

Rapporto FEV₁/FEV₆ e FEV₆ come alternativa al rapporto FEV₁/FVC e FVC nella valutazione spirometrica di ostruzione e restrizione delle vie aeree*

Jan Vandevoorde, MD; Sylvia Verbanck, PhD; Daniel Schuermans;
Jan Kartounian, MD; Walter Vincken, MD, PhD, FCCP

Obiettivo dello studio: Valutare l'utilizzo del rapporto FEV₁/ volume espiratorio forzato a 6 secondi (FEV₆) come alternativa al rapporto FEV₁/FVC e FVC nella valutazione rispettivamente di ostruzione delle vie aeree e restrizione polmonare.

Ambientazione dello studio: Laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Academic Hospital of the Free University of Brussels.

Partecipanti: Un totale di 11676 esami spirometrici sono stati analizzati su soggetti con le seguenti caratteristiche: razza bianca, età compresa tra 20 e 80 anni, 7010 uomini e 4666 donne, capaci di espirare per almeno 6 secondi.

Metodi: Valori standardizzati e pubblicati sono stati usati per determinare i limiti inferiori alla norma (LLN) per FEV₆, FVC, FEV₁/FEV₆, e FEV₁/FVC. È stato considerato ostruito un soggetto con il FEV₁/FVC al di sotto del suo LLN. Un pattern spirometrico di tipo restrittivo è stato definito da un FVC al di sotto del suo LLN, in assenza di ostruzione. Da questi dati, sono stati calcolati la sensibilità e la specificità per FEV₁/FEV₆ e FEV₆.

Risultati: Per la diagnosi spirometrica di ostruzione delle vie aeree, la sensibilità del rapporto FEV₁/FEV₆ era del 94,0% e la specificità era del 93,1%, i valori predittivi positivi (VPP) e i valori predittivi negativi (VPN) erano rispettivamente dell'89,8% e 96,0%. La prevalenza di ostruzione nell'intera popolazione studiata era del 39,5%. Per la definizione spirometrica di un modello restrittivo, la sensibilità di FEV₆ era dell'83,2% e la specificità era del 99,6%; i VPP e i VPN erano del 97,4% e 96,9%, rispettivamente. La prevalenza di un modello restrittivo era del 15,7%. Risultati analoghi sono stati ottenuti per maschi e femmine. Quando l'interpretazione diagnostica era compresa tra i due indici, i valori misurati erano vicini ai LLN.

Conclusioni: Il rapporto FEV₁/FEV₆ può essere usato come una valida alternativa al rapporto FEV₁/FVC nella diagnosi di ostruzione delle vie aeree, specialmente per predire popolazioni ad alto rischio per BPCO in prima istanza. Il FEV₆ è un sostituto accettabile della FVC nella definizione di un modello spirometrico di tipo restrittivo. L'utilizzo del FEV₆ in alternativa al FVC ha il vantaggio che la fine di un esame spirometrico è definita più esplicitamente ed è più facile da realizzare.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:28-32)

Parole chiave: BPCO; volume espiratorio forzato; volume espiratorio forzato espirato in 6 secondi; prove di funzionalità respiratoria; spirometria

Abbreviazioni: FEV₆ = volume espiratorio forzato espirato in 6 secondi; FET = tempo di espirazione forzato; LLN = limiti inferiori alla norma; NHANES III = terzo studio nazionale salute e nutrizione; VPN = valore predittivo negativo; PPV = valore predittivo positivo

La spirometria è la prova di funzionalità respiratoria più utilizzata. È un test relativamente sem-

plice, non invasivo che misura il volume d'aria espulso dai polmoni completamente insufflati in funzione

*Dal Department of General Practice (Dott. Vandevoorde e Kartounian), Dutch-Speaking University of Brussels (Vrije Universiteit Brussel), Brussels; Respiratory Division (Dott. Verbanck Vincken e Sig. Schuermans), Academic Hospital, Dutch-speaking University of Brussels, Brussels, Belgio. Manoscritto ricevuto il 20 luglio 2004; revisione accettata il 4 novembre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jan Vandevoorde, MD, Dutch-Speaking University of Brussels (Vrije Universiteit Brussel), Department of General Practice, Laarbeeklaan 103, B-1090 Brussels, Belgio; e-mail: Jan.Vandevoorde@vub.ac.be

(CHEST 2005; 127:1560-1564)

del tempo.^{1,2} L'esame spirometrico è un'indagine essenziale nella diagnosi di ostruzione delle vie aeree e può essere esteso alla diagnosi di restrizione. In ogni modo, la variabilità delle misurazioni spirometriche è maggiore che in altri test clinici poiché il risultato dipende in maniera determinante dallo sforzo eseguito dai pazienti e dai tecnici.¹ Lo sforzo di espirare completamente l'aria contenuta nei polmoni per ottenere la FVC può essere particolarmente difficile per alcuni pazienti.

La spirometria dovrebbe essere usata in prima istanza come strumento di prevenzione nella diagnosi di BPCO in tutti i pazienti fumatori con più di 45 anni, così come in quelli che presentano sintomi di tipo respiratorio. È necessario pertanto che la spirometria sia facilmente riproducibile. Recentemente, è stata data crescente attenzione all'uso del volume forzato espiratorio in 6 secondi (FEV₆) come alternativa al FVC.² Durante il terzo studio nazionale salute e nutrizione (NHANES III),³ sono stati ottenuti valori di riferimento, inclusi i limiti inferiori alla norma (LLN), per FEV₆ ed il rapporto FEV₁/FEV₆, e più recentemente per gli indici relativi come il flusso espiratorio forzato tra il 25% e il 75% del più grande volume ottenuto durante i primi 6 secondi di un FVC (FEF 25-75% 6).⁴

I dati dello Studio sulla salute del polmone hanno dimostrato che il rapporto FEV₁/FEV₆ è utile in modo analogo al rapporto FEV₁/FVC nel predire la riduzione della funzione polmonare in adulti fumatori durante un follow up di 5 anni.⁵ Un studio di Swanney e coll.⁶ ha già dimostrato che il FEV₆ è un'alternativa accettabile al FVC nella determinazione di ostruzione e restrizione delle vie aeree. Comunque, come indicato da questi autori, le loro scoperte avrebbero bisogno ancora di conferme, soprattutto per la determinazione di restrizione polmonare. Nel presente studio, abbiamo esaminato una popolazione circa 40 volte più grande rispetto ai precedenti studi, e sono stati studiati separatamente i dati per le popolazioni maschili e femminili.

Abbiamo analizzato i dati di pazienti adulti consecutivamente rivolti al laboratorio di fisiopatologia respiratoria dell'Ospedale Accademico dell'Università di Brussels (Vrije Universiteit Brussel) tra febbraio 1992 e dicembre 2000. La spirometria è stata eseguita con un sensore di flusso di massa (modello 2200; SensorMedics; Yorba Linda, CA) da parte di tecnici addestrati ed esperti di funzione respiratoria secondo le linee guida della European Respiratory Society.⁷

Per la diagnosi spirometrica di ostruzione delle vie aeree o di restrizione, abbiamo usato le equazioni NHANES III³ per calcolare il LLN per FEV₁, FEV₆, FVC, FEV₁/FEV₆ e FEV₁/FVC. Il LLN è stato calcolato come predetto -1645 x ES della stima, che corrisponde al quinto percentile, ed equazioni separate sono state sviluppate per bianchi, neri (afro-americani) e messicano-americani tra 18 e 80 anni. Questo studio ha anche fornito equazioni di regressione separate per maschi bianchi tra 20 e 80 anni e donne bianche tra 18 e 80 anni. Il nostro studio è stato limitato ad adulti bianchi tra 20 e 80 anni. Abbiamo considerato un soggetto affetto da patologia ostruttiva delle vie aeree se il rapporto FEV₁/FVC era al di sotto del suo LLN, ed affetto da restrizione polmonare se l'FVC era sotto il suo LLN in presenza di un rapporto FEV₁/FVC normale. Abbiamo usato tavole 2 x 2 per calcolare la sensibilità e la specificità del rapporto FEV₁/FEV₆ sotto il suo LLN come fattore predittivo per ostruzione bronchiale. Analogamente è stata determinata la sensibilità e la specificità del FEV₆ come valore predittivo di restrizione polmonare. Per entrambi gli indici abbiamo calcolato anche il valore predittivo positivo (VPP) ed il valore predittivo negativo (VPN). Il VPP rappresenta la proporzione di pazienti con risultati anomali del test che presentano realmente malattia ed il VPN rappresenta la proporzione di pazienti con test respiratori normali senza malattia. Inoltre, in ogni analisi i casi discordanti, ad esempio falsi-positivi e falsi-negativi, sono stati esaminati attentamente. Risultati sono indicati per la popolazione maschile, femminile e totale. Per l'analisi statistica abbiamo usato un software statistico (SPSS 11.0; SPSS; IL di Chicago).

RISULTATI

Abbiamo avuto accesso ai dati di 50172 prove spirometriche. Abbiamo escluso 2726 prove (5,4%) dall'analisi perché non era stato raggiunto un tempo di espirazione di 6 secondi. Delle restanti 47446 prove, abbiamo deciso di considerare solamente una prova per paziente. Se un soggetto aveva condotto diversi esami spirometrici per un periodo di oltre

Tabella 1—Caratteristiche demografiche, presenza e gravità di ostruzione delle vie aeree*

Soggetti	No.	Età mediana anni (range)	Altezza mediana cm (range)	Non ostruiti, N. (%)†			Ostruiti, N. (%)‡		
				Normale	Ristretto	Variante normale	Lieve	Moderato	Grave
Maschi	7010	60 (20-80)	173 (142-203)	3275 (46,7)	697 (9,9)	72 (1,0)	943 (13,5)	957 (13,7)	1066 (15,2)
Femmine	4666	56 (20-80)	163 (135-185)	2677 (57,4)	414 (8,9)	69 (1,5)	610 (13,1)	461 (9,9)	435 (9,3)
Totale	11676	59 (20-80)	170 (135-203)	5952 (51,0)	1111 (9,5)	141 (1,2)	1553 (13,3)	1418 (12,1)	1501 (12,9)

*Sono stati usati i LLN per FEV₁, FVC, e FEV₁/FVC, prelevati dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III.

†Totale non ostruiti, 7063 (60,5%).

‡Totale ostruiti, 4613 (39,5%).

nove anni, usavamo unicamente le misurazioni della sua ultima visita. Così, abbiamo ottenuto 12548 risultati consecutivi per diversi pazienti per un'ulteriore valutazione. Tre soggetti sono stati esclusi perché il valore di FEV₁ era stato perso. Altri 796 soggetti sono stati esclusi a causa della loro età (82 soggetti perché avevano meno di 20 anni, 714 soggetti avevano più di 80 anni). Infine, 73 soggetti sono stati esclusi perché non erano bianchi. Sono rimasti, pertanto, dati spirometrici di 11676 soggetti bianchi, 7010 uomini (60%) e 4666 donne (40%). Le caratteristiche soggettive sono mostrate nella Tabella 1; i LLN su FEV₁, FVC e FEV₁/FVC, come definiti dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III, sono stati usati per la diagnosi di ostruzione e di restrizione.³ Il gruppo di pazienti con ostruzione bronchiale è stato suddiviso ulteriormente in sottogruppi secondo la gravità dell'ostruzione delle vie aeree, in accordo con la definizione della European Respiratory Society⁸: possibile variante normale (FEV₁ ≥ 100% del predetto), lieve (FEV₁ da ≥ 70% a < 100% del predetto), moderato (FEV₁ da ≥ 50% a < 70% del predetto), e grave (FEV₁ < 50% del predetto).

Diagnosi spirometrica di ostruzione

I risultati sono mostrati in Tabella 2. Per il totale della popolazione, la sensibilità del rapporto FEV₁/FEV₆ è stata del 94,0% e la specificità è stata del 93,1%. Il VPP del rapporto FEV₁/FEV₆ è stato del-

Tabella 2—Diagnosi di ostruzione delle vie aeree*

Variabili	FEV ₁ /FEV ₆		Totale
	Ostruzione	Assenza di ostruzione	
Popolazione totale†			
FEV ₁ /FEV ₆ ostruzione	4336	490	4826
FEV ₁ /FEV ₆ non ostruzione	277	6573	6850
Totale	4613	7063	11676
Popolazione maschile‡			
FEV ₁ /FEV ₆ ostruzione	2861	268	3129
FEV ₁ /FEV ₆ non ostruzione	177	3704	3881
Totale	3038	3972	7010
Popolazione femminile§			
FEV ₁ /FEV ₆ ostruzione	1475	222	1697
FEV ₁ /FEV ₆ non ostruzione	100	2869	2969
Totale	1575	3091	4666

*Sono stati usati i LLN per FEV₁, FVC, e FEV₁/FVC, prelevati dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III.³

†Sensibilità, 94,0%; specificità, 93,1%; prevalenza di ostruzione, 39,5%; VPP, 89,8%; VPN, 96,0%.

‡Sensibilità, 94,2%; specificità, 93,3%; prevalenza di ostruzione, 43,3%; VPP, 91,4%; VPN, 95,4%.

§Sensibilità, 93,7%; la specificità, 92,8%; prevalenza di ostruzione, 33,8%; VPP, 86,9%; VPN, 96,6%.

Tabella 3—Risultati nei 767 casi discordanti nella diagnosi di ostruzione

Risultati	N.	Differenza media con LLN, %	DS, %
Falsi-positivi	490	FEV ₁ x 100/FVC	0,9
		FEV ₁ x 100/FEV ₆	-1,8
Falsi-negativi	277	FEV ₁ x 100/FVC	-2,3
		FEV ₁ x 100/FEV ₆	0,9

l'89,8%, ed il VPN è stato del 96,0%. La prevalenza di ostruzione bronchiale è stata di 4613 su 11676 soggetti (39,5%) [Tabella 2]. Risultati simili sono stati ottenuti quando abbiamo considerato maschi e femmine separatamente (Tabella 2). Nel sottogruppo maschile, i soggetti non ostruiti ed i soggetti ostruiti avevano rispettivamente un tempo medio di espirazione massima forzata (FET) di 8,8 ± 2,6 secondi e 10,9 ± 3,7 s [± DS]. Nel sottogruppo femminile, i soggetti non ostruiti e quelli ostruiti avevano un FET medio di 8,1 ± 2,1 secondi e 9,8 ± 3,1 secondi rispettivamente.

L'analisi dei 767 casi discordanti (falso-positivo e falso-negativo combinati) ha mostrato che la maggioranza dei casi discordanti era molto vicino al loro LLN (Tabella 3). Nei 490 casi falsi-positivi, la differenza media tra il rapporto FEV₁/FVC e il rapporto

Tabella 4—Diagnosi spirometrica di restrizione*

Variabili	FVC		Totale
	Ridotto	Normale	
Popolazione totale†			
FEV6 ridotto	924	25	949
FEV6 normale	187	5927	6114
Totale	1111	5952	7063
Popolazione maschile‡			
FEV6 ridotto	573	18	591
FEV6 normale	124	3257	3381
Totale	69	3275	3972
Popolazione femminile§			
FEV6 ridotto	351	7	358
FEV6 normale	63	2670	2733
Totale	414	2677	3091

*Sono stati usati i LLN per FEV₁, FVC, e FEV₁/FVC, prelevati dalle equazioni di riferimento dello studio NHANES III.³

†Sensibilità, 83,2%; specificità, 99,6%; prevalenza di restrizione, 15,7%; VPP, 97,4%; VPN, 96,9%.

‡Sensibilità, 82,2%; specificità, 99,5%; prevalenza di restrizione, 17,5%; VPP, 97,0%; VPN, 96,3%.

§Sensibilità, 84,8%; la specificità, 99,7%; prevalenza di restrizione, 13,4%; VPP, 98,0%; VPN, 97,7%.

FEV₁/FEV₆ con il loro rispettivo LLN era di 0,9% (DS, 1,1%) e di -1,8% (DS, 1,1%). Nei 277 casi falsi-negativi, la differenza media tra il rapporto FEV₁/FVC e il rapporto FEV₁/FEV₆ col loro rispettivo LLN era di -2,3% (DS, 1,6%) e di 0,9% (DS, 1,3%). I risultati sono stati simili per entrambi i sessi (dati non mostrati).

Spirometria di restrizione

In tutti i soggetti con rapporto FEV₁/FVC normale, abbiamo considerato l'utilità di FEV₆ come surrogato del FVC nella definizione di un pattern spirometrico di tipo restrittivo. Per la popolazione totale, la sensibilità di FEV₆ è stata dell'83,2% e la specificità è stata del 99,6%. Il VPP è stato del 97,4%, e l'VPN è stato del 96,9%. In questo sottogruppo, la prevalenza del pattern restrittivo è stato di 1111 su 7063 soggetti (15,7%) [Tabella 4]. Risultati simili sono stati ottenuti separatamente per maschi e femmine (Tabella 4). Nel sottogruppo maschile, i soggetti non ristretti ed i soggetti ristretti avevano un FET medio di 8,9 ± 2,7 secondi e di 8,0 ± 1,9 secondi, rispettivamente. Nel sottogruppo femminile, i soggetti non ristretti e quelli ristretti avevano un FET medio di 8,2 ± 2,1 secondi e di 7,6 ± 1,8 secondi, rispettivamente.

L'analisi dei 212 dei casi discordanti (falsi-positivi e falsi-negativi combinati) ha mostrato che i valori maggiormente discordanti erano vicini al loro LLN (Tabella 5). Nei 25 casi falsi-positivi, la differenza media tra FVC e FEV₆ con i loro rispettivi LLN era di 0,2% (DS, 1,7%) e -2,9% (DS, 1,9%). Nei 187 casi falsi negativi, la differenza media tra FVC e FEV₆ con i loro rispettivi LLN era di -3,7% (DS, 1,6%) e 0,4% (DS, 1,6%). I risultati sono stati analoghi per entrambi i sessi (dati non mostrati).

DISCUSSIONE

Diagnosi spirometrica di ostruzione

Lo scopo principale di questo studio è stato quello di determinare se la stessa diagnosi può essere fatta

usando il rapporto FEV₁/FEV₆ invece del rapporto FEV₁/FVC. I nostri risultati mostrano valori molto soddisfacenti di sensibilità, di specificità, di predittività positiva (VPP) e negativa (VPN) del rapporto FEV₁/FEV₆ per entrambi i sessi (Tabella 2). In aggiunta, pressoché tutti i casi discordanti erano vicini al LLN (Tabella 3). Le linee guida ATS stabiliscono che i LLN sono variabili e, pertanto, non dovrebbero essere considerati come limiti arbitrari che correttamente classificano tutti i pazienti in gruppi normali e patologici. I pazienti che presentano valori vicini ai limiti inferiori dovrebbero essere interpretati con cautela.⁹ Dovrebbe essere anche considerato che variazioni degli indici spirometrici, sia al mattino che giorno per giorno, potrebbero spostare i risultati vicino i LLN, in relazione al tempo di durata del test. Inoltre, i pazienti con ostruzione hanno coefficienti di variazione per FEV₁ ed FVC che sono circa due volte quelli dei soggetti normali.¹⁰

Quando abbiamo confrontato i nostri risultati con quelli di Swanney e collaboratori,⁶ abbiamo ottenuto valori lievemente più bassi di sensibilità e di specificità (94,0% e 93,1% nel nostro studio, contro 95,0% e 97,4% del loro studio). Il VPP nel nostro studio è più basso (89,8% contro 98,6%), mentre il nostro VPN è più alto (96,0% contro 91,1%). Tuttavia, nello studio di Swanney e coll. la popolazione esaminata (n = 337) ha mostrato una proporzione molto più alta di soggetti con ostruzione (65,6%) rispetto al nostro studio (n = 11676; 39,5% di ostruzione). Quindi, ci saremmo aspettati nel presente studio un VPP più basso e un VPN più alto.¹¹

È importante sottolineare che i dati del nostro studio sono stati applicati ad una popolazione con un'elevata prevalenza di ostruzione delle vie aeree del 39,5% (43,3% negli uomini, 33,8% nelle donne). Diversi lavori¹²⁻¹⁴ hanno riportato una prevalenza di BPCO nei fumatori dal 30 al 50%, se diagnosticata mediante spirometria. Da qui, l'uso del rapporto FEV₁/FEV₆ invece del rapporto FEV₁/FVC potrebbe essere molto utile in prima istanza, dove la spirometria può essere usata come metodo di screening per la precoce identificazione della BPCO in una popolazione ad alto rischio, ad esempio fumatori di età > 45 anni e soggetti con sintomi respiratori. Utilizzando il FEV₆ invece di FVC, sia nei pazienti ostruiti che nei ristretti, si hanno notevoli vantaggi: (1) è più facile per il paziente ed il tecnico, specialmente per i pazienti anziani e quelli con gravi patologie respiratorie²; (2) c'è una più precisa definizione alla fine della prova²; (3) c'è evidenza che il FEV₆ sia più riproducibile di FVC; (4) una manovra di durata minore riduce il rischio di sincope²; e (5) si riduce il tempo complessivo per compiere una prova.²

Tabella 5—Risultati nei 212 casi discordanti nella diagnosi di pattern restrittivo

Risultati	N.		Differenza media con LLN, %	DS, %
Falsi-positivi	25	FVC	0,2	1,7
		FEV ₆	-2,9	1,9
Falsi-negativi	187	FVC	-3,7	1,6
		FEV ₆	0,4	1,6

La diagnosi di restrizione è basata sulla presenza di una ridotta capacità polmonare totale. Come stabilito dalle linee guida ATS, un FVC ridotto in presenza di un normale rapporto FEV_1/FVC può suggerire ma non diagnosticare la presenza di una patologia restrittiva.⁹ Infatti, uno studio di Aaron e collaboratori¹⁵ aveva mostrato che nei pazienti con un tipico pattern spirometrico restrittivo, meno del 60% aveva una restrizione reale quando veniva misurata la capacità polmonare totale (il VPP di FVC era del 58%). Tuttavia in questo studio¹⁵ il VPN è stato del 95,4%, il che dimostra che la spirometria è molto utile per escludere un deficit restrittivo. Nel nostro studio abbiamo trovato un alto VPN quando abbiamo confrontato FEV_6 e FVC come fattore predittivo di un pattern restrittivo. Ciò dimostra che l'uso del FEV_6 è adatto per l'esclusione di restrizione.

CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che il rapporto di FEV_1/FEV_6 può essere usato come alternativa valida al rapporto FEV_1/FVC per la diagnosi di ostruzione delle vie aeree negli adulti. In aggiunta, il FEV_6 è un sostituto accettabile di FVC nell'esclusione di una patologia restrittiva.

È importante sottolineare che i nostri dati derivano da una popolazione adulta capace di espirare per più di 6 secondi con una prevalenza di ostruzione delle vie aeree di circa il 40% ed una prevalenza di un pattern spirometrico restrittivo di circa il 16% nel gruppo senza ostruzione. Così se il FEV_6 sembra avere una maggiore riproducibilità del FVC, ed i criteri di fine prova sono più facilmente noti, è possibile che il rapporto FEV_1/FEV_6 non sia solo utile, ma possa essere più accurato del rapporto FEV_1/FVC nella definizione di ostruzione delle vie aeree, soprattutto quando utilizzato in prima istanza nello screening di una popolazione ad alto rischio di BPCO.

- 1 Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 331:25–30
- 2 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
- 3 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179–187
- 4 Hankinson JL, Crapo RO, Jensen RL. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. *Chest* 2003; 124:1805–1811
- 5 Enright PL, Connett JE, Bailey WC. The FEV_1/FEV_6 predicts lung function decline in adult smokers. *Respir Med* 2002; 96:444–449
- 6 Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al. FEV_6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:917–919
- 7 Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Standardized lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6(suppl):5–40s
- 8 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8:1398–1420
- 9 Medical Section of the American Lung Association. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202–1218
- 10 Pennock BE, Rogers RM, McCaffree DR. Changes in measured spirometric indices: what is significant? *Chest* 1981; 80:97–99
- 11 Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1991; 85–91
- 12 Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97:115–122
- 13 Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S, et al. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *Br J Gen Pract* 2004; 54:201–206
- 14 Zieliński J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; 119:731–736
- 15 Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999; 115:869–873