolare *dysanaptic*. Il concetto di crescita *dysanaptic* esprime una velocità di crescita dissociata tra parenchima polmonare e calibro delle vie aeree per cui il calibro delle vie aeree risulta inferiore rispetto al normale calibro richiesto per un dato volume di polmone servito (83, 106). Tuttavia, se tale riscontro è effettuato in ambi-

Tabella 3 - Criteri di gravità del deficit ostruttivo secondo le linee guida GOLD, ATS/ERS, ACOEM e Quanjer et al. (90)
Table 3 - Criteria for establishing severity of respiratory impairment based on GOLD, ATS/ERS, ACOEM guidelines and Quanjer et al. (90)

	Normalità	Deficit ostruttivo		
		Lieve	Moderato	Grave
GOLD 2007	FEV ₁ /FVC ≥ 0,7 FVC > predetto	FEV ₁ /FVC < 0,7 FEV ₁ < 80%	FEV ₁ /FVC < 0,7 FEV ₁ : 50-79%	FEV ₁ /FVC < 0,7 FEV ₁ < 50%
ATS/ERS 2005	FEV ₁ /FVC ≥ LLN FVC ≥ LLN	FEV ₁ /FVC < LLN FEV ₁ ≥ 70%	FEV ₁ /FVC < LLN FEV ₁ : 50-69%	FEV ₁ /FVC < LLN FEV ₁ < 50%
ACOEM 2000-2011	FEV ₁ /FVC ≥ LLN FVC ≥ LLN	FEV ₁ /FVC < LLN FEV ₁ ≥ 60%	FEV ₁ /FVC < LLN FEV ₁ : 41-59%	FEV ₁ /FVC < LLN FEV ₁ ≤ 40%
Quanjer et al. 2014 (90)	FEV ₁ /(F)VC ≥ LLN FVC ≥ LLN	FEV ₁ /(F)VC < LLN z-score FEV ₁ ≥ - 2	FEV ₁ /(F)VC < LLN z-score FEV ₁ : tra - 2 e -3	FEV ₁ /(F)VC < LLN z-score FEV ₁ : < -3

ACOEM, American College of Occupational and Environmental Medicine; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society; FEV₁/FVC, forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN, lower limit of normal

to occupazionale in lavoratori sani esposti a sostanze pericolose, è necessario prendere in considerazione una patologia ostruttiva.

INTERPRETAZIONE LONGITUDINALE DEL DECLINO DEL VEMS (O FEV₁)

In ambito occupazionale, la valutazione trasversale ha lo scopo di identificare soggetti potenzialmente ipersuscettibili di un aggravamento delle condizioni cliniche se esposti a fattori di rischio respiratorio. Di contro, la valutazione longitudinale assume valore epidemiologico e realmente preventivo in quanto recentemente è stato dimostrato che, oltre alla riduzione del VEMS rispetto al valore predetto (14, 15, 69, 70, 72, 105), anche un suo accelerato ed eccessivo declino nel tempo è associato ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità per BPCO, patologia cardiovascolare e altre cause (14, 15).

La valutazione longitudinale, se effettuata su test seriati qualitativamente ben condotti (48, 106), può rivelare un deterioramento funzionale prima di una singola valutazione trasversale soprattutto in lavoratori con livelli basali di funzionalità polmonare superiori ai LIN (44, 52, 106).

La diagnosi precoce di un accelerato declino della funzione polmonare può essere considerata un'opportunità per consigliare al singolo paziente degli approfondimenti diagnostici. Inoltre, un eccessivo declino longitudinale può portare a considerare interventi di prevenzione sul singolo (ad es. cambiamenti dello stile di vita) e nell'ambiente di lavoro (ad es. l'avvio di un'adeguata protezione delle vie respiratorie, o l'identificazione di nuove esposizioni pericolose) (11, 37, 48, 50, 78, 81, 106). Il VEMS è il parametro più affidabile per effettuare i confronti longitudinali sia nei soggetti sani che nei soggetti con patologie croniche ostruttive. Il parametro CVF viene usato in genere come indicatore per le valutazioni longitudinali in soggetti con pattern restrittivo (83). Spesso nella pratica clinica viene definito come eccessivo un calo osservato tra due misurazioni del VEMS o della CVF superiore a un certo valore critico (90 ml/annuo) (49). Questo metodo di valutazione presenta dei limiti durante i primi (da 1 a 8) anni di follow-up, quando i dati sono scarsi, in quanto non tiene conto dell'intrinseca variabilità longitudinale del VEMS, che in popolazioni di lavoratori sani è principalmente legata alla fluttuazione biologica della funzione polmonare e alla qualità dei test spirometrici (23, 62).

Dal 1991, l'ATS raccomanda di considerare clinicamente significativa una riduzione annua superiore al 15% in valore assoluto (e non predetto), in modo da escludere che "i cambiamenti nella funzione polmonare" siano dovuti alla variabilità nella misurazione (8, 83). Tuttavia, il cut-off fisso del 15% non garantisce la precisione dei dati e non risulta sensibile nel rilevare eventuali effetti avversi acuti in situazioni lavorative in cui è stato osservato un calo eccessivo in un breve periodo di tempo (2, 51, 52).

I ricercatori del NIOSH hanno, pertanto, proposto e sviluppato un software scaricabile da tutti gratuitamente, chiamato SPIROLA, per diffondere la pratica della valutazione longitudinale e per determinare il limite inferiore longitudinale di declino (LLD - Limit of Longitudinal Decline) (52, 110). Tale programma è stato sviluppato come uno strumento visivo e analitico per aiutare i professionisti a determinare le potenziali fonti di variabilità (ad esempio errori procedurali) e riconoscere quando è necessario un'intervento per migliorare la qualità e precisione longitudinale dei dati (54). Inoltre, consente di confrontare i dati longitudinali (almeno 4 dati seriati) sia con il limite fisso del 15% ACOEM (106) che con il limite LLD suggerito dal NIOSH che considera un limite annuale di declino del 10% con un livello fisso di variazione intra-individuale del 4% (51, 52, 55, 115).

Poiché la BPCO è una malattia prevenibile che si instaura nel corso di molti anni, il riconoscimento precoce di un eccessivo declino della funzione polmonare, seguito da un intervento efficace, è un importante strumento di prevenzione secondaria (11).

Al momento attuale, appare appropriata la raccomandazione del NIOSH relativa alla valutazione longitudinale della funzione polmonare: "un decremento del FEV₁ tra il 10% e il 15% (a seconda della qualità della spirometria) rispetto al basale dovrebbe condurre ad ulteriori valutazioni mediche (33)".

SUGGERIMENTI OPERATIVI

La corretta interpretazione dei dati spirometrici consente di identificare con maggiore confidenza e

precocemente le modificazioni funzionali attribuibili all'esposizione lavorativa e non può prescindere dall'adeguata esecuzione della manovra e dalla scelta consapevole dei teorici di riferimento e dei criteri interpretativi. In particolare, l'operatore deve ricordare che:

1. La spirometria è ritenuta valida se le curve volume-tempo e flusso-volume, ottenute durante una manovra forzata, sono accettabili e ripetibili tra loro nella stessa sessione d'esame.

2. La valutazione trasversale consiste nel confrontare i risultati del lavoratore con quelli di una popolazione standard di riferimento sulla base dei dati antropometrici, del genere e dell'etnia. Nel referto è utile indicare il set di teorici prescelto, che dovrebbe essere il più aderente possibile alla popolazione oggetto di studio. Attualmente gli standard in uso in Italia variano molto a seconda delle disponibilità nei software in dotazione. Possono essere presenti i CECA 1971, gli ECCS1983/ERS1993, i NHANES III. Sono infine disponibili ed implementabili nei software i nuovi GLI-2012, comparsi in letteratura recentemente ed ottenuti con metodi statistici più idonei. Tali standard sembrano risolvere il problema dell'aggiustamento dei teorici per l'etnia e dell'estrapolazione oltre i parametri antropometrici e l'età del set specifico in uso, oltre che avere una migliore capacità predittiva del deficit ostruttivo.

3. È consigliabile, ribadendo quanto espresso da ATS/ERS ed ACOEM, utilizzare l'algoritmo diagnostico sequenziale sui parametri VEMS/CV (FEV₁/VC), VEMS (FEV₁) e CV (VC) che se inferiori ai LIN permettono di distinguere patologie ostruttive e non ostruttive. L'applicazione del cut-off fisso a 0,70, promosso dalle linee guida GOLD per identificare i deficit ostruttivi, seppur semplice, porta ad una sottostima nei soggetti più giovani ed una sovrastima in quelli più anziani, e pertanto il suo uso è sconsigliato. Per la corretta interpretazione del deficit ostruttivo è consigliabile usare il rapporto VEMS/CV (FEV₁/VC) con CV ottenuta da una manovra lenta inspiratoria (definibile come indice di Tiffeneau), Un deficit ostruttivo da un punto di vista funzionale viene identificato in presenza di un rapporto VEMS/CV < LIN e VEMS < LIN. Il riscontro di VEMS/CV < LLN ma con VEMS nella

norma per soggetti esposti a sostanze tossiche ed irritanti dovrebbe indurre ad approfondimenti nel sospetto di patologia ostruttiva. Per stadiare la gravità dell'ostruzione è consigliabile utilizzare come parametro lo z-score del VEMS.

4. La valutazione longitudinale assume valore epidemiologico e realmente preventivo e può essere condotta operando il confronto negli anni sull'entità del parametro VEMS (o FEV₁). Un decremento tra il 10-15% rispetto al valore basale, effettuato su misure seriate ottenute da spirometrie di buona qualità nel corso di vari anni, può orientare il medico ad approfondimenti specialistici.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. Akkermans RP, Biermans M, Robberts B, et al: COPD prognosis in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in smokers. *Eur Respir J* 2014; *43*: 54-63
2. Akpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss: Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J* 2004; *24*: 298-302
3. American College of Occupational and Environmental Medicine: Spirometry in the occupational setting. *J Occup Environ Med* 2000; *42*: 228-245
4. American College of Occupational and Environmental Medicine: Spirometry in the occupational Health Setting- 2011 Update setting. *J Occup Environ Med* 2011; *53*: 569-584
5. American Medical Association: *Guides to the Evaluation of Permanent Impairment*. 6th ed. Chicago, IL: American Medical Association; 2008
6. American Thoracic Society: Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986; *133*: 1205-1209
7. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; *136*: 225-244
8. American Thoracic Society: Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; *144*: 1202-1218
9. American Thoracic Society: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; *167*: 787-797
10. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; *23*: 932-46
11. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP: Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; *166*: 675-679
12. Attfield MD: Longitudinal decline in FEV₁ in United States coalminers. *Thorax* 1985; *40*: 132-137
13. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al: Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; *31*: 143-178
14. Baughman P: *An epidemiological assessment of lung function decline as a predictor of morbidity and mortality, doctoral dissertation*. Morgantown, WV: West Virginia University; 2011
15. Baughman P, Marott JL, Lange P, et al: Health outcomes associated with lung function decline and respiratory symptoms and disease in a community cohort. COPD: J Chronic Obstructive Pulmonary Dis 2011; *8*: 103-113
16. Becklake M: Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; *140* (3 pt 2 Suppl): S85-S91
17. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, et al: Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; *63*: 402-407
18. Beeckman LA, Wang ML, Petsonk EL, Wagner GR: Rapid declines in FEV₁ and subsequent respiratory symptoms, illnesses, and mortality in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; *163*: 633-639
19. Bellia V, Sorino C, Catalano F, et al: Validation of FEV₆ in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax* 2008; *63*: 60-66
20. Boehlecke BA, Merchant JA: The use of pulmonary function testing and questionnaires as epidemiologic tools in the study of occupational lung disease. *Chest* 1981; *4* (Suppl): S114-S121
21. Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR: Vital capacities in acute and chronic airway obstruction. Dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J* 1997; *10*: 1316-1320
22. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al: International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; *370*: 741-750
23. Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, Knudson RJ: Longitudinal changes in forced expiratory volume in

- one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1986; *133*: 974-980
24. Capderou A, Berkani M, Becquemin M-H, et al: A Method to Derive Lower Limit of Normal for the FEV1/Forced Expiratory Volume at 6 s of Exhalation Ratio From FEV1/FVC Data. *Chest* 2009; *135*: 408-418
 25. CECA: *Promemoria tecnico per l'esame della funzione respiratoria con la spirometria*. Collezione di Igiene e Medicina del Lavoro. 2° ed. Luxemburg: 1971
 26. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B: Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; *22*: 268-273
 27. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS task force: Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; *23*: 932-946
 28. Chhabra SK: Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? *J Asthma* 1998; *35*: 361-365
 29. Collen J, Greenburg D, Holley A et al: Discordance in spirometric interpretations using three commonly used reference equations vs national health and nutrition examination study III. *Chest* 2008 Nov; *134*: 1009-1016
 30. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM: Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; *123*: 659-664
 31. De Marco R, Pesce G, Marcon A et al: The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013; *8*: e62985
 32. Demir T: Response: utilization of FEV6 in place of FVC may lead to underestimation of mild airway obstruction. *Respir Med* 2005; *99*: 16-17
 33. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health. (2007) HETA 2007-0033 Interim Report March 29, 2007. Disponibile on-line all'indirizzo <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2007-0033-letter.pdf> (ultimo accesso 19/01/2014)
 34. Enright PL: GOLD stage I is not a COPD risk factor. *Thorax* 2007; *62*: 1107-1109
 35. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS et al: Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000; *117*: 1146-1161
 36. Fukunaga M, Kim EJ, Sundaram SC, et al: FEV1/FEV6 is a suboptimal surrogate for FEV1/FVC in the spirometric diagnosis of airflow obstruction in a diverse urban population. *Chest* 2005; *128*: 172S-172S
 37. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al: Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; *175*: 458-463
 38. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, et al: Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004; *24*: 397-405
 39. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014. www.goldcopd.com
 40. Griner PF, Mayewsky RJ, Mushlin AI, Greenland P: Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures: principles and applications. *Ann Intern Med* 1981; *94*: 557-592
 41. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al: Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; *28*: 523-532
 42. Hankinson JL, Crapo RO, Jensen RL: Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. *Chest* 2003; *124*: 1805-1811
 43. Hankinson JL, Odenratz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; *159*: 179-187
 44. Hankinson JL, Wagner G R: Medical screening using periodic spirometry for detection of chronic lung disease. *Occup Med* 1993; *8*: 353-361
 45. Hansen JE: *Pulmonary Function Testing and interpretation*. Clinical focus series Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD, 2011
 46. Harber P, Lockey JE: Pulmonary function testing in pulmonary prevention. *Occup Med* 1991; *6*: 69-79
 47. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM et al: Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; *20*: 1117-1122
 48. Hazard Evaluation System and Information Service, Occupational Health Branch, California Department of Public Health, Division of Respiratory Disease Studies, National Institute for Occupational Safety and Health. Medical Surveillance for Flavorings: Related Lung Disease among Flavor Manufacturing Workers in California 08/07. Disponibile on-line <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2006-0303-3043.pdf> (ultimo accesso 19/01/2014)
 49. Hnizdo E: The value of periodic spirometry for early recognition of long-term excessive lung function decline in individuals. *J Occup Environ Med* 2012; *54*: 1506-1512
 50. Hnizdo E, Berry A, Hakobyan A, et al: Worksite well-

- ness program for respiratory disease prevention in heavy construction workers. *J Occup Environ Med* 2011; *53*: 274-281
51. Hnizdo E, Sircar K, Glindmeyer HW, Petsonk EL: Longitudinal limits of normal decline in lung function in an individual. *J Occup Environ Med* 2006; *48*: 625-634
 52. Hnizdo E, Sircar K, Yan T et al. Limits of longitudinal decline for the interpretation of annual changes in FEV1 in individuals. *Occup Environ Med* 2007; *64*: 701-707
 53. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G: Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; *156*: 738-746
 54. Hnizdo E, Yan T, Hakobyan A, et al: Spirometry Longitudinal Data Analysis Software (SPIROLA) for Analysis of Spirometry Data in Workplace Prevention or COPD Treatment. *Open Med Inform J* 2010; *4*: 94-102
 55. Hnizdo E, Yu L, Freyder L, et al: Precision of longitudinal lung function measurements - monitoring and interpretation. *Occup Environ Med* 2005; *62*: 695-701
 56. International Organization for Standardization: Anesthetic and respiratory equipment - spirometers intended for the measurement of time forced expired volumes in humans. ISO 26782, 2009
 57. Jensen RL, Crapo RO, Flint AK, Howell HM: Problems in selecting representative reference values for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; *165*: A200
 58. Jing JY, Huang TC, Cui W, et al: Should FEV1/FEV6 Replace FEV1/FVC Ratio To Detect Airway Obstruction? A Meta-analysis. *Chest* 2009; *135*: 991-999
 59. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al: Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; *127*: 725-734
 60. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, et al: Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trondelag study. *Eur Respir J* 2001; *18*: 770-779
 61. Lapp NL, Amandus HE, Hall R, Morgan WK: Lung volumes and flow rates in black and white subjects. *Thorax* 1974; *29*: 185-188
 62. Lebowitz MD, Quackenboss J, Camilli AE, et al: The epidemiological importance of intra-individual changes in objective pulmonary responses. *Eur J Epidemiol* 1987; *3*: 390-398
 63. Liou TG, Kanner RE: Spirometry. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; *37*: 137-152
 64. Loeppke R, Taitel M, Haufel V, et al: Health and productivity as a business strategy: a multiemployer study. *J Occup Environ Med* 2009; *51*: 411-428
 65. Loeppke R, Taitel M, Richling D, et al: Health and productivity as a business strategy. *J Occup Environ Med* 2007; *49*: 712-721
 66. Lung function indices, become an expert in spirometry. <http://www.spirxpert.com/> (ultimo accesso 19/01/2014)
 67. Lung function in growth and aging: a united worldwide approach. <http://www.lungfunction.org/> (ultimo accesso 19/01/2014)
 68. Maestrelli P, Boschetto P, Carta P, et al: *Linee guida per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a irritanti e tossici per l'apparato respiratorio*. Pavia: PIME ed, 2010
 69. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al: Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. *Thorax* 2003; *58*: 388-393
 70. Mannino DM, Davis KJ: Lung function decline and outcomes in an elderly population. *Thorax* 2006; *61*: 472-477
 71. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E: Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; *160*: 1683-1689
 72. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ: Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; *173*: 985-990
 73. Mikulski MA, Gerke AK, Lourens S, et al: Agreement Between Fixed-Ratio and Lower Limit of Normal Spirometry Interpretation Protocols Decreases With Age: Is There a Need for a New GOLD Standard? *J Occup Environ Med* 2013; *55*: 802-808
 74. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al: General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; *26*: 153-161
 75. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; *26*: 319-338
 76. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, et al: Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011; *139*: 52-59
 77. Morris JF, Koski A, Johnson LC: Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971; *103*: 57-67
 78. Musk AW, Peters JM, Bernstein L et al: Pulmonary function in firefighters: a six-year follow-up in the Boston fire department. *Am J Indust Med* 1982; *3*: 3-9
 79. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS et al: Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systemic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; *148*: 38-48

80. Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, et al: Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; *22*: 451-459
81. Pahwa P, Senthilselvan A, McDuffie HH, Dosman JA: Longitudinal decline in lung function measurements among Saskatchewan grain workers. *Can Respir J* 2003; *10*: 135-141
82. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; *163*: 1256-1276
83. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J* 2005; *26*: 948-968
84. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC: New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; *33*: 397-406
85. Perez-Padilla R, Valdivia G, Muino A, et al: Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. *Arch Bronconeumol* 2006; *42*: 317-325
86. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, et al: Reliability of FEV₁/FEV₆ to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV₁/FVC: The PLATINO Longitudinal Study *PLoS One*. 2013; *8*: e67960
87. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, et al: Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med* 2007; *101*: 814-825.
88. Quanjer PH: Standardized Lung Function Testing. *Bull Eur Physiopathol* 1983; *19* (Suppl 5): 22S-27S
89. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ: Implications of adopting the Global Lungs 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J* 2013; *42*: 1046-1054
90. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW: Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J* 2014; *43*: 505-512
91. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al: Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; *40*: 1324-1343
92. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, et al: Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J* 1989; *1* (Suppl 4): 184S-261S
93. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; *6* (Suppl 16): 5S-40S.
84. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; *176*: 532-555
95. Raheerison C, Girodet PO: Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; *18*: 213-221
96. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al: Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998; *11*: 1354-1362
97. Roche N, Dalmay F, Perez T, et al: FEV₁/FVC and FEV₁ for the assessment of chronic airflow obstruction in prevalence studies: do prediction equations need revision? *Respir Med* 2008; *102*: 1568-1574
98. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; *8*: 1398-1420
99. Sircar K, Hnizdo E, Petsonk E, Attfield M: Decline in lung function and mortality: implication for medical monitoring. *Occup Environ Med* 2007; *64*: 461-466
100. Stanojevic S, Wade A, Stocks J et al: Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; *177*: 253-60
101. Stanojevic S, Wade A, Stocks J: Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J* 2010; *36*: 12-19
102. Stocks J, Quanjer PH: Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; *8*: 492-506
103. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al: Using the lower limit of normal for the FEV₁/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008; *63*: 1046-1051
104. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al: Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians consensus statement. *Chest* 2008; *134* (3 Suppl): 1S-41S
105. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, et al. Rapid decline in FEV₁. A new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; *151*: 390-398
106. Townsend MC: Evaluating pulmonary function change over time in the occupational setting. ACOEM evidence-based statement. *J Occup Environ Med* 2005; *47*: 1307-1316
107. Townsend MC, Hankinson JL, Lindesmith LA et al:

- Is my lung function really that good? Flow-type spirometer problems that elevate test results. *Chest* 2004; *125*: 1902-1909
108. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al: The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; *22*: 462-469
109. U.S. Code of Federal Regulations. Title 29, Part 1910.1043, Cotton Dust (1985)
110. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Spirometry Longitudinal (SPIROLA) Software. <http://www.cdc.gov/niosh/topics/spirometry/spirola-software.html> (ultimo accesso 19/01/2014)
111. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, et al: The Ratio of Forced Expiratory Volume In 1-Second to Forced Vital Capacity as a Basis for Establishing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; *181*: 446-451
112. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, et al: Evaluating respiratory impairment in middle-aged persons using lambda-mu-sigma derived z-scores. *Respir Care* 2011; *56*: 1771-1777
113. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, et al: Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; *30*: 993-1013
114. Wagner GR: *Screening and surveillance of workers exposed to mineral dust*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996
115. Wang ML, Avashia BH, Petsonk EL: Interpreting periodic lung function tests in individuals: the relationship between 1- to 5-year and long-term FEV1 changes. *Chest* 2006; *130*: 493-499
116. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al: Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; *26*: 511-522
117. Yernault JC: Historical note: The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961). *Eur Respir J* 1997; *10*: 2704-2710