

Studio ROCAV – Risk Of Cardiovascular diseases and abdominal aortic Aneurysm in Varese

Data Quality Assessment – Spirometry test and lung function parameters

Versione: Final v1

Data: 06 Luglio 2021

A cura di: Giovanni Veronesi¹, Nicola Pesenti², Dina Visca³, Francesca Cereda⁴, Marco M Ferrario¹, Francesco Gianfagna¹

1. Centro Ricerche Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese
2. Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano
3. Pneumologia riabilitativa, ICS Maugeri, Tradate
4. Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Sommario

Executive summary	3
1. Esecuzione della spirometria	5
1.1 <i>Fase pre-test: preparazione dello strumento e istruzioni per i partecipanti</i>	5
1.2 <i>Fase di test</i>	6
1.2.1 Parametri di funzionalità polmonare misurati	6
1.2.2 Qualità della manovra e validità della curva	6
1.2.3 Parametri di funzionalità polmonare predetti	7
1.2.4 Diagnosi.....	8
1.3 <i>Fase post-test</i>	8
2. Completezza dei dati	8
2.1 <i>Numero di spirometrie eseguite e dati mancanti sui singoli parametri</i>	8
2.2 <i>Verifica consistenza dei dati</i>	9
3. Validità interna	9
3.1 <i>Correttezza della spirometria</i>	9
3.2 <i>Distribuzione dei parametri di funzionalità polmonare e loro correlazione</i>	10
4. Validità esterna	11
4.1 <i>Confronto tra parametri osservati e predetti: FEV1 e FVC</i>	11
4.2 <i>Confronto tra diagnosi basata su spirometrie e patologie respiratorie self-reported dal soggetto</i>	12
5. Discussione e conclusioni	12
6. Bibliografia	14
7. Tabelle e Figure	15

Executive summary

The present Data Quality Assessment documents *completeness, internal and external validity* of the lung function parameters as measured from spirometry test for the ROCAV (Risk Of Cardiovascular diseases and abdominal aortic Aneurysm in Varese) Study. Spirometry was performed with the micro Quark device produced by COSMED, with curve analysis software called Omnia. For the pre-test, test execution and post-test phases, the operators adhered as much as possible to the criteria of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Before test execution, the following patients' characteristics were recorded: age, gender, ethnicity, height, weight, and smoking habits. Spirometry was performed in the morning, and repeated at least 3 times and up to 8 times. The following parameters were measured: Forced Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in 1 sec (FEV1), ratio between FEV1 and FVC (Tiffenau Index), Forced Expiratory Flow (MEF) at 25%, 50% and 75%, maximum mid-expiratory flow (FEF25-75), Peak Expiratory Flow (PEF), and the Forced Expiratory Time (FET). After the tests, the software automatically selected the best one and provided the predicted parameters based on the ERS1993 equations. Diagnosis was made by trained study physicians according to the American Thoracic Society criteria.

On data *completeness*, spirometry was performed in 3512 of the 3777 study participants (93% of the sample), with no differences in the socio-demographic profile according to test execution. In n=301 participants (8% of those who underwent spirometry), the curve was below the quality standards. These were more likely to be women, older, less educated and never smokers. Distribution of FET100 and of the difference between observed and predicted FVC and FEV1 confirmed the poor reliability for these tests, which should not be considered in future association analyses.

In the remaining 3211 participants, *internal validity* assessment suggested good reliability in the diagnosis of restrictive (n=220, 6.8%), obstructive (n=92, 2.9%) and mixed patterns (n=20, 0.7%). In fact, the distributions of FVC, FEV1 and their ratio were significantly different across groups, while FET100 did not. In addition, the difference between observed and predicted FVC and FEV1 was negative for participants with a diagnostic pattern. Finally, correlation patterns for observed parameters were in-line with expected. On assessment of *external validity*, we compared two different equations to model predicted pulmonary function, namely the ERS1993 and the Global Lung Initiative (GLI-2012) ones. As compared to ERS1993, the GLI-2012 equations:

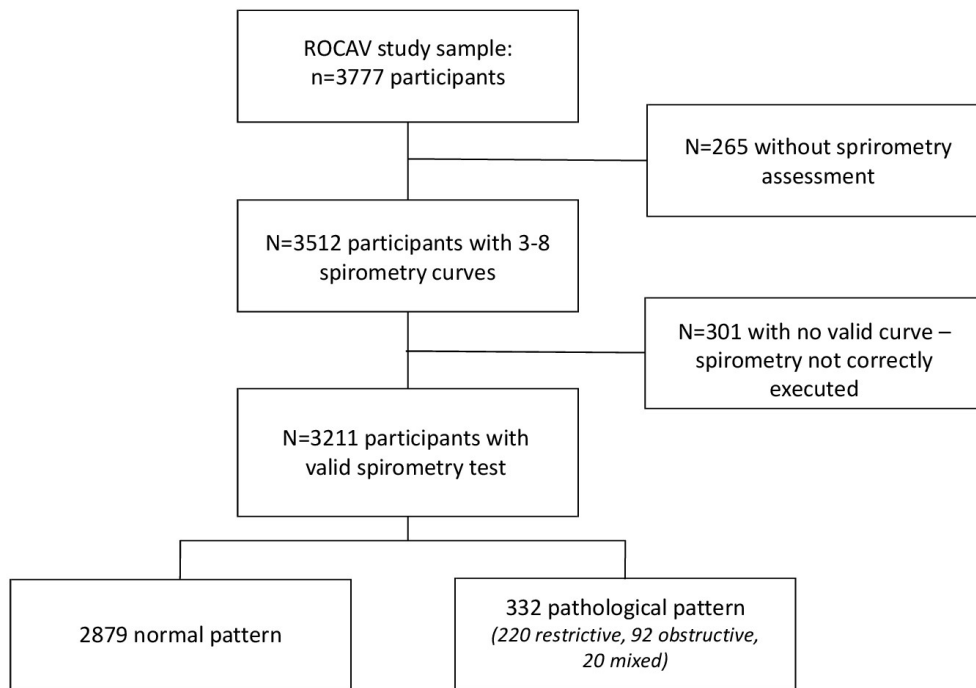
- maximize the negative difference between observed and predicted FVC (Δ FVC) and FEV1 (Δ FEV1) values, among subjects with restrictive, obstructive or mixed diagnosis;
- among individuals with normal spirometry, Δ FVC and Δ FEV1 mean values were closer to zero. In addition, Δ FVC and Δ FEV1 did not show any trend according to observed values.

Finally, Δ FVC and Δ FEV1 were consistently lower in subjects with either documented or self-reported history of respiratory diseases (asthma, chronic bronchitis), as compared to individuals free of respiratory diseases.

To conclude, the spirometry test in the ROCAV study shows a satisfactory *completeness and validity*. The execution of spirometry was not affected by the socio-demographic profile of participants. However, a limited percentage (8%) of individuals were not able to provide a valid curve. These were more likely to be older women with low educational level; the extent by which this may introduce selection bias in specific analysis needs to be acknowledged case by case. Finally, we do not have a direct measure of lung function decline, as spirometry test was performed

at one single time point. However, this work showed the accuracy of GLI-2012 on modelling predicted FVC and FEV1 in our sample. Therefore, when using Δ FVC or Δ FEV1 as outcome in future association studies, we may estimate the extent by which the exposure to any give risk factor modifies lung function as compared to its predicted value, as indirect measure of lung function decline.

Study flowchart:



1. Esecuzione della spirometria

1.1 Fase pre-test: preparazione dello strumento e istruzioni per i partecipanti

Il test per la funzionalità polmonare per lo studio ROCAV è stato eseguito con l'apparecchio micro Quark prodotto dalla COSMED, con software di analisi della curva denominato Omnia. Il test avveniva al mattino, dopo l'accettazione ed il prelievo del campione di sangue. Nella lettera di convocazione alla visita, erano richiamate al partecipante alcune pratiche da evitare per l'esecuzione del test spirometrico, ovvero: effettuare sforzi intensi nei 30 minuti precedenti la prova; fumare nell'ora precedente; consumare un pasto abbondante nelle 2 ore precedenti e bere alcol nelle 4 ore precedenti l'esame spirometrico. La collocazione temporale dell'esame all'interno della visita di reclutamento ha favorito il rispetto di queste misure.

Quattro medici sono stati addestrati per l'esecuzione del test con il fine di fornire ai partecipanti una semplice e breve spiegazione della finalità dell'esame e dell'importanza di una corretta esecuzione della prova, descrivendo le modalità con espressioni chiare e termini semplici.

All'avvio del software, il medico che eseguiva l'esame inseriva nello spirometro i seguenti parametri riportati dal paziente (SR) o misurati in precedenza nel corso della visita (M): età, sesso, etnia, statura (M), peso (M), abitudine al fumo (SR). Al paziente veniva richiesta l'assenza di tutte le seguenti condizioni per le quali l'esecuzione della manovra è controindicata [1,2], ovvero:

- stato preoperatorio di chirurgia toracica
- instabilità severa delle vie aeree (enfisema polmonare distruttivo)
- ipersensibilità bronchiale non specificata marcata
- problemi seri per lo scambio dei gas (insufficienza respiratoria totale)
- Stato post-pneumotorace spontaneo
- aneurisma arterio-venoso
- forte ipertensione arteriosa
- gravidanza con complicazioni al 3° mese

Il soggetto veniva invitato a togliere indumenti che possano restringere il torace o ridurre l'espansione addominale. Il medico si assicurava che il soggetto mantenesse, all'inizio della prova, il busto eretto con la muscolatura rilasciata e posizionasse il boccaglio correttamente, per evitare perdite ai lati della bocca o di ostruire il foro con la lingua. L'esame avveniva utilizzando uno stringinaso.

Le istruzioni per l'esecuzione della prova erano le seguenti:

- fare una inspirazione profonda (fuori dal boccaglio)
- porre il boccaglio sterile tra le labbra, facendolo tenere ben stretto tra i denti a labbra chiuse
- soffiare nel boccaglio con quanta più forza possibile (espirazione massimale forzata) con inizio brusco a glottide aperta (l'operatore dà un comando semplice come "giù!" o "fuori!")
- espirazione completa e prolungata fino a completo svuotamento dei polmoni, per una durata minima di 6 secondi

- togliere il boccaglio e inspirare fuori

L'esame veniva ripetuto almeno 3 volte. Se PEF <80% in tutte le prime tre misurazioni, continuare fino a PEF 70%. Non erano eseguite più di 8 prove, tenendo conto delle condizioni cliniche e della tollerabilità del paziente.

1.2 Fase di test

1.2.1 Parametri di funzionalità polmonare misurati

1. FVC (l): capacità vitale forzata, è l'area sotto la curva che viene generata soffiando con forza nel tubo, x tempo, y volume di aria. Non viene normalizzato dal software, ma è il volume reale. Dipende da forza fisica, basso se gracile (massa muscolare, età, donne, etnia) o basso BMI (soprattutto altezza, che è la "base maggiore" dei polmoni) o paziente non ben collaborante (demenze/altro).
2. FEV1 (l): Volume Espiratorio Forzato (FEV) all'intervallo di 1 secondo. Riflette l'elasticità delle vie respiratorie e la forza muscolare. Può dipendere dagli stessi parametri individuali di FVC
3. PEF (l/sec): picco espiratorio, vede ostruzione e soprattutto misura la qualità dell'esame, ovvero la *compliance* del soggetto. Per questo si fa 3 volte.
4. FEV1/FVC: rapporto FEV1/FVC, indicatore di resistenza alla prima fase, importante perché prima parte dovrebbe essere maggiormente condizionata dalle malattie respiratorie ostruttive
5. FEF2575 (l/sec): il Flusso Espiratorio Forzato al 25–75% (FEF 25–75), cioè la velocità media di espulsione dell'aria nell'intervallo centrale (% della FVC)
6. MEF75 - MEF50 - MEF25 (l/sec): questi parametri sono gli equivalenti del PEF ad una certa percentuale dell'FVC
7. FET100 (sec): durata massima del test in secondi, anche questo criterio di qualità, se troppo breve l'esame non è attendibile
8. BestFVC: miglior valore di FVC nei 3 test effettuati al paziente, registrati dal software della spiro, indicato in automatico dal software (sulla base del PEF, più è alto più è attendibile il test).

Tutti i parametri sono dati grezzi in litri o, per le velocità, in litri al secondo.

1.2.2 Qualità della manovra e validità della curva

Dopo l'esecuzione del test, il medico operatore vedeva visualizzati messaggi di controllo di qualità implementati in maniera automatica dall'apparecchio secondo i criteri dell'American Thoracic Society [1, 2]. In breve, questi criteri guidano la validità dell'esame spirometrico basandosi sul rispetto di due requisiti:

1. almeno 3 curve esenti da difetti tecnici di esecuzione (definite curve "accettabili");

2. valori di FVC e FEV1 coerenti tra le curve (definiti risultati “ripetibili”).

Per essere accettabile ogni manovra di espirazione forzata deve rispettare i seguenti criteri:

1. Buon inizio: partenza esplosiva e volume estrapolato <150 ml e/o <5% di FVC
2. Svuotamento completo: la durata deve essere ≥ 6 sec. e/o plateau finale nella curva V/t o impossibilità del soggetto a proseguire l’inspirazione
3. Assenza di artefatti quali: inspirazione non massimale; tosse; chiusura della glottide; interruzione precoce; sforzo submassimale o variabile; perdite del sistema; ostruzione del boccaglio

Per ottenere un completo svuotamento dei polmoni, l’inspirazione deve durare di norma non meno di 6 secondi. È importante che lo spirometro segnali la durata dell’inspirazione forzata (Forced Expiratory Time: FET), sia graficamente nella curva volume-tempo che come valore numerico nella tabella dei risultati. Se il soggetto è giovane e astenico o di corporatura minuta, l’inspirazione completa può avvenire molto rapidamente. In questo caso si può accettare la prova, anche se la durata è inferiore a 6 secondi, qualora la curva V/t mostri un plateau ben evidente. I criteri ATS/ERS considerano l’inspirazione completa quando viene raggiunto il plateau finale nella curva V/t, ovvero quando nella stessa non si verifica una variazione di volume superiore a 0,025 L per la durata di almeno 1 secondo. Per ottenere una prova accettabile sarà quindi necessario, in base ai criteri ATS/ ERS, che siano presenti sia un FET di almeno 6 secondi che un plateau di 1 secondo, a meno che il soggetto abbia difficoltà a prolungare lo sforzo espiratorio. Al termine dell’esame spirometrico lo strumento deve presentare i valori e le curve di tutte le prove accettabili, per permettere una valutazione complessiva di qualità. Per l’interpretazione, vengono scelti i valori più alti di FVC e di FEV1, anche se ricavati da curve differenti. Il rapporto FEV1/FVC viene calcolato utilizzando questi due risultati.

Sulla base di questi criteri, il medico operatore riceveva dei messaggi sia in merito alla validità della manovra, che in merito alla riproducibilità dei valori di FEV1 e FVC.

1.2.3 Parametri di funzionalità polmonare predetti

La funzionalità polmonare predetta era calcolata dal software sulla base di età, sesso ed altezza, secondo le equazioni riportate nello schema seguente:

Parametro	Equazione – M†	Equazione – F†	Riferimento
FVCp (e bestFVCp)	$5.76 * \text{altezza} - 0.028 * \text{età} - 4.34$	$4.43 * \text{altezza} - 0.026 * \text{età} - 2.89$	ERS1993 [3]
FEV1p	$4.3 * \text{altezza} - 0.029 * \text{età} - 2.49$	$3.95 * \text{altezza} - 0.025 * \text{età} - 2.6$	ERS1993 [3]
PEFp	$6.14 * \text{altezza} - 0.043 * \text{età} - 0.15$	$5.5 * \text{altezza} - 0.03 * \text{età} - 1.11$	ERS1993 [3]
MEF50p	$3.79 * \text{altezza} - 0.031 * \text{età} - 0.35$	$2.45 * \text{altezza} - 0.025 * \text{età} + 1.16$	ERS1993 [3]
FEV1FVCp	$-0.18 * \text{età} + 87.21$	$-0.19 * \text{età} + 89.1$	ERS1993 [3]

†: unità di misura: altezza in metri, età in anni

A partire dai valori predetti descritti nella tabella qui sopra, il valore di LLN (Lower Limit of Normal) per ciascuno era ricavato come: $LLN = \text{predetto} * 0.8$.

1.2.4 Diagnosi

La diagnosi automatica del software avveniva secondo l'algoritmo riportato nella tabella successiva e desunta dai criteri dell'*American Thoracic Society* [1]:

Diagnosi	Parametro	Gravità
Spirometria normale	FVC >LLN e FEV1/FVC >LLN	-
Ostruzione	FEV1/FVC < LLN	Lieve: FEV1p% \geq 70% Moderata: FEV1p% \geq 60% Grave: FEV1p% <60%
Restrizione	FVC < LLN	Lieve: FVCp% \geq 70% Moderata: FVCp% \geq 60% Grave: FVCp% <60%

Il criterio di gravità è basato su FEV1p%, ovvero il rapporto tra la FEV1 misurata ed il valore predetto sulla base delle caratteristiche individuali. Il valore atteso era calcolato dal software a partire dai dati di input (vedi paragrafo 3.1) e sulla base delle equazioni riportate al paragrafo precedente.

1.3 Fase post-test

Nella fase post-test, il medico operatore che ha eseguito l'esame:

- Sceglieva la curva migliore sulla base dei messaggi del software e del proprio giudizio;
- Verificava la diagnosi automatica emessa dal software ed eventualmente aggiungeva dei commenti in termini di affidabilità dell'esame e/o modificava la diagnosi sulla base della visualizzazione della curva e del proprio giudizio

Le spirometrie così selezionate costituiscono il database dello studio per l'esame di funzionalità respiratoria.

2. Completezza dei dati

2.1 Numero di spirometrie eseguite e dati mancanti sui singoli parametri

Come riportato in **Tabella 1**, il test spirometrico è stato eseguito su 3512 partecipanti allo studio ROCAV (su 3777 reclutati; 93%), di cui 2235 uomini (su 2404 reclutati; 93%) e 1277 donne (su 1373 reclutate; 93%). I test non eseguiti sono dovuti o alla presenza di controindicazioni individuali, come elencate nel paragrafo 2.1; o alla mancanza di un tracciato valutabile, per non disponibilità dell'apparecchio/operatore o scarsa *compliance* del soggetto nonostante le istruzioni ricevute.

Come riportato in **Tabella 2**, il profilo socio-demografico di chi ha eseguito la spirometria è del tutto sovrapponibile a quello dei partecipanti per cui il test non è stato eseguito. Il 47.3% dei test non eseguiti si colloca temporalmente in una settimana del primo semestre 2014 in cui il test non è stato disponibile per mancanza degli operatori.

Infine, quando la spirometria è stata eseguita non sono stati rilevati dati mancanti per quanto riguarda i singoli parametri della funzionalità respiratoria.

2.2 Verifica consistenza dei dati

Come operazioni preliminari della presente *data quality assessment*, abbiamo sottoposto il database ad alcuni *check* di qualità dei dati. In particolare abbiamo verificato le seguenti potenziali discrepanze:

- Discrepanza tra età/sexo registrati in anagrafe dello studio, e quelli utilizzati dal software per il calcolo dei valori predetti per la diagnosi automatica;
- Mancanza di informazioni nel campo diagnosi;
- Mancanza della gravità nel caso di curve patologiche;
- Valori non plausibili dei parametri (ex. FEV1=0);
- Discordanza tra la diagnosi presente (modificata dall'operatore) ed i parametri di funzionalità (FEV1/FVC, FVC) utilizzati per i criteri automatici di diagnosi (vedi paragrafo 2.2.4)

A seguito di questi controlli, hanno subito modifiche 97 record, pari al 2.8% del totale. Per circa la metà di questi (n=49, 1.4%), si è trattato di una discrepanza di età e sesso rispetto all'anagrafe, senza però variazioni nel campo diagnosi. Il riepilogo degli interventi eseguiti con la frequenza assoluta e relativa di occorrenza è riportato nella **Tabella 3**.

3. Validità interna

3.1 Correttezza della spirometria

Sulla base dei controlli di qualità automatici del software e del giudizio dell'operatore, n=3090 spirometrie sono state definite **correttamente eseguite**, corrispondenti all'88% del totale. In tutte queste è stato possibile dare una diagnosi in merito alla normalità del tracciato, ovvero alla presenza di una ostruzione, restrizione, o di entrambe. La diagnosi di spirometria normale è stata data in 2771 casi (89.7% del totale). Per ulteriori 121 spirometrie (3.4%), la manovra è stata considerata **ai limiti della norma** per quanto riguarda i criteri di validità, ma il medico ha espresso comunque una diagnosi. In 108 di queste, pari al 89.3%, la diagnosi è stata di normalità; prevalenza non superiore a quella delle manovre giudicate correttamente eseguite. Infine, in 304 spirometrie (8.7%), la manovra è stata valutata come **non correttamente eseguita**, e non è stato possibile esprimere una diagnosi.

La **Tabella 4** riepiloga le caratteristiche socio-demografiche, l'indice di massa corporea, l'abitudine al fumo, ed i parametri di FVC, PEF e FET 100, per le tre categorie di correttezza della manovra elencate in precedenza. Il gruppo con manovra non correttamente eseguita è caratterizzato per la maggior parte da donne (63.1%) di età media più elevata (68.9 ± 5.2 anni) e con basso titolo di studio (43.6% licenza elementare). Per quanto riguarda i parametri della spirometria selezionati, il 57% ha FET100 inferiore a 4.5 secondi, una percentuale più bassa sia del gruppo con manovra correttamente eseguita (30.2%; p-value <.0001) che del gruppo con manovra ai limiti di norma (47.9%; p-value 0.016). Anche il picco massimo (PEF, in l/sec) è in media circa la metà rispetto a quelli con spirometria correttamente eseguita (3.9 vs. 7.3 l/sec; p-value <.0001), e un terzo più basso rispetto al gruppo con spirometria ai limiti di norma (3.9 vs. 5.6 l/sec; p-value <.0001). Inoltre, come riportato in **Figura 1**, nelle 304 spirometrie con manovra non correttamente eseguita il valore osservato di FVC e FEV1 tende a sottostimare sistematicamente il valore predetto, sia negli uomini (differenza media osservato – predetto: FEV1=-0.501, FVC=-0.335) che nelle donne

(FEV1=-0.239, FVC=-0.076).

Pertanto, nelle analisi successive, si terrà conto delle sole spirometrie giudicate correttamente eseguite o ai limiti di norma (n=3211).

3.2 Distribuzione dei parametri di funzionalità polmonare e loro correlazione

La **Figura 2** riporta la distribuzione dei parametri di funzionalità polmonare e la matrice di correlazione, per le spirometrie giudicate correttamente eseguite o ai limiti di norma (n=3211). Per quanto riguarda i parametri principali di funzionalità respiratoria, la correlazione tra FVC e FEV1 è positiva e molto elevata (coefficiente di correlazione ρ di Pearson: 0.96). La distribuzione di frequenza per entrambi ha una forma abbastanza simmetrica, con una coda a destra maggiormente pronunciata per FVC. Il rapporto FEV1/FVC è correlato positivamente con il proprio numeratore, FEV1 ($\rho = 0.17$); e negativamente con il denominatore, ovvero FVC ($\rho = -0.11$).

Come atteso, FEV1 e FVC mostrano una forte correlazione positiva con il picco espiratorio (PEF; $\rho = 0.79$ e 0.75 , rispettivamente), così come con i parametri di picco al 25%, 50% e 75% del FVC (MEF25-75; $\rho > 0.50$). Infine, per quanto riguarda la durata del test (FET100), la variabile ha un picco di densità al valore 6 secondi, ed una coda a destra con un massimo di 12 secondi. La correlazione con FEV1 e FVC è positiva ma con coefficienti inferiori a 0.3 ($\rho = 0.13$ e $\rho = 0.26$, rispettivamente).

3.3 Distribuzioni dei parametri per tipologia di diagnosi

La **Tabella 5** riporta le principali statistiche descrittive relative ai parametri di funzionalità polmonare, separatamente per i test che hanno ottenuto un giudizio di normalità (n=2874) oppure un riscontro patologico (n=332; 10% delle spirometrie). L'analisi è relativa alle spirometrie giudicate correttamente eseguite o ai limiti di norma (n=3211). La media di FEV1 è maggiore nei primi rispetto ai secondi (2.88 vs. 1.98 litri; p-value t-test per campioni indipendenti < 0.0001). Inoltre, il 75° percentile della distribuzione della FEV1 tra i patologici (2.35 l) è simile al 25° percentile della distribuzione tra i soggetti sani (2.3 l). Analoghe considerazioni valgono per FVC, per cui le due medie campionarie differiscono (3.58 vs. 2.71 litri per spirometria normale vs. patologica) e i dati non supportano l'ipotesi nulla di nessuna differenza tra le due popolazioni (p-value t-test per campioni indipendenti < 0.0001). Al contrario, le due popolazioni spirometria normale vs. patologica non differiscono per la durata del test, sia in termini di media che in termini di variabilità (4.95±1.14 sec vs. 4.99±1.19 sec; p-value t-test per campioni indipendenti > 0.05). Questo suggerisce l'indipendenza tra durata del test e diagnosi, e rafforza la validità interna della procedura.

Infine, la **Tabella 6** riporta ulteriore dettaglio per tipologia di diagnosi, suddivisa in ostruzione (n=92), restrizione (n=220), e mista (n=20). Ricordiamo che l'ostruzione si caratterizza per un basso rapporto di Tiffeneau FEV1/FVC, mentre la restrizione ha come carattere distintivo ai fini della diagnosi la bassa FVC. Queste caratteristiche si ritrovano confrontando le due distribuzioni. Ad esempio, il rapporto FEV1/FVC è più basso nelle ostruzioni (media = 65.3, 75° percentile = 68.8) rispetto alle restrizioni (media = 78.6, 25° percentile = 73). Viceversa, la bassa FVC caratterizza le ostruzioni (media = 2.55 l, 75° percentile = 3.02 l) rispetto alle restrizioni (media = 3.15 l, 25° percentile = 2.24 l). La diagnosi mista si caratterizza per una maggiore variabilità nell'indice di Tiffeneau, con un coefficiente di variazione del 18% rispetto all'11% e al 10% delle diagnosi ostruttiva e restrittiva, rispettivamente.

4. Validità esterna

4.1 Confronto tra parametri osservati e predetti: FEV1 e FVC

Le **Figure 3 e 4** rappresentano i grafici di Bland-Altman per il confronto tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti negli uomini e nelle donne, rispettivamente, distinguendo le diagnosi di spirometria normale (a sinistra) e patologica (a destra). Le figure rappresentano sull'asse delle ordinate la differenza tra il valore osservato e quello predetto sulla base delle equazioni ERS1993 [3]; mentre sull'asse delle ascisse, la media tra osservato e predetto.

Per quanto riguarda gli uomini (**Figura 3**), in presenza di spirometria normale (panel in alto a sinistra) si può notare come la differenza tra osservato e predetto per la FEV1 sia per la maggior parte delle osservazioni positiva, ed aumenti all'aumentare del valore medio tra i due valori (osservato e predetto). La differenza media è positiva, +0.213 (p-value test Z differenza media = 0: <.0001), indicando che il valore osservato in media è maggiore del predetto. Al contrario, i soggetti con diagnosi di spirometria patologica (panel in alto a destra) sono caratterizzati da differenza osservato-predetto tendenzialmente negativa [media = -0.759, p-value<.0001], che indica valori di FEV1 osservati inferiori al predetto. Il pattern sembra essere consistente sia per valori bassi che elevati di FEV1 medio (asse delle ascisse). Questo indica appropriatezza dell'equazione utilizzata per la stima della funzionalità predetta, e di conseguenza la consistenza esterna della diagnosi di spirometria patologica. Per quanto riguarda la FVC (due panel in basso), la differenza media nei soggetti con spirometria giudicata "normale" era positiva, +0.288 (p-value <0.0001), mentre tra i patologici la differenza è negativa (-0.671; p-value <0.0001).

Per quanto riguarda le donne (**Figura 4**), la differenza tra osservato e predetto nelle spirometrie con diagnosi di normalità era positiva, sia per quanto riguarda FEV1 (+0.224, p-value <0.0001) che per la FVC (+0.315, p-value <0.0001). Tra i patologici invece, le due differenze sono negative, indicando valori osservati in media inferiori ai predetti, come atteso (FEV1: -0.527; FVC: -0.463; entrambi p-value per test differenza media uguale a zero <0.0001).

In **Tabella 7** riportiamo la differenza media osservato – predetto utilizzando al posto delle equazioni ERS93 [3] per FEV1 e FVC quelle delle derivate nell'ambito della task force dell'European Respiratory Society (ERS), denominata Global Lung Initiative (GLI) [4], separatamente per uomini e donne e per esito della spirometria (normale e patologica). L'innovazione delle GLI equations sta nel fatto che sono stati "pooled" dati spirometrici misurati in quasi 100.000 soggetti di età 3-95 anni, forniti da vari gruppi di ricerca di tutto il mondo, e su questi sono state derivate equazioni di riferimento continue (stratificate per etnia) sull'intero range di età disponibile. Pertanto viene superato quello che è il bias dato da applicare equazioni spirometriche non popolazione-specifiche per calcolare i valori predetti/teorici/di riferimento. L'equazione [4] per FEV1 e FVC ne modella la trasformata logaritmica, e si basa su funzioni non lineari (spline) per età ed altezza. Le equazioni sono specifiche per sesso e gruppo etnico. Inoltre le GLI equations forniscono gli *z-score* per calcolare il limite inferiore di normalità di questi indici spirometrici.

Rispetto all'equazione ERS1993, l'utilizzo delle equazioni GLI-2012:

- per le spirometrie non patologiche, la differenza tra osservato e predetto ha media inferiore in valore assoluto (ovvero più vicina allo zero), e ridotta variabilità in termini di deviazione standard, sia negli uomini che nelle donne;

- per le spirometrie patologiche, la media è sempre negativa, sia negli uomini che nelle donne, ed in valore più grande rispetto a quanto osservato con le equazioni ERS1993.

Per completare il confronto, mostriamo in **Figure 5 e 6** i Bland-Altman plot per uomini e donne, rispettivamente, utilizzando le equazioni GLI-2012 per i predetti [4].

4.2 Confronto tra diagnosi basata su spirometrie e patologie respiratorie self-reported dal soggetto

La **Tabella 8** riporta la distribuzione di frequenza (numero di persone e % di riga) della diagnosi di spirometria, stratificando i partecipanti ROCAV per l'anamnesi positiva per asma e per bronchite cronica riportata durante la visita di follow-up. Il riscontro patologico di spirometria era presente nel 30% in caso di asma documentata, nel 25% in caso di riscontro positivo ma senza documentazione di asma, mentre scende al 10% tra i partecipanti che non dichiarano presenza di asma alla visita basale.

Per quanto riguarda l'anamnesi di bronchite cronica, il riscontro patologico di spirometria era presente nel 52% dei partecipanti che riportano un'anamnesi positiva documentata. Tale prevalenza scende al 40% nel caso di bronchite cronica senza riscontro di documentazione clinica, mentre si ferma al 9% nel caso dei partecipanti senza bronchite cronica.

Infine, le **Figure 7 e 8** mostrano la distribuzione degli z-score della differenza tra valori osservati ed attesi (secondo equazioni GLI-2012) per FEV1 e FVC distinguendo per prevalenza di asma (Figura 7) e bronchite cronica (Figura 8). Essendo gli z-score normalizzati per sesso, vengono rappresentati insieme uomini e donne. Nelle situazioni di asma *self-reported*, la media degli z-score sia per FEV1 è negativa ed in valore assoluto quasi 9 volte più grande rispetto alla media di z-score dei soggetti senza diagnosi pregressa di asma (**Figura 7**). Analogamente, la media degli z-score sia per FVC è negativa ed in valore assoluto più di 2 volte più grande rispetto alla media di z-score dei soggetti senza diagnosi pregressa di asma. Stesso risultato si osserva per i soggetti con diagnosi di bronchite cronica (**Figura 8**, parte bassa) rispetto ai soggetti senza diagnosi di bronchite cronica (**Figura 8**, parte alta).

5. Discussione e conclusioni

La presente *Data Quality Assessment* ha valutato la qualità dei dati relativi al test della funzionalità polmonare valutata tramite spirometria per i partecipanti dello studio RocAV. Il test è stato eseguito con l'apparecchio micro Quark prodotto dalla COSMED, con software di analisi della curva denominato Omnia. Per le fasi di pre-test, esecuzione del test e post-test, gli operatori si sono attenuti quanto possibile ai criteri delle due società scientifiche di riferimento, quella Americana e quella Europea [1, 2].

Dal punto di vista della **completezza**, la spirometria è stata eseguita nel 93% dei partecipanti (n=3512), senza differenze tra uomini e donne. In quasi un caso su due, la mancata esecuzione del test è relativa alla mancanza di operatori, circoscritta ad una settimana nel primo semestre del 2014. Il profilo socio-demografico di chi ha eseguito il test, e di chi non l'ha eseguito, non differisce. Infine, quando eseguite e spirometrie sono anche complete, ovvero tutti i parametri sono stati registrati.

Per quanto riguarda la **validità interna**, la manovra è stata giudicata correttamente eseguita o ai limiti di norma secondo i criteri ATS/ERS [1, 2] ed il giudizio dell'operatore nel 91% delle spirometrie (n=3211). Nei rimanenti 301 partecipanti, la manovra è stata giudicata non correttamente eseguita, e la spirometria ritenuta "non valutabile". Rispetto al primo gruppo, questi ultimi sono con maggiore prevalenza donne (63%), con età media avanzata (69 anni), con minore educazione e prevalentemente non fumatori. I parametri di "qualità" della spirometria, come la FET100; ed il confronto tra il dato osservato con l'atteso, conferma la tendenza marcata alla sottostima dei parametri di FEV1 e FVC in quest'ultimo gruppo.

Ai fini delle analisi, si ritiene di non poter includere questi ultimi. Per quanto riguarda le 121 spirometrie la cui manovra è stata considerata "ai limiti di norma", la prevalenza di spirometrie "normali" è del tutto paragonabile alla prevalenza osservata nelle spirometrie "corrette". Pertanto, si ritiene di includerle nelle analisi; a seconda dei casi e degli scopi delle analisi, potrebbero essere escluse in analisi di sensitività.

Per quanto riguarda le 3211 spirometrie con manovra corretta, n=332 (10.3%) sono state classificate come "patologiche". La **validità interna della diagnosi** di ostruzione o restrizione è stata verificata tramite confronto nelle distribuzioni dei parametri FEV1, FVC e indice di Tiffeneau tra i «normali» e i «patologici». Il risultati hanno evidenziato differenze statisticamente significative per questi parametri; al contrario, gli indicatori di durata del test come la FET100 non differivano tra le due popolazioni. Marcate appaiono anche le differenziazioni tra restrizioni (n=220; 6.8%) ed ostruzioni (n=92; 2.9%). Il gruppo di spirometrie con diagnosi mista ostruzione/restrizione è numericamente esiguo (n=20; 0.7%) e caratterizzato da forte variabilità nell'indice di Tiffeneau; potrebbe essere indicata in sede di analisi un suo accorpamento in uno degli altri due gruppi patologici.

Per quanto riguarda la verifica di **validità esterna**, nel gruppo di soggetti con riscontro di spirometria normale la differenza tra osservato e predetto per FEV1 e FVC tende ad essere positiva, e ad aumentare all'aumentare di tali parametri, sia negli uomini che nelle donne. Ricordiamo che la capacità polmonare predetta si basa su campioni di popolazione Europee [3]. Viceversa, nelle spirometrie patologiche la differenza osservato-predetto tende ad essere negativa, sia negli uomini che nelle donne, senza particolari andamenti all'aumentare della FEV1 o FVC.

Successivamente all'equazioni di riferimento ERS, il progetto *Global Lung Initiative* [4] ha pubblicato delle equazioni di riferimento per FEV1 e FVC per gruppo etnico ed età. L'analisi della differenza tra valori osservati e predetti con queste equazioni sembra avere i seguenti vantaggi:

- nelle spirometrie "patologiche", la differenza media è negativa, e con valori assoluti maggiori rispetto alla differenza osservati-predetti con le equazioni ERS93;
- nelle spirometrie "normali", la differenza media è più vicina allo zero in valore assoluto, rispetto alla differenza osservati-predetti con le equazioni ERS93. La deviazione standard delle differenze è anche inferiore rispetto a quanto osservato con le equazioni ERS1993.

Pertanto, per le analisi in cui è necessario modellare la differenza tra valore osservato e valore predetto, l'utilizzo dell'equazioni GLI [4] in luogo di quella ERS93 [3] costituisce scelta preferenziale.

6. Bibliografia

1. American Thoracic Society. Lung function Testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202–18.
2. M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 1995;26(2):319-338
3. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. 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 Suppl.* 1993 Mar;16:5-40. PMID: 8499054.
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J and the ERS Global Lung Function Initiative ERS TASK FORCE REPORT. 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

7. Tabelle e Figure

Tabella 1: Analisi completezza spirometria

	TOTALE	UOMINI	DONNE
Totale partecipanti studio ROCAV	3777	2404	1373
<i>Numero di partecipanti per cui non è stato eseguito l'esame</i>	265	169	99
Numero di partecipanti con spirometria eseguita	3512 (93.0%)	2235 (93.0%)	1277 (93.0%)
Numero di partecipanti con spirometria eseguita correttamente e valutabile	3211 (91.4%)	2124 (95.0%)	1087 (85.1%)

Tabella 2: Profilo socio-demografico e periodo di reclutamento per i partecipanti allo studio ROCAV con e senza esame spirometrico.

Variable	Spirometria eseguita	Spirometria non eseguita
N	3512	265
Età, anni [^]	65.5 (6.7)	65.6 (6.5)
Uomini, n (%)	2235 (63.6)	169 (63.8)
Educazione		
<i>Università, n (%)</i>	607 (17.3)	43 (16.6)
<i>Licenza media superiore, n (%)</i>	1220 (34.7)	97 (37.5)
<i>Licenza media inferiore, n (%)</i>	976 (27.8)	50 (19.3)
<i>Licenza elementare o meno, n (%)</i>	697 (19.9)	72 (27.5)
<i>Dato non disponibile, n (%)</i>	12 (0.3)	3 (1.1)
Semestre di arruolamento nello studio		
Luglio-Dicembre 2013, n (%)	309 (8.8)	32 (12.1)
Gennaio-Giugno 2014, n (%)	365 (10.4)	125 (47.2)
Luglio-Dicembre 2014, n (%)	727 (20.7)	41 (15.5)
Gennaio-Giugno 2015, n (%)	725 (20.6)	28 (10.6)
Luglio-Dicembre 2015, n (%)	678 (19.3)	22 (8.3)
Gennaio-Giugno 2016, n (%)	708 (20.1)	17 (6.4)

[^]: media (deviazione standard)

Tabella 3: Modifiche ai dati nella fase di *data checking*, per i 3512 test di spirometria dello studio ROCAV

Operazione sui dati	N (%)
Nessuna modifica	3415 (97.2%)
Modifica correttezza della curva/validità manovra	6 (0.2%)
Compilazione campo diagnosi lasciato vuoto	5 (0.1%)
Modifica della diagnosi o della gravità della diagnosi	35 (1.0%)
Errore di linkage tra serial paziente e ID spirometria	2 (0.06%)
Discrepanza età/sexo spirometria, senza variazione nella diagnosi	49 (1.4%)

Tabella 4: Analisi validità della spirometria

Qualità curva parametri respiratori					
Demografiche	Manovra corretta (N=3090)	Manovra ai limiti, spirometria valutabile (N=121)	Manovra non correttamente eseguita e non valutabile (N=301)	p.val ^a	p.val ^b
Età, anni	65.1 (6.7)	67.7 (5.9)	68.9 (5.2)	<0.001	0.064
Uomini, n (%)	2059 (66.6)	65 (53.7)	111 (36.9)	<0.001	0.002
Donne, n (%)	1031 (33.4)	56 (46.3)	190 (63.1)		
Body Mass Index	27.0 (4.4)	26.6 (4.5)	27.1 (5.2)	0.943	0.345
Educazione					
<i>Università, n (%)</i>	556 (18.0)	14 (11.6)	37 (12.4)	<0.001	0.017
<i>Licenza media superiore, n (%)</i>	1111 (36.1)	43 (35.5)	66 (22.1)		
<i>Licenza media inferiore, n (%)</i>	883 (28.7)	28 (23.1)	65 (21.8)		
<i>Licenza elementare o meno, n (%)</i>	531 (17.2)	36 (29.8)	130 (43.6)		
Abitudine al fumo					
<i>Fumatore corrente, n (%)</i>	488 (15.8)	16 (13.2)	49 (16.3)	<0.001	0.243
<i>Ex-fumatore, n (%)</i>	1062 (34.4)	36 (29.8)	62 (20.6)		
<i>Fumatore di pipa/sigari, n (%)</i>	43 (1.4)	2 (1.7)	5 (1.7)		
<i>Mai fumatore, n (%)</i>	1497 (48.4)	67 (55.4)	185 (61.5)		
Parametri respiratori					
FVC, l	3.5 (1.0)	3.1 (1.0)	2.6 (0.9)	<0.001	<0.001
PEF, l/sec	7.3 (2.2)	5.6 (2.0)	3.9 (1.7)	<0.001	<0.001
FET100, l/sec	5.0 (1.1)	4.3 (1.3)	3.9 (1.7)	<0.001	0.016
<3.5	322 (10.4)	27 (22.3)	106 (35.2)		
[3.5-4.5[612 (19.8)	31 (25.6)	64 (21.3)		
[4.5-5.5[808 (26.1)	35 (28.9)	73 (24.3)		
[5.5+	1348 (43.6)	28 (23.1)	58 (19.3)		

a. Score 2 vs Score 0

b. Score 1 vs Score 0

^: test t o chi-square per variabili continue o categoriche, rispettivamente

Tabella 5: Principali statistiche descrittive relative ai parametri di spirometria, per i test con diagnosi normale vs. patologica. Spirometrie correttamente eseguite o ai limiti di norma (n=3211).

Parametro (unità di misura)	Spirometria normale (N=2879)							Spirometria patologica (N=332)						
	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
BestFVC (l)	3.61	0.94	1.33	2.86	3.60	4.28	6.86	2.77	0.88	0.94	2.16	2.72	3.26	7.81
FVC (l)	3.58	0.94	1.33	2.83	3.57	4.26	6.70	2.71	0.88	0.84	2.10	2.67	3.13	7.81
FEV1 (l)	2.88	0.74	1.20	2.30	2.86	3.42	5.18	1.98	0.59	0.57	1.52	1.98	2.35	4.65
FEV1/FVC	80.82	5.32	63.30	77.40	81.10	84.50	100.00	74.00	10.01	38.60	66.38	74.60	82.00	98.20
FET100 (sec)	4.95	1.14	1.00	4.20	5.20	5.90	11.40	4.99	1.19	1.10	4.20	5.20	5.90	8.90
FEF2575 (l/sec)	2.93	0.99	0.52	2.18	2.81	3.55	7.41	1.68	0.81	0.33	1.10	1.54	2.06	4.97
MEF25 (l/sec)	1.22	0.48	0.12	0.87	1.13	1.47	4.03	0.73	0.37	0.20	0.46	0.66	0.87	2.62
MEF50 (l/sec)	3.78	1.30	1.07	2.82	3.63	4.62	9.06	2.14	1.07	0.36	1.40	1.96	2.61	6.76
MEF75 (l/sec)	6.43	1.91	1.08	4.98	6.26	7.75	14.15	4.18	1.78	0.65	2.99	3.96	5.24	9.36
PEF (l/sec)	7.37	2.21	1.63	5.61	7.22	8.95	15.47	5.66	1.89	1.24	4.28	5.72	6.80	11.91

In Tabella: SD = Deviazione Standard, Q1 = 25° percentile, Q3=75° percentile, Min = valore minimo, Max = valore massimo

Tabella 6: Principali statistiche descrittive relative ai parametri di spirometria, per i test con diagnosi di ostruzione, restrizione, e di tipo misto ostruzione-restrizione.

Ostruzione (N=92)							
	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
BestFVC (l)	3.21	1.13	1.52	2.34	3.11	3.76	7.81
FVC (l)	3.15	1.13	1.49	2.24	3.05	3.76	7.81
FEV1 (l)	2.02	0.63	0.74	1.49	2.00	2.39	3.50
FEV1/FVC	65.24	7.32	38.60	61.45	64.30	68.98	83.90
FET100 (sec)	5.62	0.97	3.10	4.98	5.80	6.10	8.90
FEF2575 (l/sec)	1.27	0.47	0.34	0.90	1.21	1.54	2.56
MEF25 (l/sec)	0.60	0.28	0.20	0.42	0.55	0.72	2.00
MEF50 (l/sec)	1.55	0.55	0.42	1.12	1.48	1.89	3.44
MEF75 (l/sec)	3.27	1.16	0.82	2.44	3.28	3.96	6.73
PEF (l/sec)	5.33	1.74	1.24	4.23	5.40	6.55	9.66
Restrizione (N=220)							
	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
BestFVC (l)	2.61	0.69	0.94	2.13	2.64	3.07	5.86
FVC (l)	2.55	0.68	0.84	2.09	2.59	3.02	5.84
FEV1 (l)	2.00	0.55	0.57	1.63	2.02	2.34	4.65
FEV1/FVC	78.55	7.48	58.30	73.18	79.15	84.10	98.20
FET100 (sec)	4.74	1.20	1.10	3.90	4.90	5.80	6.80
FEF2575 (l/sec)	1.90	0.83	0.38	1.32	1.74	2.33	4.97
MEF25 (l/sec)	0.81	0.38	0.21	0.56	0.73	0.98	2.62
MEF50 (l/sec)	2.45	1.10	0.51	1.62	2.26	3.11	6.76
MEF75 (l/sec)	4.70	1.77	1.00	3.41	4.46	5.85	9.36
PEF (l/sec)	5.88	1.88	1.74	4.45	5.98	6.93	11.91
Mista (N=20)							
	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
BestFVC (l)	2.53	0.86	1.47	1.95	2.34	2.93	4.55
FVC (l)	2.48	0.85	1.47	1.91	2.34	2.67	4.55
FEV1 (l)	1.63	0.75	0.77	1.17	1.44	2.00	3.76
FEV1/FVC	64.24	11.45	41.00	58.83	62.15	72.38	89.40
FET100 (sec)	4.87	0.91	2.90	4.45	4.75	5.75	6.10
FEF2575 (l/sec)	1.13	0.88	0.33	0.55	0.84	1.44	3.85
MEF25 (l/sec)	0.54	0.40	0.20	0.32	0.41	0.58	1.68
MEF50 (l/sec)	1.41	1.11	0.36	0.64	1.06	1.79	4.80
MEF75 (l/sec)	2.74	1.86	0.65	1.32	1.90	3.93	7.55
PEF (l/sec)	4.78	2.33	2.12	3.19	4.24	5.79	10.91

Tabella 7: Differenza media tra FEV1 e FVC osservati e predetti, utilizzando due diverse equazioni per la stima dei valori predetti, per uomini e donne e per esito della spirometria.

Esito spirometria	Sesso	Par	N	Δ osservato-predetto, ERS 1993 [3]					Δ osservato-predetto, GLI [5]				
				Media	SD	SE	Z	p-val	Media	SD	SE	Z	p-value
Normale	U	FEV1	1882	0.213	0.422	0.010	21.9	<.0001	0.038	0.420	0.010	-3.9	<.0001
		FVC		0.288	0.520	0.012	24.0	<.0001	-0.106	0.517	0.012	-8.9	<.0001
	D	FEV1	997	0.224	0.311	0.010	22.7	<.0001	0.024	0.296	0.009	2.6	<.0001
		FVC		0.315	0.367	0.012	27.1	<.0001	-0.079	0.360	0.011	-6.9	<.0001
Patologica	U	FEV1	241	-0.759	0.382	0.025	-30.8	<.0001	-0.898	0.396	0.026	-35.2	<.0001
		FVC		-0.671	0.568	0.037	-18.3	<.0001	-1.014	0.564	0.036	-27.9	<.0001
	D	FEV1	90	-0.527	0.210	0.022	-23.8	<.0001	-0.689	0.237	0.025	-27.6	<.0001
		FVC		-0.463	0.365	0.038	-12.0	<.0001	-0.810	0.371	0.039	-20.7	<.0001

Tabella 8: Confronto tra diagnosi spirometria e anamnesi positiva per asma e per bronchite cronica riportata dai partecipanti allo studio ROCAV durante la visita di follow-up.

Anamnesi di asma	Normale	Ostruzione	Restrizione	Mista
No	2815 (90.2)	81 (2.6)	209 (6.7)	17 (0.5)
Si, documentato	41 (69.5)	7 (11.9)	9 (15.3)	2 (3.4)
Si, non documentato	23 (76.7)	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (3.3)
Anamnesi di bronchite cronica				
No	2835 (90.7)	79 (2.5)	197 (6.3)	15 (0.5)
Si, documentato	30 (48.4)	11 (17.7)	16 (25.8)	5 (8.1)
Si, non documentato	14 (60.9)	2 (8.7)	7 (30.4)	0 (0)

I numeri tra parentesi sono frequenze relative (%) di riga

Figura 1: Grafico di Bland-Altman per il confronto tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti [3] nel gruppo di soggetti con manovra non correttamente eseguita (n=304).

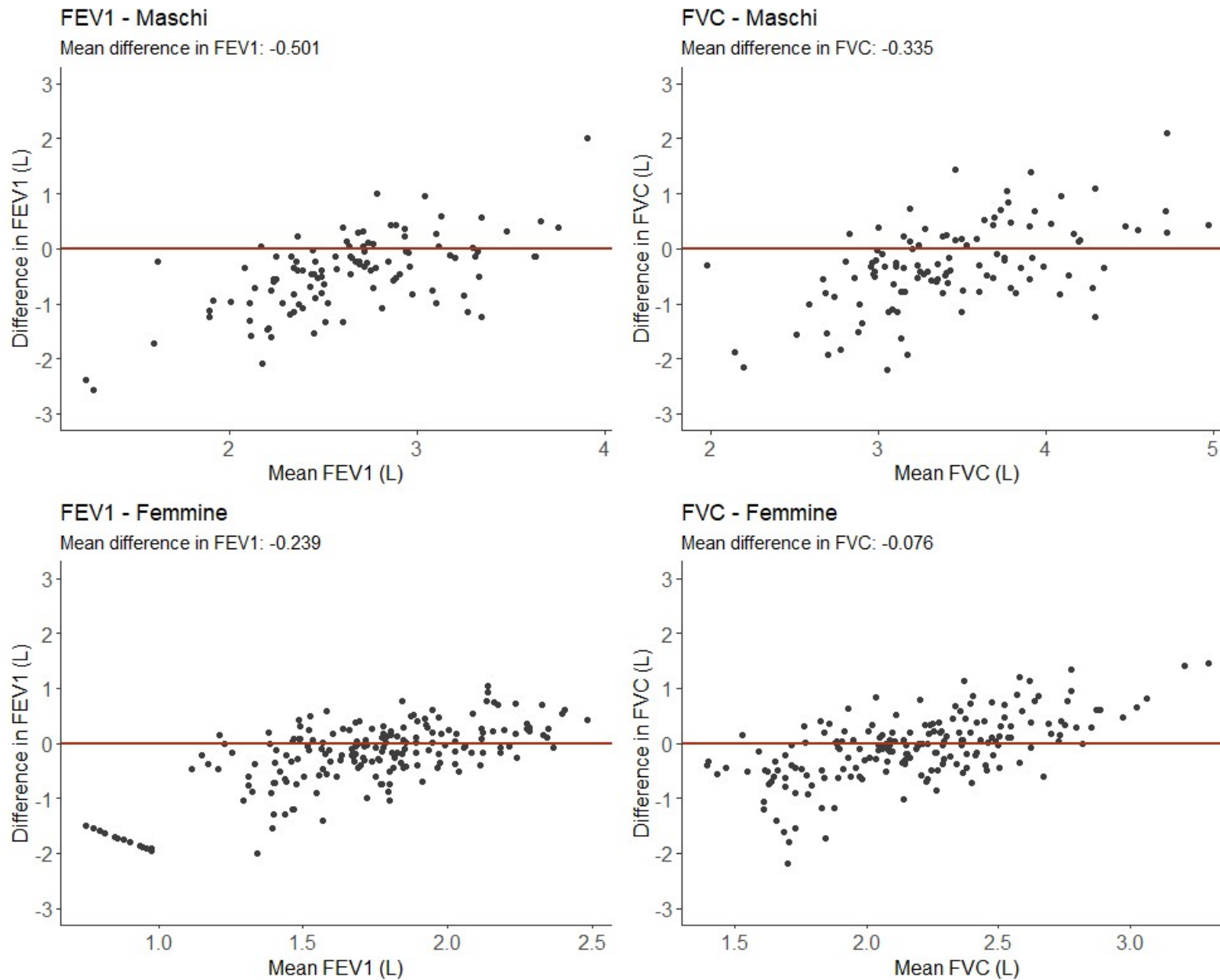


Figura 2: Distribuzioni univariate e matrice di correlazione per i parametri di spirometria, per i test con manovra correttamente eseguita o ai limiti di norma (n=3211).

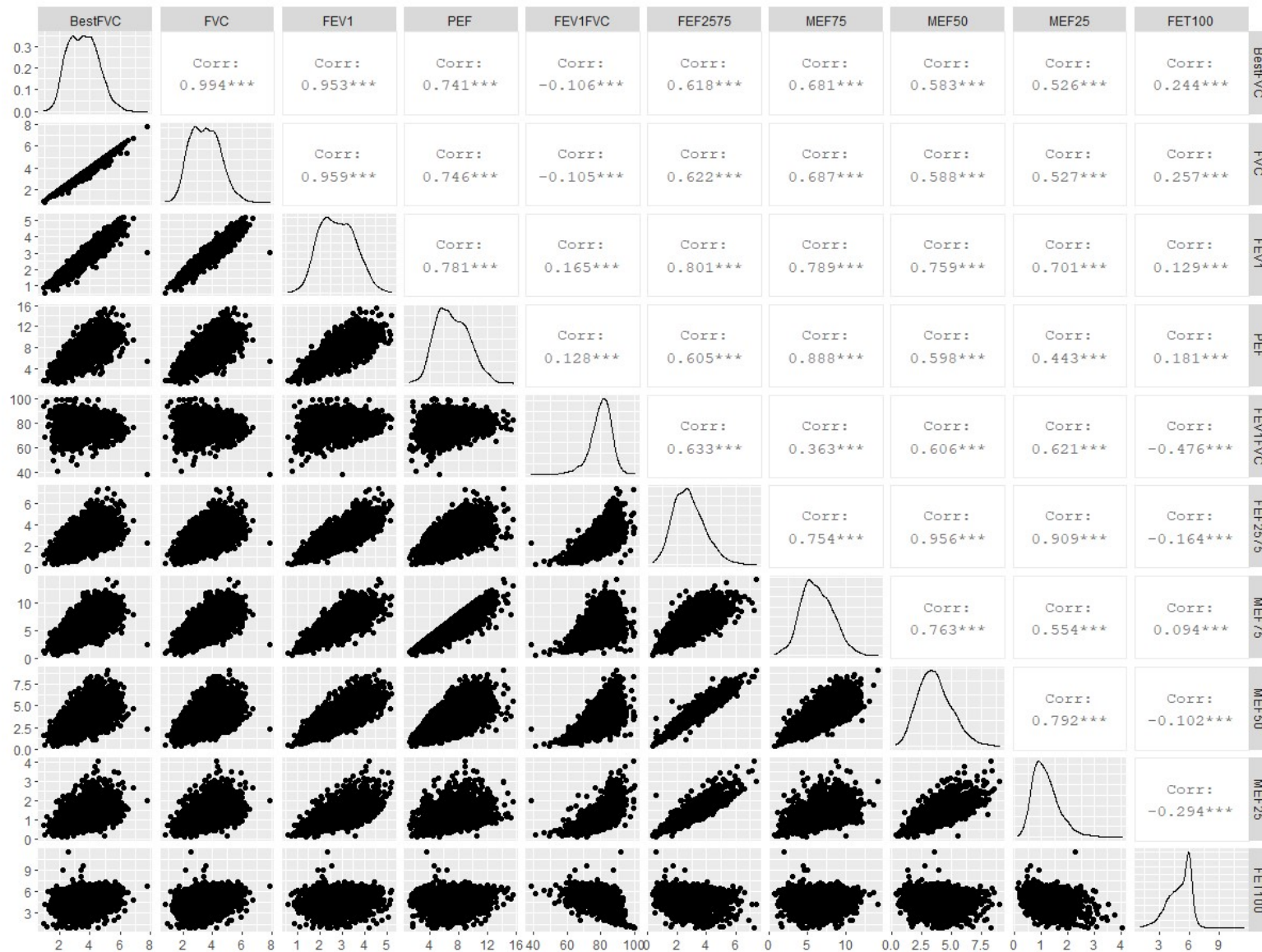


Figura 3: Grafico di Bland-Altman per il confronto tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti equazione ERS1993 [3] negli uomini con diagnosi di spirometria normale (a sinistra) e patologica (a destra).

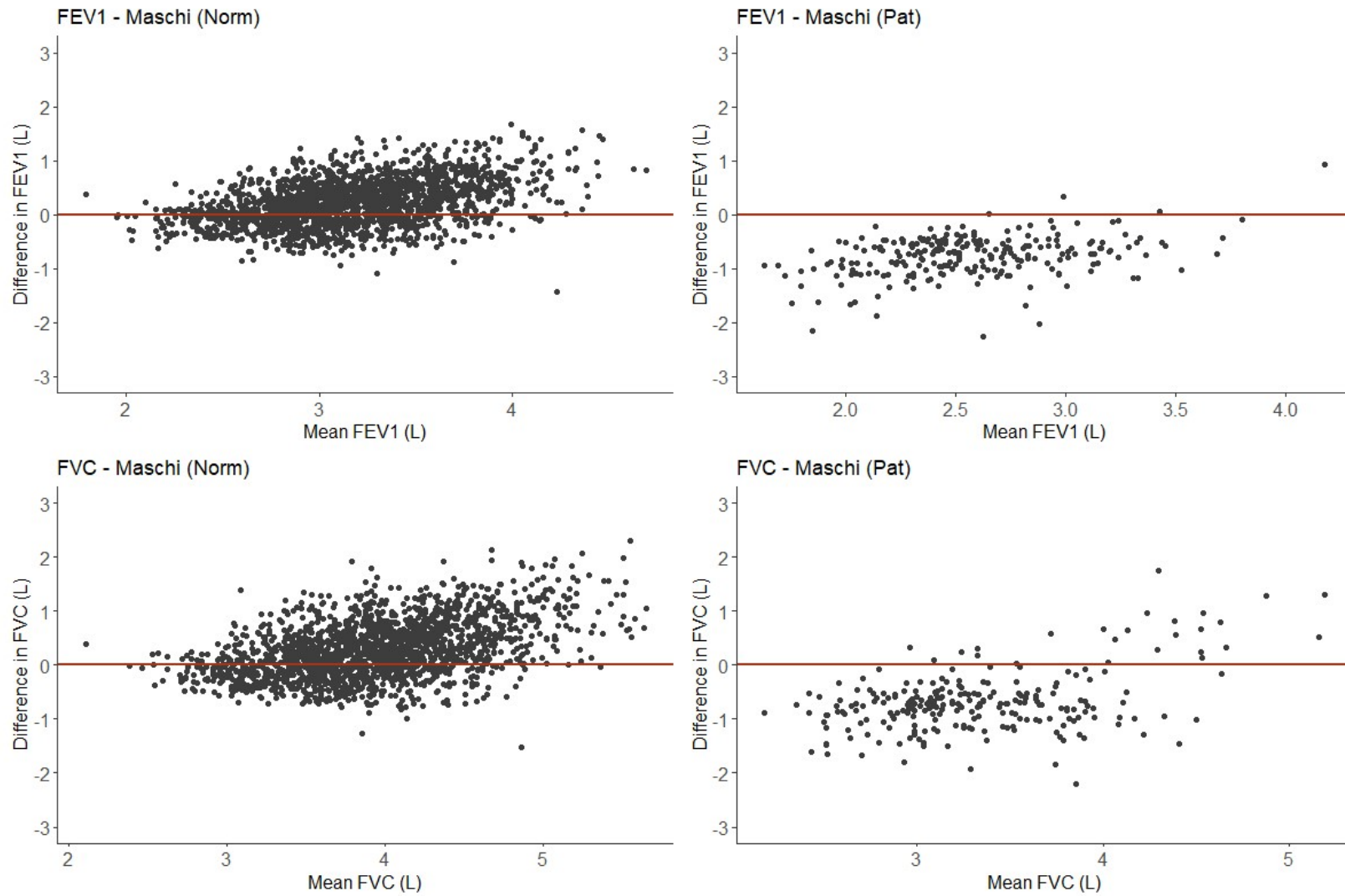


Figura 4: Grafico di Bland-Altman per il confronto tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti equazione ERS1993 [3] nelle donne con diagnosi di spirometria normale (a sinistra) e patologica (a destra).

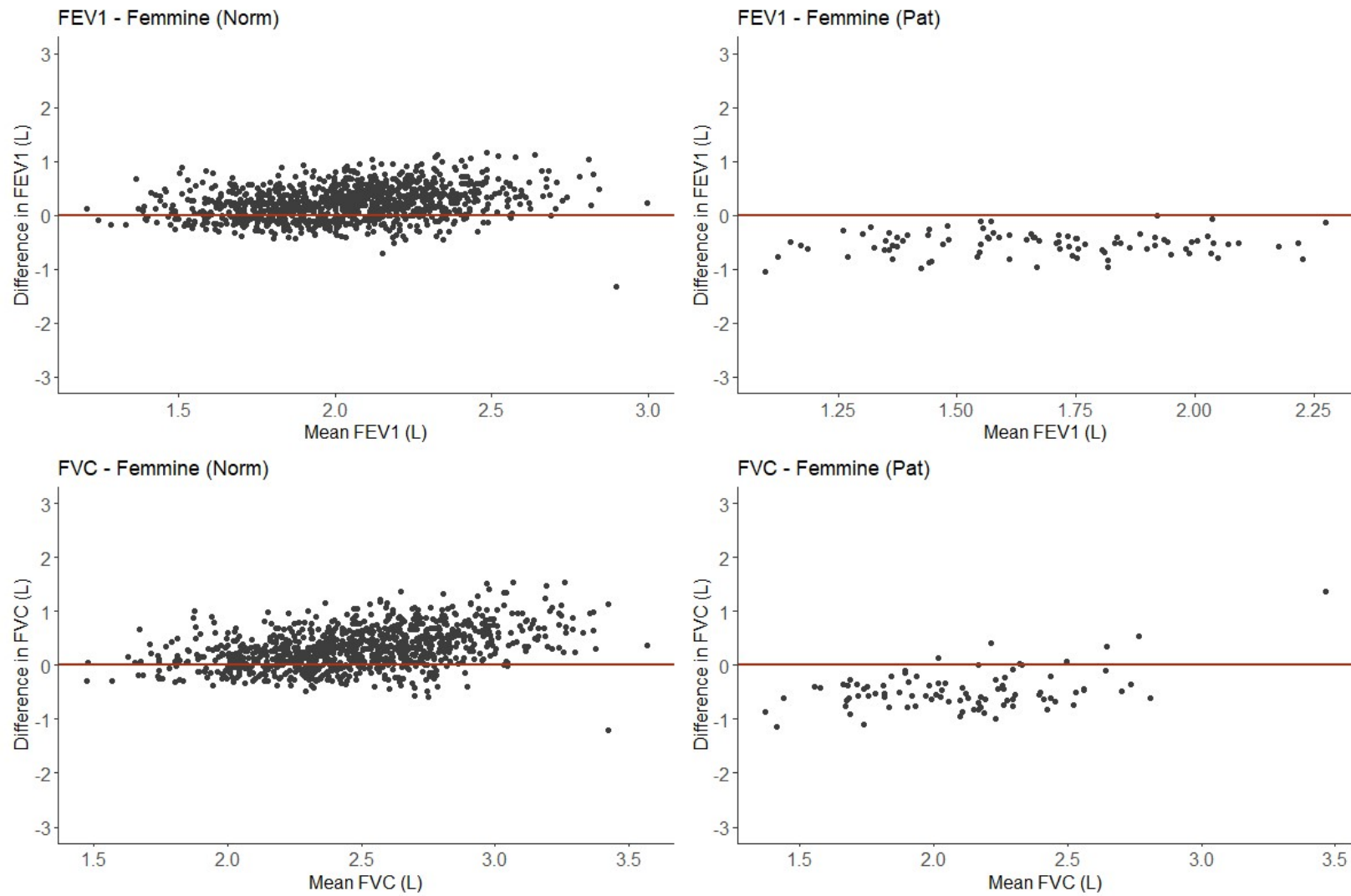


Figura 5: Grafico di Bland-Altman per il confronto tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti equazione GLI-2012 [4] negli uomini con diagnosi di spirometria normale (a sinistra) e patologica (a destra).

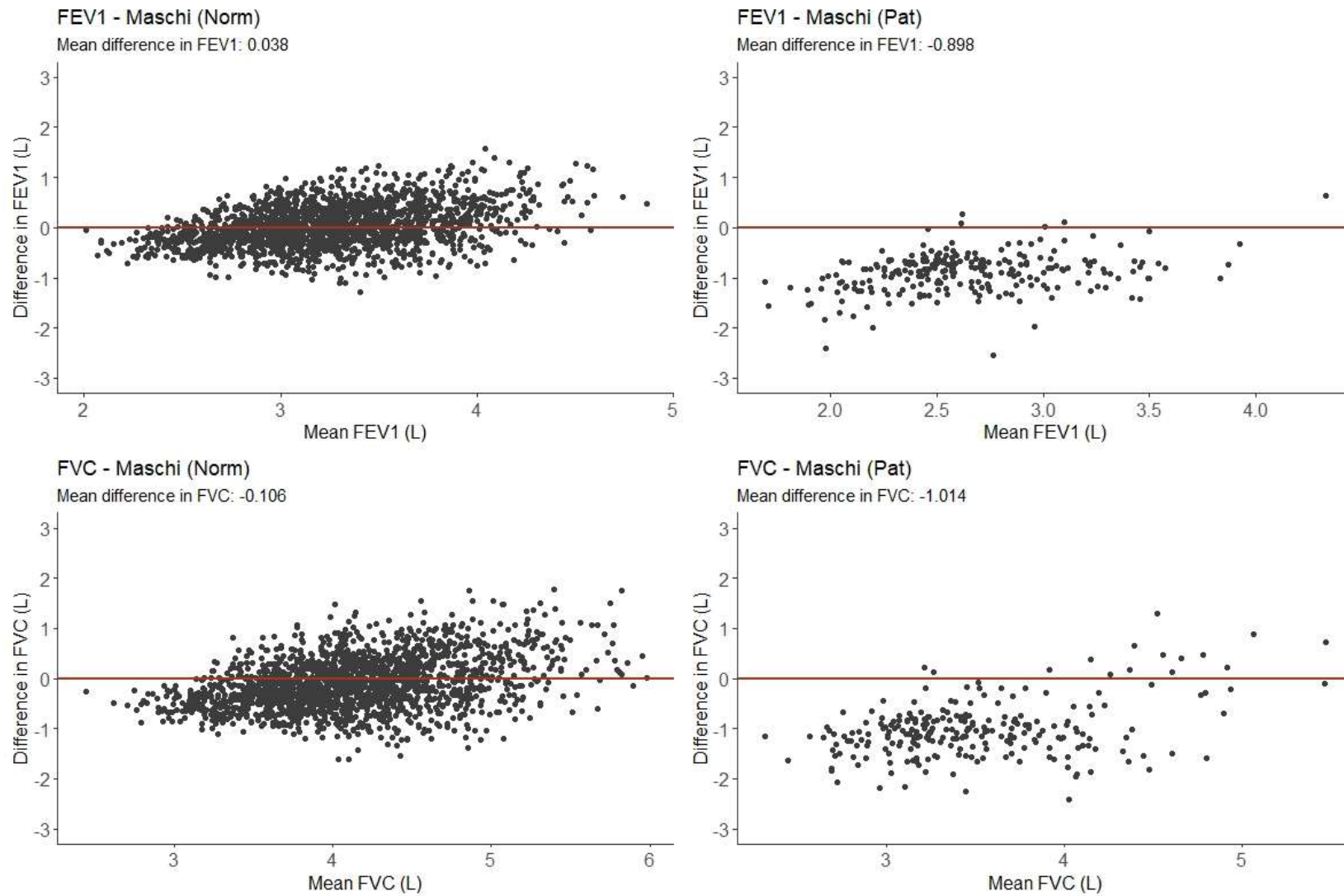


Figura 6: Grafico di Bland-Altman per il confronto tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti equazione GLI-2012 [4] nelle donne con diagnosi di spirometria normale (a sinistra) e patologica (a destra).

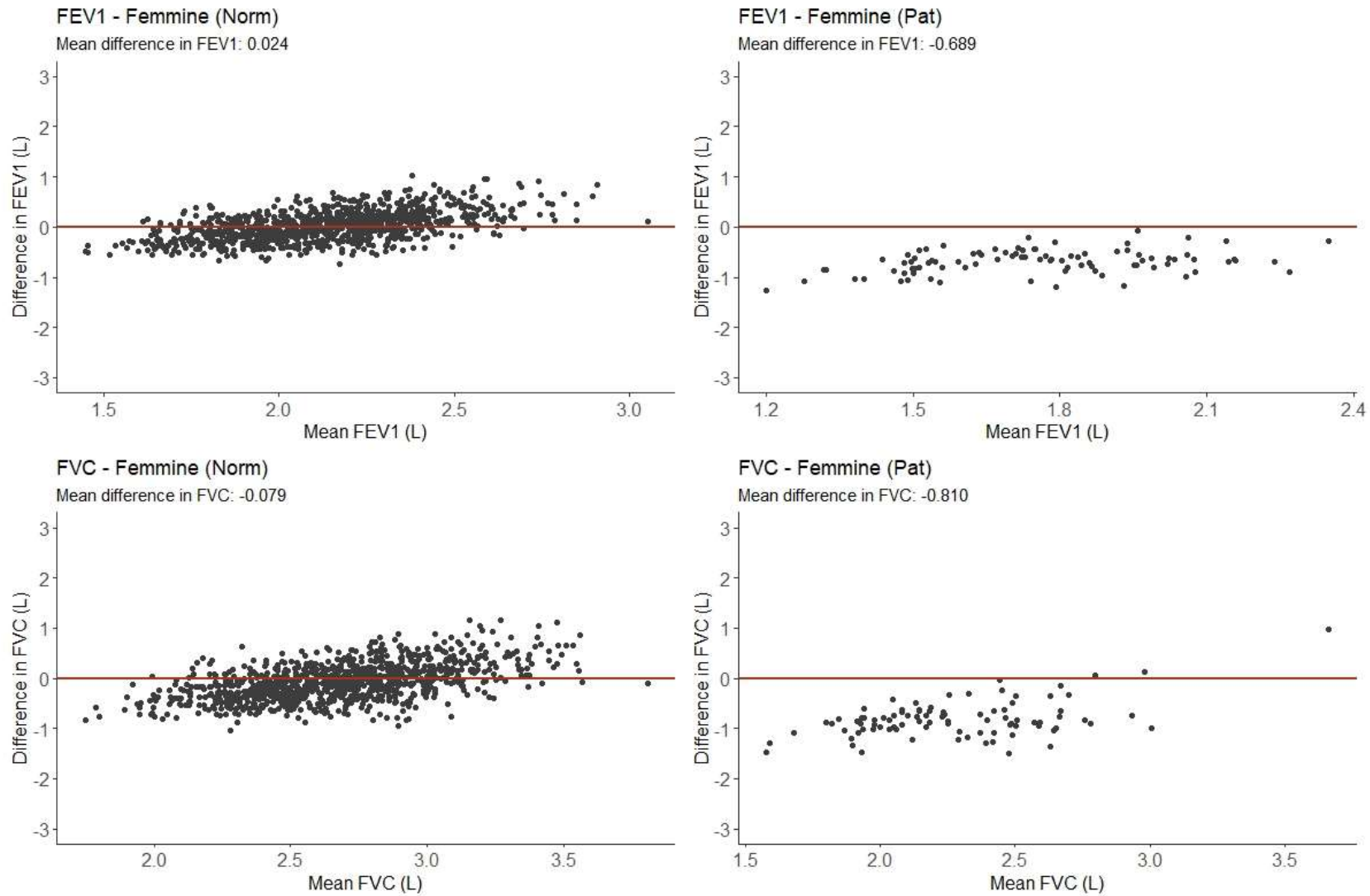


Figura 7: Distribuzione di frequenza e media degli *z-score* differenza tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti equazione GLI-2012 [4], per presenza e assenza di asma alla visita basale (diagnosi auto-riportata e/o documentata).

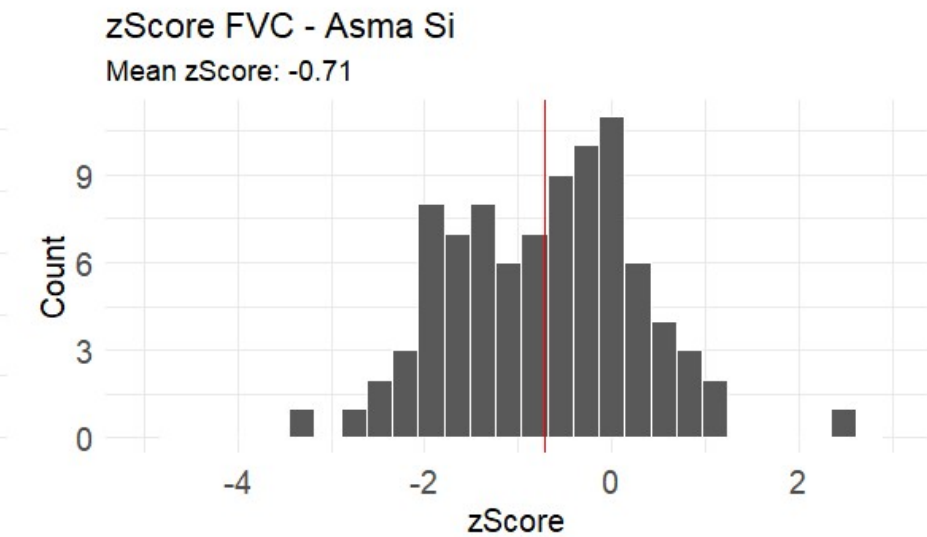
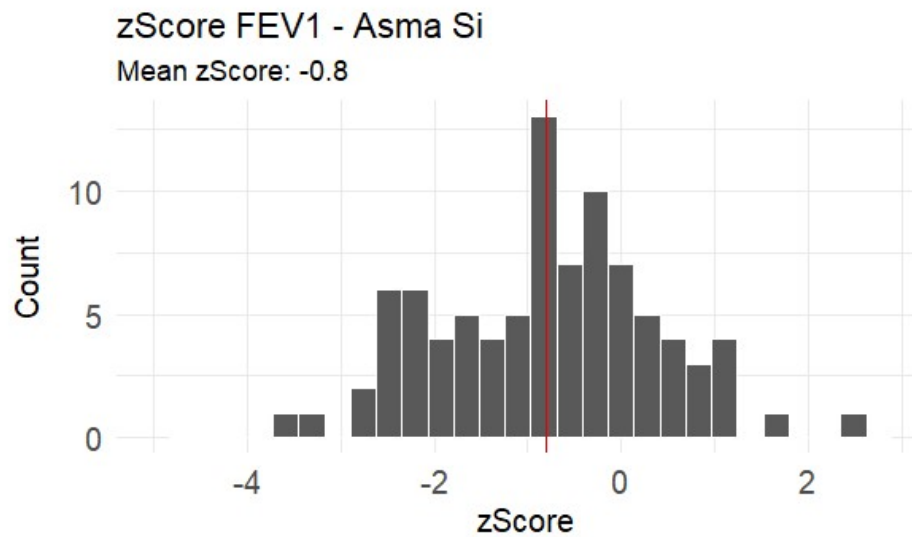
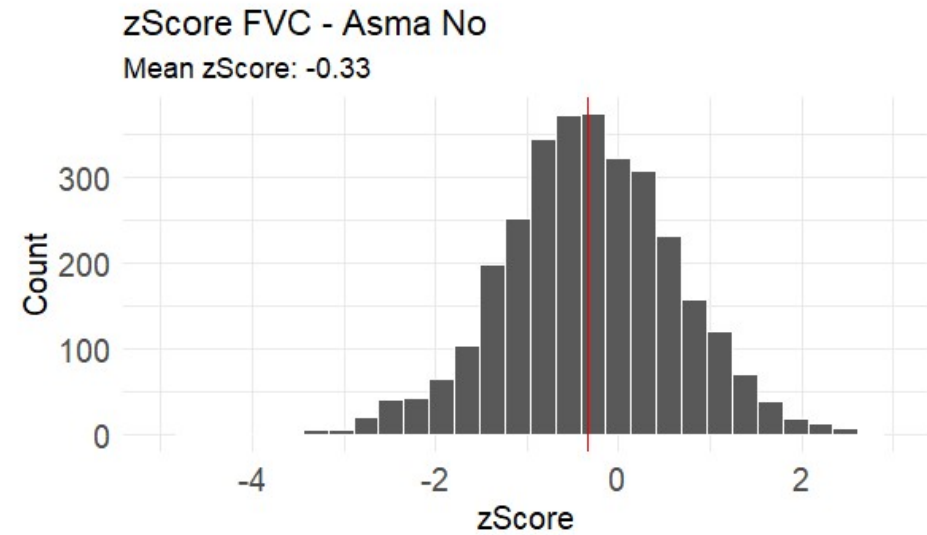
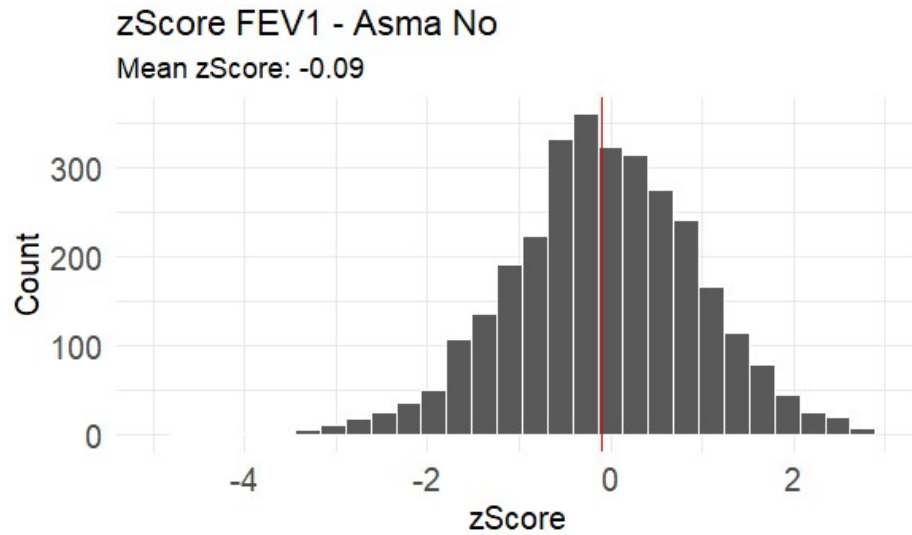


Figura 8: Distribuzione di frequenza e media degli *z-score* differenza tra FEV1 e FVC osservati vs. predetti equazione GLI-2012 [4], per presenza e assenza di bronchite cronica alla visita basale (diagnosi auto-riportata e/o documentata).

