

La valutazione della spirometria nei fumatori senza broncopneumopatia cronica ostruttiva

The evaluation of spirometry in smokers without chronic obstructive pulmonary disease



Rosastella Principe¹ (foto)
Maria Sofia Cattaruzza²

Riassunto

La spirometria è ancora sottoutilizzata per la diagnostica della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e i fumatori rappresentano una categoria a rischio da controllare nel tempo. I Centri Antifumo a conduzione pneumologica hanno per la maggior parte la possibilità di effettuare la spirometria e quindi sono una risorsa per individuare precocemente i fumatori che potranno sviluppare la BPCO. Lo studio si propone di valutare se in una popolazione di pazienti fumatori dopo la cessazione dal fumo vi siano modificazioni nei parametri della spirometria utili da monitorizzare, per la prevenzione della BPCO e/o nell'incentivare/sostenere il soggetto alla motivazione di non fumare.

Summary

Spirometry is still underutilized for the diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and smokers are a risk category to be monitored over time. Most of the pneumological anti-smoking centers have the possibility of spirometry and therefore are a resource for early diagnosis of smokers who can develop COPD. The study aims to assess whether in a population of smokers after smoking cessation there are changes in the spirometry parameters useful to monitor, for the prevention of COPD and/or to incentive/support the subject to the motivation not to smoke.

Introduzione

In Italia i fumatori sono circa 12,2 milioni (23,3%) di cui il 27,7% uomini e il 19,2% donne, dati sostanzialmente invariati rispetto al 2008¹.

Nel 2015 sono diminuiti i tentativi di smettere da parte dei fumatori rispetto agli anni precedenti e l'81,6% prova a smettere senza nessun tipo di supporto farmacologico e comportamentale.

Nel 2015 sono diminuiti i tentativi di smettere da parte dei fumatori rispetto agli anni precedenti e purtroppo l'81,6% prova a smettere senza nessun tipo di supporto farmacologico e comportamentale². Il trattamento della dipendenza da tabacco dovrebbe essere proposto da tutti i medici ai pazienti fumatori, con approccio diverso nei diversi contesti sanitari in cui si opera. Gli pneumologi sono particolarmente attenti perché il fumo di tabacco è il princi-

pale fattore di rischio per la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che coinvolge il 20-40% dei fumatori³. La prevalenza delle malattie respiratorie croniche non solo è elevata, ma è addirittura in aumento⁴. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che in molti Paesi ad alto reddito fino al 73% dei decessi per BPCO è legato al tabagismo⁵; tale dato obbliga gli pneumologi ad intervenire nella prevenzione della BPCO, soprattutto nei soggetti a rischio, in fase molto precoce, prima della comparsa dei sintomi.

La BPCO è tra le malattie respiratorie che può essere prevenuta con ampio anticipo, poiché si presenta in età non giovanile e si conoscono sia la causa principale che i danni fisiopatologici iniziali.

Infatti, la BPCO è tra le malattie respiratorie che può essere prevenuta con ampio anticipo, poiché si presenta in età non giovanile e si conoscono sia la causa principa-

¹ Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini Roma; ² Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Parole chiave

BPCO • Fumo • Spirometria

Key words

COPD • Smoke • Spirometry

Ricevuto il 13-2-2019.

Accettato il 5-6-2019.



Rosastella Principe
Azienda Ospedaliera
S. Camillo-Forlanini
circonvallazione Gianicolense, 87
00152 Roma
rprincipe@scamilloforlanini.rm.it

le, il fumo di tabacco, che i danni fisiopatologici iniziali delle piccole vie respiratorie. La spirometria è l'esame principe per la diagnosi di BPCO e risulta disponibile nel 58% dei Centri Antifumo (CAF) pneumologici italiani ⁶.

Le direttive GOLD del 2017 raccomandano di prescrivere una spirometria in un individuo maggiore di 40 anni se presenti indicatori quali sintomi respiratori e/o con la presenza dei soli fattori di rischio.

Per ridurre la sottodiagnosi di BPCO è utile seguire le direttive GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) del 2017 ³ che raccomandano di prescrivere una spirometria in un individuo maggiore di 40 anni se presenti indicatori quali sintomi respiratori e/o con la presenza dei soli fattori di rischio, a differenza delle precedenti GOLD per la BPCO del 2011 ^{7,8} che ritenevano i sintomi indispensabili per eseguire la spirometria in un fumatore. Il conseguente ritardo diagnostico della BPCO è di 5-15 anni anche dai primi sintomi ⁹ e interessa prevalentemente soggetti in fase iniziale di patologia, invece spesso la diagnosi di BPCO viene fatta in pazienti sintomatici con forme avanzate o addirittura in occasione di un ricovero ospedaliero. Inoltre, solo il 30% dei pazienti con diagnosi di BPCO ha eseguito una spirometria ¹⁰.

L'obiettivo di questo studio è di valutare l'utilità della spirometria nel fumatore in fase precoce.

L'obiettivo di questo studio è di valutare l'utilità della spirometria nel fumatore in fase precoce; in particolare, sono stati ricercati i parametri spirometrici migliorabili dopo la cessazione dal fumo prima che si manifesti la BPCO, perché le alterazioni anatomopatologiche delle piccole vie respiratorie iniziano per molti fumatori prima dello sviluppo della BPCO ^{11,12}.

Materiale e metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo sui fumatori seguiti dal CAF dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini di Roma nell'anno 2015. I criteri d'inclusione sono stati: età fra i 20-60 anni, *Body Mass Index* (BMI) nella norma, non asmatici, né cardiopatici, senza anamnesi professionale per BPCO, radiografia del torace negativa per malattie respiratorie nei sei mesi precedenti lo studio, spirometria globale con risposta "...nei limiti della norma" eseguita prima della cessazione dal fumo ed esclusivamente presso il Servizio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale S. Camillo-Forlanini, come pure le successive spirometrie di controllo degli stessi fumatori. In particolare è stato utilizzato lo spirometro *Cosmed*, modello *Quark PFT*,

con programma PFT4 e con manovre di espirazione forzata analizzate secondo le raccomandazioni ATS/ERS ¹³. Le spirometrie dovevano essere fatte sempre con pre- e post-broncodilatatore ed essere complete di valutazione della Capacità di Diffusione del Monossido di Carbonio ($D_{L_{CO}}$). Inoltre i seguenti valori spirometrici dovevano essere tutti nella norma: rapporto tra Volume Espiratorio Forzato in un secondo (*Forced Expiratory Volume in one second*, FEV_1) e Capacità Vitale Forzata (*Forced Vital Capacity*, FVC) (FEV_1/FVC) post-broncodilatatore (salbutamolo 4x100 µg) maggiore di 0,7 ¹⁴; il rapporto tra FEV_1 e Capacità Vitale (*Vital Capacity*, CV) (FEV_1/CV) al di sopra del limite inferiore di normalità come pure la Capacità Polmonare Totale (*Total Lung Capacity*, TLC).

A tutti i 54 fumatori, così selezionati, è stata praticata la terapia cognitiva-comportamentale dalla psicologa del CAF fin dal primo incontro e la terapia farmacologica per la dipendenza da nicotina, dal medico pneumologo. Dei 54 fumatori, 13 sono stati persi al *follow-up* durato un anno. I 41 fumatori che sono arrivati alla data di cessazione dal fumo hanno usato una delle seguenti terapie: 24 la vareniclina (per 12 settimane), 10 la citisina (per 40 giorni), 3 il cerotto transdermico a base di nicotina (TTS) (a scalare per 12 settimane), 4 il bupropione (per 9 settimane).

È stata fatta quindi una valutazione pre/post cessazione dal fumo solo dei dati spirometrici, che come sappiamo dalla letteratura ¹⁵ esprimono l'ostruzione precoce delle piccole vie respiratorie, per individuare i fumatori a possibile rischio di BPCO.

I pazienti dopo un anno sono stati divisi in due gruppi in base ai risultati della cessazione dal fumo nel CAF; nel gruppo degli "ex fumatori" sono stati inclusi coloro che avevano smesso di fumare, mentre nel gruppo dei "fumatori" coloro che avevano continuato. È stata ripetuta la spirometria nello stesso servizio di Fisiopatologia Respiratoria ad un anno dalla cessazione dal fumo, questa confermata attraverso la misurazione del monossido di carbonio (CO) espirato, al 3°, 6° e 12° mese agli ex fumatori come pure ai pazienti che hanno continuato a fumare. A tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati valutati al primo accesso nel CAF: la sintomatologia respiratoria riferita, l'esame obiettivo del torace e il numero di sigarette fumate (*pack year* = numero di sigarette fumate x anni di fumo/20). Nessuno era sottoposto a terapia con broncodilatatori durante lo studio.

L'analisi descrittiva dei dati è stata eseguita in base al sesso e alla suddivisione nei due gruppi "ex-fumatori" e "fumatori". Medie e percentuali sono state calcolate in relazione al tipo di variabile studiata. La significatività statistica, definita usando $p < 0,05$, è stata valutata usando il test di *Mann-Whitney* per i confronti tra campioni indipendenti e il test di *Wilcoxon* per dati appaiati quando sono stati valutati i parametri spirometrici misurati sullo stesso paziente all'arruolamento nello studio (t0) e dopo un 1 anno (t1).

Risultati

Il gruppo iniziale, selezionato secondo i criteri d'inclusione, è risultato composto da 54 pazienti, 23 maschi e 31 femmine rispettivamente con un'età media di 47,9 e 46,0 anni e con un *pack-year* medio di 36,3 e 29,4 (Tabella I).

Il 73,9% dei maschi e 61,3% delle femmine presentavano un VR aumentato rispetto al predetto, mentre percentuali simili si riscontravano per la DL_{CO} . Le pazienti hanno riportato maggiori sintomi riferiti (tosse, espettorazione, dispnea da sforzo) ed esame obiettivo positivo (ronchi, sibili, rantoli), ma non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra maschi e femmine (Tabella I).

I fumatori con VR aumentato erano in media più anziani di 5 anni (differenza statisticamente significativa, 48,5 rispetto 43,3, $p = 0,0311$), fumavano di più (*pack-year* 35,2 rispetto a 26,4, $p = 0,1735$), ma non presentavano una percentuale maggiore di sintomi respiratori (dispnea, tosse, catarro, bronchiti ricorrenti riferite) o un esame obiettivo respiratorio positivo (ronchi, sibili, rantoli).

Al primo incontro i 54 fumatori avevano un valore medio di carbossiemoglobina di 4,5% ($\pm 2,5\%$) stimato attraverso il misuratore di CO espirato. Dopo la terapia per il tabagismo con ultimo *follow-up* ad un anno, il gruppo di ex fumatori è stato di 21 pazienti confermato con un valore di carbossiemoglobina (rilevato nelle ore pomeridiane) sempre $< 1,5\%$.

La percentuale di successo della terapia antitabagica è stata del 38,8% (21/54). Dei 21 che ad un anno non avevano ripreso a fumare 16 avevano seguito la

terapia antitabagica a base di vareniclina, 3 la citisina, 1 i cerotti transdermici, 1 bupropione.

La percentuale di successo della terapia antitabagica è stata del 38,8% (21/54).

Il confronto delle caratteristiche dei gruppi "ex-fumatori" e "fumatori" al tempo iniziale (t_0) ha dimostrato che i due gruppi erano simili eccetto che per la composizione di genere; infatti, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative né per l'età, né per il numero di sigarette fumate, né per i parametri spirometrici (Tabella II).

Dopo un anno dalla cessazione la funzionalità respiratoria dei pazienti del gruppo divenuti "ex-fumatori" è migliorata.

Confrontando i valori dei parametri misurati dopo un anno dalla cessazione (t_1) con quelli misurati prima del percorso di disassuefazione (t_0) nei due gruppi (dati appaiati) si nota che la funzionalità respiratoria dei pazienti del gruppo divenuti "ex-fumatori" è migliorata (Tabella III). La DL_{CO} è aumentata, in maniera statisticamente significativa, in media del 4,33% ($p = 0,019$), mentre riduzioni statisticamente significative si sono osservate per VR, FRC, RV/TLC che si sono ridotti in media rispettivamente del 19,38% ($p = 0,004$), dell'11% ($p = 0,033$), del 13,5% ($p = 0,028$).

Tabella I. Gruppo iniziale di 54 pazienti: confronto tra maschi e femmine.

	N.	Maschi	N.	Femmine	p value
• Età (media anni)	23	47,9	31	46,0	0,4248
• <i>Pack-year</i> (media)	23	36,3	31	29,4	0,2632
• VR > (%)	23	73,9	31	61,3	0,3306
• DL_{CO}	18	85,0	28	85,7	0,8356
• Pazienti con sintomi (%)	9	39,1	15	48,4	0,4985
• Esame obiettivo positivo (%)	5	21,7	13	41,9	0,1195

Tabella II. Confronto tra i gruppi "ex-fumatori" e "fumatori" al t_0 .

	Ex-fumatori (n = 21) %	Fumatori (n = 20) %	p value (Mann-Whitney)
• Sesso femminile (%)	38,1	75,0	0,019
• Età anni (ds)	50,0 ($\pm 6,7$)	54,2 ($\pm 6,9$)	0,058
• <i>Pack-year</i> anni (ds)	36,3 ($\pm 25,2$)	38,5 ($\pm 17,3$)	0,750
• FVC L (ds)	103,05 ($\pm 9,17$)	108,85 ($\pm 12,48$)	0,095
• FEV ₁ L/s (ds)	99,52 ($\pm 10,60$)	103,00 ($\pm 12,12$)	0,215
• FEF ₂₅₋₇₅ L/s (ds)	81,00 ($\pm 19,45$)	73,00 ($\pm 18,39$)	0,264
• DL_{CO} mL/min/mmHg	86,50 ($\pm 7,71$)	81,93 ($\pm 18,76$)	0,599
• VR L (ds)	122,62 ($\pm 29,13$)	119,05 ($\pm 25,87$)	0,725
• VRE L (ds)	90,29 ($\pm 35,26$)	82,55 ($\pm 46,37$)	0,584
• FRC L (ds)	110,06 ($\pm 20,73$)	106,71 ($\pm 20,07$)	0,665
• RV/TLC % (ds)	106,50 ($\pm 20,42$)	104,94 ($\pm 16,06$)	0,704

Tabella III. Confronto dei parametri spirometrici al t0 e al t1 per i gruppi “ex-fumatori” e “fumatori”.

	Ex-fumatori (n = 21)				Fumatori (n = 20)			
	Media t0	Media t1	Differenza t1-t0	p value Wilcoxon	Media t0	Media t1	Differenza t1-t0	p value Wilcoxon
• FVC L (ds)	103,05 (± 9,17)	105,86 (± 9,97)	2,81	0,064	108,85 (± 12,48)	107,50 (± 12,98)	-1,35	0,077
• FEV ₁ L (ds)	99,52 (± 10,60)	101,81 (± 11,01)	2,29	0,161	103,00 (± 12,12)	101,20 (± 11,82)	-1,80	0,028
• FEF ₂₅₋₇₅ L (ds)	81,00 (± 19,45)	81,24 (± 19,60)	0,24	0,781	73,00 (± 18,39)	66,86 (± 19,89)	-6,14	0,005
• DL _{co} mL/min/mmHg (ds)	86,50 (± 7,71)	90,83 (± 8,01)	4,33	0,019	86,00* (± 18,76)	84,08 (± 18,96)	-1,92	0,003
• VR L (ds)	122,62 (± 29,13)	103,24 (± 30,01)	-19,38	0,004	119,05 (± 25,87)	121,80 (± 26,17)	2,75	0,008
• VRE L (ds)	90,29 (± 35,26)	92,48 (± 34,90)	2,19	0,821	78,58* (± 46,37)	74,79 (± 45,77)	-3,79	0,068
• FRC L (ds)	112,40* (± 20,73)	101,40 (± 21,93)	-11,00	0,033	106,71 (± 20,07)	105,06 (± 20,77)	-1,65	0,214
• RV/TLC % (ds)	53,00 (± 20,42)	39,50 (± 19,01)	-13,50	0,028	52,00 (± 16,06)	53,62 (± 16,96)	1,62	0,005

* Le differenze rispetto ai valori riportati nella Tabella II sono dovute a valori mancanti.

Nel gruppo “fumatori” invece si nota che la funzionalità respiratoria è peggiorata: FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, DL_{co} sono diminuiti e VR e RV/TLC sono aumentati, tutti in maniera statisticamente significativa (Tabella III).

Nel gruppo “fumatori” si nota che la funzionalità respiratoria è peggiorata.

Nel gruppo degli “ex fumatori”, 7 dei 21 pazienti (33,3%) sono ritornati ad avere il VR entro valori normali con una riduzione del 30% rispetto al valore iniziale ad un 1 anno dalla cessazione dal fumo, mentre 9 pazienti pur avendo ridotto del 13% il VR rispetto ai valori iniziali, hanno continuato a mantenere un VR aumentato, gli altri 5 che al tempo t0 avevano il VR nella norma hanno mantenuto il valore entro i limiti.

Nel gruppo dei 20 “fumatori persistenti”, ad un anno dalla prima spirometria la DL_{co} e FEV₁ erano diminuiti in maniera statisticamente significativa, mentre il VR e VR/TLC erano aumentati, ma non in modo significativo.

Discussione

I dati esaminati evidenziano il ruolo che la spirometria¹⁶ ha nell’individuare precocemente i primi danni respiratori nei fumatori.

I dati esaminati evidenziano il ruolo che la spirometria ha nell’individuare precocemente i primi danni respiratori nei fumatori.

Infatti i dati confermano rilevazioni che si possono ottenere con tecniche più elaborate come la misurazione del volume di chiusura (CV) per lo studio delle piccole vie respiratorie¹⁷⁻¹⁹.

Le variazioni di alcuni dati spirometrici dopo la cessazione dal fumo individuano, come già confermato in altri studi^{20,21}, il VR, la CFR e il VR/CPT i parametri che meglio esprimono precocemente l’ostruzione nelle vie periferiche rispetto al declino più tardivo del FEV₁ o dell’indice di *Tiffenau* (FEV₁/VC) come nella BPCO conclamata. È importante seguire nel tempo soprattutto il valore del VR nei fumatori, che sappiamo essere un *marker* di chiusura delle vie aeree¹³ per capire se le sue alterazioni in alcuni fumatori, possono avere una rilevanza clinica nello sviluppo della BPCO.

I dati esaminati necessitano di studi longitudinali nel tempo per stabilire in quali fumatori e quali parametri spirometrici sono indicatori di una possibile evoluzione verso la BPCO. Soprattutto oggi in cui si cerca d’individuare i diversi fenotipi della BPCO²² per le conseguenti implicazioni terapeutiche.

I dati esaminati necessitano di studi longitudinali nel tempo per stabilire in quali fumatori e quali parametri spirometrici sono indicatori di una possibile evoluzione verso la BPCO.

Le nuove tecniche quali la Tomografia assiale computerizzata (Tac) a basse dosi, correlate con l’oscillometria a impulsi e ai test di *washout* a respiro multiplo^{23,24} non sono esami proponibili alla maggioranza dei fumatori, mentre una spirometria globale in un fumatore può già evidenziare un aumento di VR, CFR e VR/CPT in presenza di un indice di *Tiffenau* ancora normale, che è stato proprio il criterio di inclusione per questo studio. I fumatori con tali alterazioni risultavano in media forti fumatori (*pack-year* > 30) e più anziani. Questi dati clinici sono i soli risultati significativi nel nostro studio, mentre i dati clinici quali i sintomi, seppure raccolti solo con l’anamnesi non

erano discriminanti, in quanto in tale fase i fumatori non presentavano ancora limitazioni alle attività quotidiane e inoltre lo studio è stato svolto su un campione ridotto.

I CAF pneumologici sono in grado di fornire una spirometria in tempi brevi e possono refertare le alterazioni non solo al Medico di Medicina Generale ma anche direttamente esplicitarle al fumatore.

I CAF pneumologici dovrebbero essere proposti con maggiore frequenza ai fumatori in Italia, anche perché sono in grado di fornire una spirometria in tempi brevi⁶ e possono refertare tali alterazioni non solo al Medico di Medicina Generale (MMG), ma anche direttamente esplicitarle al fumatore, con il fine di motivare o rinforzare la decisione di non fumare, come già precedenti dati in letteratura hanno dimostrato^{25 26}.

In questo studio è stato possibile rilevare una maggiore percentuale di astensioni dal fumo in quelli che eseguono la spirometria (39% verso il 30%).

In questo studio, seppure numericamente limitato, abbiamo potuto rilevare una maggiore percentuale di astensioni dal fumo in quelli che eseguono la spirometria (39% verso il 30%) nel nostro CAF. Questo dato deve far riflettere anche sul possibile ruolo motivazionale alla decisione di smettere che la spirometria potrebbe avere, in quanto le alterazioni iniziali possono essere anticipate al fumatore prima di una compromissione ventilatoria irreversibile. La vareniclina è il farmaco ad oggi con un più alto successo per la cessazione dal fumo²⁷ e quindi è stato prescritto nella maggior parte dei nostri pazienti confermando una ottima efficacia, ma per il suo effetto collaterale più frequente quale la nausea in pazienti che già avevano una patologia gastroenterica è stato evitato, preferendo gli altri farmaci disponibili per curare la dipendenza da nicotina. Anche il costo più elevato della vareniclina ha rappresentato un limite per la scelta di tale farmaco in quanto le terapie di disassuefazione dal fumo sono a totale carico del fumatore in Italia. Per cui è stato necessario per alcuni pazienti preferire la citisina che a tutt'oggi invece risulta la terapia più economica per la cessazione dal fumo e con studi di ottima sicurezza e buona efficacia svolti anche da noi in Italia²⁸.

La letteratura ci conferma che la cura del tabagismo è una terapia altamente costo-efficace sia nel breve che nel lungo termine, evita la maggior parte del rischio di morte prematura riducendo, nel contempo, il peso economico a carico della collettività²⁹. Sulla base di questi dati preliminari ribadiamo le raccomandazioni delle GOLD 2017 per la BPCO che oltre alla cessazione dal fumo, già indicavano di richiedere una spirometria nei fumatori con più di 40 anni, soprattutto

in caso di forti fumatori (*pack year* > 30), per la diagnostica precoce della BPCO ai quali i CAF pneumologici possono dare un importante contributo. La maggiore attenzione recente agli stadi iniziali della BPCO è ben espressa anche da un recente documento³⁰ sviluppato dai rappresentanti di società scientifiche di cinque paesi europei che hanno pubblicato un documento per sollecitare la necessità di studi longitudinali nel tempo rivolti alla BPCO nello stadio iniziale affinché la ricerca futura risponda chiaramente a due quesiti:

- la limitazione al flusso aereo "lieve" della BPCO rappresenta uno stadio iniziale della BPCO e quali sono i meccanismi alla base dell'evoluzione verso le forme più gravi?
- un trattamento regolare dovrebbe essere preso in considerazione in fase lieve, al fine di prevenire la progressione della malattia?

Conclusioni

Pur essendo la spirometria ancora sottoutilizzata per la diagnostica della BPCO³¹ si conferma una risorsa in più per molti CAF ed in particolare il VR deve essere monitorato nel tempo anche nel fumatore ancora senza BPCO conclamata, in quanto è un indice precoce di alterazione delle piccole vie aeree, a volte anche prima dei sintomi³².

Bibliografia

- 1 Pacifici R. *Rapporto Nazionale sul fumo "XVIII Convegno Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale"*, Istituto Superiore di Sanità. Roma 31 maggio 2018. Link: <http://www.sipad.network/xx-convegno-nazionale-tabagismo-e-servizio-sanitario-nazionale/>
- 2 Pacifici R. *Rapporto Nazionale sul fumo "XVII Convegno Nazionale Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale"*, Istituto Superiore di Sanità. Roma 29 maggio 2015. Link: <https://mail.scf.gov.it/fumo/index.php?lang=1&id=346&tipo=3>
- 3 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2017*. Link: <https://goldcopd.org/>
- 4 Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. *Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis*. J Glob Health 2015;5:020415.
- 5 World Health Organization. *Burden of COPD*. Geneva: WHO, 2014. Available: Link: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
- 6 Martucci P, Cinti C, Nutini S, et al.; Gruppo di Studio AIPO "Educazionale, Prevenzione ed Epidemiologia". *Prevenzione e terapia delle patologie respiratorie croniche fumo-correlate: il ruolo dei Centri Antifumo (CAF) a gestione pneumologica*. Link: <http://www.aiponet.it/editoria/aipo-ricerche-edizioni/prodotti-editoriali/111- documenti-scientifici/1503>
- 7 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2010*. Link: <https://goldcopd.org/>
- 8 Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al.; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. *Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of*

- Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society.* Ann Intern Med 2011;155:179-91.
- 9 Dal Negro RW. *Terapie farmacologiche per asma e BPCO in Italia: farmaco utilizzazione e stima delle necessità terapeutiche appropriate.* In: Testi R, Rizzini P, Dal Negro RW, et al., eds. *La salute del respiro. Fattori di rischio, epidemiologia, costi e impatto sociale delle malattie respiratorie nella realtà sanitaria italiana.* Milano: Franco Angeli 2009.
 - 10 Løkke A, Ulrik CS, Dahl R, et al.; TOP GOLD study-group. *Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice.* COPD 2012;9:458-65.
 - 11 Buist Sa, Ross BB. *Predicted values for closing volumes using a modified single breath test.* Am Rev Respir Dis 1973;107:744-52.
 - 12 Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. *Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1304-9.
 - 13 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al.; ATS/ERS Task Force. *Standardization of spirometry.* Eur Respir J 2005;26:319-38.
 - 14 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. *Interpretative strategy for lung function resting.* Eur Respir J 2005;26:948-68.
 - 15 Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al. *Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1016-21.
 - 16 Di Maria G, Campisi R, Di Maria A, et al. *Fisiologia clinica delle piccole vie aeree.* Rass Patol App Respir 2009;24(Suppl 1):11-8.
 - 17 Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. *Closing volume: a reappraisal (1967-2007).* Eur J Appl Physiol 2007;99:567-83.
 - 18 Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. *Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations.* Respir Res 2010;11:79.
 - 19 Pellegrino R, Brusasco V. *On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction.* Eur Respir J 1997;10:468-75.
 - 20 Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC. *The relations between structural change in small airways and pulmonary function tests.* N Engl J Med 1978;298:1277-81.
 - 21 Stănescu D, Sanna A, Veriter C, Robert A. *Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up.* Chest 1998;114:416-25.
 - 22 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. *Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice.* Eur Respir J 2013;41:1252-6.
 - 23 Haubenreisser H, Meyer M, Sudarski S, et al. *Unenhanced third-generation dual-source chest CT using a tin filter for spectral shaping at 100kVp.* Eur J Radiol 2015;84:1608-13.
 - 24 Husemann K, Zhukhovitskaya Y, Kohlhäufel M. *Small airway function in smokers without airway obstruction.* Eur Respir J 2015;46(Suppl 59):601.
 - 25 Górecka D, Bednarek M, Nowiński A, et al. *Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate.* Chest 2003;123:1916-23.
 - 26 Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, et al. *Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking.* Thorax 2006;61:869-73.
 - 27 Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. *Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial.* Lancet 2016;387:2507-20.
 - 28 Cattaruzza MS, Zagà V, Principe R, et al. *The 40-day cytosine treatment for smoking cessation: the Italian experience.* Tob Prev Cessation 2017;3:72.
 - 29 Halpern MT, Dirani R, Schmier JK. *Impacts of a smoking cessation benefit among employed populations.* J Occup Environ Med. 2007;49:11-21.
 - 30 Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research – a consensus document from six scientific societies.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:2593-610.
 - 31 Roberts NJ, Smith SF, Partridge MR. *Why is spirometry underused in the diagnosis of the breathless patient: a qualitative study.* BMC Pulm Med 2011;11:37.
 - 32 Young RP, Hopkins RJ, Smith M, Hogarth DK. *Smoking cessation: the potential role of assessment tool as motivational triggers.* Postgrad Med J 2010;86:26-33.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.