



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Σχολή Επιστημών Υγείας
Ιατρική Σχολή
Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
ΓΝΝΘΑ Η ΣΩΤΗΡΙΑ
Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Κουλούρης

**«ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ
ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΣΤΟΝ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ ΤΩΝ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ»**

Διδακτορική Διατριβή

Νικόλαος Τάτσης
Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος

Αθήνα 2019

Στον Αείμνηστο

Αναπληρωτή Καθ. Πνευμονολογίας Κωνσταντίνο Χατζησταύρου ,αρχικό επιβλέποντα της
διατριβής μου, που έφυγε πρόωρα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ	5
Ευχαριστίες.....	7
«Spirometric Values of Greek People and Comparison with ECSC and GLI Values in COPD People»	11
Συντομογραφίες:.....	12
Περίληψη.....	14
Abstract	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
1 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.....	17
1.1 Γενικά.....	17
1.1.1 Ορισμός	17
1.1.2 Επιπολασμός	18
1.1.3 Νοσηρότητα.....	18
1.1.4 Θνησιμότητα.....	18
1.1.5 Οικονομική επιβάρυνση.....	19
1.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ΧΑΠ	20
1.2.1 Γενετικοί παράγοντες	20
1.2.2 Ηλικία και φύλο.....	20
1.2.3 Εξέλιξη και ανάπτυξη του πνεύμονα	20
1.2.4 Έκθεση σε σωματίδια.....	21
1.2.5 Κοινωνικοοικονομική κατάσταση	21
1.2.6 Λοιμώξεις.....	22
1.2.7 Παθολογοανατομία.....	22
1.2.8 Παθογένεια.....	23
1.2.9 Παθοφυσιολογία.....	24
1.2.10 Πνευμονική υπέρταση.....	25
2. Διάγνωση της ΧΑΠ.....	27
2.1 Φυσική εξέταση.....	28
2.2 Συμπτώματα	29
2.3 Σπιρομέτρηση	30
2.3.1 Ορισμοί.....	30
2.3.2 Εξοπλισμός	30
2.3.3 Απαιτήσεις.....	31
2.3.4 Πρόσθετος Εξοπλισμός	32
2.3.5 Σταδιοποίηση	33

3.Θεραπεία της ΧΑΠ	35
3.1 Διακοπή καπνίσματος	35
3.1.1 Φαρμακοθεραπείες για την διακοπή του καπνίσματος	35
3.2 Φαρμακευτική θεραπεία	35
3.2.1 β-ανταγωνιστές	35
3.2.2 Αντιμουσκαρινικά φάρμακα	36
3.2.3 Μεθυλοξανθίνες.....	36
3.2.4 Συνδυασμένη θεραπεία βρογχοδιασταλτικών	37
3.2.5 Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS).....	37
3.2.6 Τριπλή εισπνεόμενη θεραπεία.....	37
3.2.7 Από του στόματος γλυκοκορτικοειδή	37
3.2.8 Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE4).....	37
3.2.9 Αντιβιοτικά	38
3.2.10 Βλεννολυτικά (βλεννοκινητικά, βλεννογόνα) και αντιοξειδωτικά (NAC, καρβοκυστεΐνη)	38
3.2.11 Θεραπεία αποκατάστασης αλφα-1 αντιθρυψίνης.	38
3.3 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση	38
3.3.1 Πνευμονική αποκατάσταση	38
3.3.2 Οξυγονοθεραπεία	39
3.3.2 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός	39
3.3.3 Εμβολιασμός	39
3.3.4 Επεμβατική Πνευμονολογία.....	39
3.4 Μεταμόσχευση Πνεύμονος.....	40
3.5 Φυσαλιδεκτομή(Bullectomy)	41
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	42
Εισαγωγή	43
Υλικό-Μέθοδος.....	44
Στατιστική ανάλυση.....	46
Αποτελέσματα	49
Συζήτηση.....	66
Βιβλιογραφία.....	70

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ Καθηγητής Πνευμονολογίας
Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική κλινική ΓΝΝΘΑ Η ΣΩΤΗΡΙΑ

ΠΕΤΡΟΣ ΜΠΑΚΑΚΟΣ Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας
Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική κλινική ΓΝΝΘΑ Η ΣΩΤΗΡΙΑ

ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΡΟΒΙΝΑ Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας
Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική κλινική ΓΝΝΘΑ Η ΣΩΤΗΡΙΑ

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς επιτροπής:24/04/2013

Νέα Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Επιτροπής:07/07/2018

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς επιτροπής:12/04/2019

Επταμελής Επιστροπή:

- 1)Κουλούρης Νικόλαος
- 2)Ζακυνθινός Σπυρίδων
- 3)Κουτσούκου Αντωνία
- 4)Μπακάκος Πέτρος
- 5)Ροβίνα Νικολέττα
- 6)Στρατάκος Γρηγόριος
- 7)Βασιλειάδης Ιωάννης

Ημερομηνία Παρουσίασης Διδακτορικής Διατριβής:13/05/2019

Βαθμός: Άριστα

Ο Όρκος Του Ιπποκράτη

«Στον Απόλλωνα δίνω τον όρκο, στο γιατρό και Θεό Ασκληπιό, στην Υγεία Θεά και Πανάκεια και ως μάρτυρες όλους καλώ τους Θεούς και Θεές πως τον όρκο τούτον δω θα τηρήσω εγώ και αυτήν την γραπτή συμφωνία όπως κρίνω και όπως μπορώ.

Να νομίζω πως είναι εκείνος που με δίδαξε τούτη την τέχνη με αυτούς που με γέννησε ίσος.

Στην ζωή μου αυτός να μετέχει και όσα πρέπει σε αυτόν να οφείλω και τους άρρηνες τούτου απογόνους σαν αδέρφια δικά μου να βλέπω και την τέχνη αυτήν να διδάξω, αν αυτοί θελήσουν να μάθουν, χωρίς σύμφωνο ή άλλη αμοιβή.

Τα αρχικά και μετά να διδάξω τα μαθήματα κι όλες τις γνώσεις, γενικές και ειδικές, στα παιδιά τα δικά μου κι εκείνου επίσης του δασκάλου που δίδαξε εμένα και σε όσους τον όρκο έχουν δώσει του γιατρού μαθητές κι έχουν γίνει, με γραπτή συμφωνία, δικοί μου και σε άλλον κανένα πια.

Πως σε δίκαιες χρήση θα κάνω με σκοπό την ωφέλεια αρρώστων κατά δύναμη που έχω και κρίση κι αδικία αν φέρω και βλάβη θα αποφεύγω αυτές φυσικά.

Δεν θα δώσω ποτέ σε κανέναν δηλητήριο θάνατο να βρει, έστω και αν μου ζητήσει αυτό κι ούτε σύσταση τέτοια θα κάνω. Και ομοίως εγώ σε γυναίκα δεν θα δώσω για έκτρωση μέσο.

Την ζωή την δική μου και τέχνη θα φυλάξω αγνή και όσια.

Δεν θα κάνω ακόμη ευνούχος ούτε και όσους λιθίαση έχουν, αλλά τούτη την πράξη θα αφήσω σε ανθρώπους εργάτες να κάνουν.

Σε όσα σπίτια εγώ κι αν θα πάω για ωφέλεια θα μπω των αρρώστων μακριά από κάθε αδικία εθελούσια και άλλη φθορά κι από έργα ακόμη σε γυναίκας το σώμα και άνδρα ελευθέρων ακόμη και δούλων.

Κι όσα δω θεραπεία όταν κάνω ή ακούσω και εκτός θεραπείας στην ζωή των ανθρώπων, αν πρέπει να μην βγουν προς τα έξω ποτέ, θα σωπαίνω αυτά θεωρώντας μυστικά ότι πρέπει να μείνουν.

Αν λοιπόν τούτον τον όρκο τηρήσω και δεν κάνω παράβαση, είθε τη ζωή να απολαύσω και τέχνη κι από όλους εκτίμηση να έχω τους ανθρώπους για πάντα.

Μα αν αυτόν τον όρκο παραβώ και αθετήσω από αυτά αντίθετα να βρω.»

Ευχαριστίες

Στον τωρινό μου Επιβλέποντα Καθηγητή κ. Νικόλαο Κουλούρη.

Στα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την βοήθεια τους.

Στους συνεργάτες μου και φίλους Ευάγγελο Μπαλή και Ευγένιο Μεταξά που είχαν την αρχική ιδέα της μελέτης και στην βοήθεια τους που μου προσέφεραν απλόχερα τόσα χρόνια με τη συλλογή των δεδομένων.

Στον Νίκο Πανταζή για την πολύτιμη και ουσιώδη βοήθεια στην στατιστική μελέτη της εργασίας.

Στον πατέρα μου και ταυτόχρονα Διευθυντή μου σε όλη την διάρκεια της ειδίκευσης μου για την αμέριστη συμπαράσταση και αγάπη του.

Βιογραφικό Σημείωμα

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επίθετο: ΤΑΤΣΗΣ
Όνομα: ΝΙΚΟΛΑΟΣ
Κινητό Τηλέφωνο: 6944655968
Διεύθυνση
ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: ntatsismd@yahoo.gr
Ημερομηνία γέννησης: 28 Σεπτεμβρίου 1975
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1987-1993 Λύκειο Αναβρύτων
1995-2001 Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου «ΟVIDIUS-CONSTANTA»
Αγγλόφωνο Τμήμα
Οκτώβριος 2006 Αναγνώριση πτυχίου από το ΔΟΑΤΑΠ

ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ

Οκτώβριος 2006

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

-Διδακτορική Διατριβή:

«Εξισώσεις πρόβλεψης φυσιολογικών σπιρομετρικών τιμών και χρησιμότητα τους στον διαχωρισμό των αποφρακτικών ασθενών»

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο-Ιατρική Σχολή Αθηνών

Τριμελής Επιτροπή:

- Νικόλαος Κουλούρης
- Πέτρος Μπακάκος
- Νικολέττα Ροβίνα

-Οκτώβριος 2010- Οκτώβριος 2012

-Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επαγγελματική και Περιβαλλοντική Υγεία-Διαχείριση και Οικονομική Αποτίμηση»

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών-Ιατρική Σχολή-Τμήμα Πολιτικής Επιστήμης και Δημόσιας Διοίκησης

Πτυχιακή Εργασία

«Τοξικολογικές επιδράσεις σε εργαζόμενους στα Διυλιστήρια»

-Δεκέμβριος 2011 -Ιούνιος 2012

-Πιστοποιητικό Εξειδίκευσης και Κατάρτισης-Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας «Διαγνωστική Νοσημάτων του Αναπνευστικού Συστήματος(Επίλυση Κλινικών Προβλημάτων)» Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

-Μετεκπαίδευση στην επεμβατική πνευμονολογία στην Μονάδα Επεμβατικής Πνευμονολογίας της Πνευμονολογικής κλινικής του ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» υπό την διεύθυνση του κ. Μπαλή Ευάγγελου
20 Ιανουαρίου 2017 –14 Μαΐου 2018

-COPD Course

11-12 October 2018, London, England

-Modules in Bronchoscopy

22-23 Ιουνίου 2018, Αθήνα

-Δίπλωμα ALS

Φεβρουάριος 2018

-Εκπαιδευτικό σεμινάριο:

«4th Hands on Thoracoscopic Workshop», EACTS

Thessaloniki, Greece,

20-22 Μαρτίου 2015

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

15 Μαΐου 2018-Σήμερα

Επικουρικός Επιμελητής Β στην 9^η Πνευμονολογική κλινική του ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

20 Ιανουαρίου 2017-14 Μαΐου 2018

Παρατασιακός ειδικευόμενος με ειδικότητα

10 Οκτωβρίου 2016-19 Ιανουαρίου 2017

Παρατασιακός ειδικευόμενος χωρίς ειδικότητα

10 Οκτωβρίου 2011-9 Οκτωβρίου 2016

Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας στο Πνευμονολογικό Τμήμα του ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».

1 Νοεμβρίου 2014-14 Μαΐου 2018

Υπεύθυνος Εξωτερικού Ιατρείου-Διακοπής Καπνίσματος ημέρας Τετάρτης, του Πνευμονολογικού Τμήματος

3 Οκτωβρίου 2005- 30 Σεπτεμβρίου 2011

Επιστημονικός συνεργάτης της φαρμακευτικής εταιρίας «BIANEΞ».

14 Ιουνίου 2011-14 Οκτωβρίου 2011

Πρακτική άσκηση στο Ιατρείο της MOTOR OIL HELLAS ΚΟΡΙΝΘΟΥ Α.Ε, στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος, συμμετέχοντας σε όλες τις δραστηριότητες του ιατρείου

Ανακοινώσεις σε διεθνή Συνέδρια ως 1^ο -2^ο όνομα:9

Ανακοινώσεις σε διεθνή Συνέδρια ως 3^ο -4^ο όνομα:34

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια:6

Peer Reviews:2

Συμμετοχή σε Παγκόσμιες Πολυκεντρικές Μελέτες Phase III:10

Μέλος της European Respiratory Society (ERS)από το 2011

Μέλος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας από το 2011

Δημοσιεύσεις σε Ξένα Ιατρικά περιοδικά:

1) **Nikolaos Tatsis**, Sotirios Kakavas, Evgenios Metaxas, Evangelos Balis, George Tatsis, Nikolaos Pantazis, Petros Bakakos, Nikolaos Koulouris, Kostantinos Hadjistavrou

«Spirometric Values of Greek People and Comparison with ECSC and GLI Values in COPD People»

Open Respir Med J. 2018; 12: 29–38. Published online 2018 Jul 31.

2) Kakavas S, Papanikolaou A, Balis E, **Tatsis N**, Goga C, Tatsis G

«Carboxyhemoglobin and methemoglobin levels as prognostic markers in acute pulmonary embolism»

American Journal of Emergency Medicine, Volume 33, Issue 4, April 2015, p.563-568

3) Sotiris Kakavas, Evangelos Balis, Angeliki Papanikolaou, **Nikolaos Tatsis**, Marousa Kouvela, Georgios Tatsis

«Triiodothyroxine levels in acute pulmonary embolism predict in-hospital mortality»

Journal of Acute Disease, 2015, 4, P 196-201

4) Kakavas S, Papanikolaou A, Balis E, **Tatsis N**, Goga C, Tatsis G

«Endogenous and exogenous factors affecting the level of carboxyhemoglobin»

American Journal of Emergency Medicine, 2015,33,p.1309-1310

Συντομογραφίες:

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 sec

FVC: Forced Vital Capacity

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ECSC: European Coal and Steel Community

GLI: Global Lung Initiative

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

AATD: Alpha 1 Antitrypsin Deficiency

MMP 12: Matrix Metalloproteinase

ETS: Environmental Tobacco Smoke

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

CAT: COPD Assessment Test

SABA/LABA: Short Acting/Long Acting Bronchodilators

SAMA/LAMA: Short Acting/Long Acting Antimuscarinic Drugs

ICS: Inhaled Corticosteroids

PDE4: Phosphodiesterase Inhibitor 4

LVRS: Lung Volume Reduction Surgery

BLVR: Bronchoscopic Lung Volume Reduction

ATS: American Thoracic Society

ERS: European Respiratory Society

ACCP: American College of Chest Physicians

BODE: Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise

Περίληψη

Ιστορικό:

Η χρήση των κριτηρίων που εισήγαγε η Παγκόσμια Πρωτοβουλία για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD) συνιστώνται για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές του ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρα σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1) και του λόγου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρα προς την βιαίως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FEV1/FVC%). Προηγουμένως Στην Ευρώπη χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αναφοράς της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακα και Χάλυβα (ECSC), οι οποίες αρχικά αναπτύχθηκαν το 1983.

Σκοπός της Μελέτης:

Η μελέτη στοχεύει στη μέτρηση των σπιρομετρικών τιμών σε υγιή- μη καπνιστές- ελληνικό πληθυσμό, στην ανάπτυξη τοπικών εξισώσεων και στη σύγκριση με τις εξισώσεις ECSC και Global Lung Initiative (GLI), προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει ανάγκη για χρήση τοπικών εξισώσεων σε καθημερινή βάση για τη σταδιοποίηση ασθενών με ΧΑΠ.

Μέθοδοι:

Οι κανονικές προβλεπόμενες τιμές για το FEV1 και το FEV1 / FVC% ελήφθησαν από μια ομάδα 500 υγιών ατόμων ηλικίας 18-89 ετών. Επιπλέον, μελετήθηκε μια ομάδα 124 ασθενών με ΧΑΠ, χωρίς άλλες συννοσηρότητες. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα GOLD κριτήρια σε τέσσερις ομάδες με τις προβλεπόμενες τιμές ECSC, GLI ή με τις δικές μας προβλεπόμενες τιμές.

Αποτελέσματα:

Η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων προβλεπόμενων τιμών και δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ταξινόμηση των ασθενών με ΧΑΠ.

Συμπέρασμα:

Εμφανίζεται ότι τα 3 σύνολα προβλεπόμενων τιμών είναι σχεδόν πανομοιότυπα, παρά το γεγονός ότι έχουν συλλεχθεί από διαφορετικούς πληθυσμούς μελέτης. Σύμφωνα με τη μελέτη, δεν χρειάζεται να επαναπροσδιοριστούν οι τιμές για τον ελληνικό πληθυσμό.

Abstract

Background:

During the past few years, the use of criteria introduced by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) are introduced for the diagnosis and classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD),taking into account the values of a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) to forced vital capacity (FVC) ratio (FEV1/FVC%). In Europe, the reference values of the European Coal and Steel Community (ECSC), that were originally developed in 1983, are still used.

Aim of the Study:

The study aimed to carry out measurement of spirometric values in a healthy, non smoking Greek population, development of local equations and comparison with ECSC and Global Lung Initiative(GLI) equations, in order to see if there is a need for separate ones in everyday use for the classification of patient with COPD.

Methods:

Normal predicted values for FEV1 and FEV1/FVC% were obtained from a group of 500 healthy subjects, aged 18-89 years. In addition, a group of 124 COPD patients, with no other comorbidities was studied. Patients were classified according to GOLD criteria in four groups with ECSC, GLI predicted values or with our own predicted values.

Results:

The statistical analysis has revealed that there is no significant difference among the three sets of predicted values and no significant statistical difference was detected among the classification of COPD patients.

Conclusion: It is shown that the 3 sets of predicted values are almost identical, despite the fact that they have been collected from different study populations. According to the study, there is no need in recalculating values for Greek population.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

1.1 Γενικά

1.1.1 Ορισμός

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια¹ είναι μια συχνή νόσος που μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπισθεί και η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής αέρα που συνήθως είναι επιδεινούμενη και σχετίζεται με αυξημένη χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Χαρακτηρίζεται από 2 οντότητες:

1 κλινική(Χρόνια Βρογχίτιδα) και 1 παθολογοανατομική (Εμφύσημα) **(Εικόνα 1)**

-Η χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται ως η παρουσία βήχα και πτυέλων για τουλάχιστον 3 μήνες επί δύο διαδοχικά έτη και δεν συνδέεται απαραίτητα με τον περιορισμό της ροής του αέρα.

-Το εμφύσημα, που ορίζεται ως καταστροφή των κυψελίδων, είναι ένας παθολογικός όρος που μερικές φορές(λανθασμένα) χρησιμοποιείται κλινικά και περιγράφει μόνο μία από τις διάφορες δομικές ανωμαλίες που υπάρχουν σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Εικόνα 1

Κατηγορίες ΧΑΠ: Χρόνια Βρογχίτιδα και Εμφύσημα

"ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ" ΧΑΠ	
Χρόνια Βρογχίτιδα	Εμφύσημα
<ul style="list-style-type: none">• Κλινική οντότητα• Βήχας με απόχρεμψη<ul style="list-style-type: none">• τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας• τουλάχιστον 3 μήνες το χρόνο• για 2 διαδοχικά χρόνια• σε απουσία άλλων αιτίων	<ul style="list-style-type: none">• Παθολογοανατομική οντότητα• Μόνιμη δομική καταστροφή των αεραγωγίων περιφερικά από το τελικό βρογχόλιο• Κεντρολοβιακές<ul style="list-style-type: none">• κάπνισμα• κυρίως στις κορυφές• Πανλοβιακές<ul style="list-style-type: none">• έλλοψη α₁-ανθρακίτης• κυρίως στις βάσεις

Η ΧΑΠ είναι μία από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως ,προκαλώντας ταυτόχρονα αυξανόμενα και σημαντικά οικονομικά και κοινωνικά προβλήματα .Ο επιπολασμός της ΧΑΠ διαφέρει από χώρα σε χώρα, αλλά ακόμα και στον ίδιο στον πληθυσμό μιας χώρας(από περιοχή σε περιοχή). Η ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα ενός

σύνθετου συνδυασμού παρατεταμένης έκθεσης σε αέρια και επιβλαβή σωματίδια και γενετικών επιδράσεων, υπεραντιδραστικότητας των πνευμόνων και πιθανόν και παθολογικής ανάπτυξης των πνευμόνων σε παιδική ηλικία. Η κύρια αιτία της ΧΑΠ είναι το κάπνισμα. Όμως η έντονη ατμοσφαιρική ρύπανση, η επαγγελματική έκθεση σε τοξικούς παράγοντες αλλά ακόμα και η καύση μη κατάλληλων υλικών σε τζάκια ανοιχτού τύπου μπορεί να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου.

1.1.2 Επιπολασμός

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ προβλέπεται να αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες, λόγω της συνεχόμενης έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου και γήρανσης του πληθυσμού (Εμφάνιση των επιπτώσεων σε μεγαλύτερη ηλικία). Είναι υψηλότερος σε καπνιστές ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών και περισσότερο σε άνδρες παρά γυναίκες. Το 2010 υπήρχαν 384 εκατομμύρια ασθενείς με ΧΑΠ παγκοσμίως με περίπου 3 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο.^{2,3} Λόγω του αυξανόμενου ρυθμού καπνιστών στις αναπτυσσόμενες χώρες, ο επιπολασμός αναμένεται τα επόμενα 30 χρόνια να αυξηθεί και υπολογίζεται ότι το 2030 οι θάνατοι από την ΧΑΠ θα ξεπερνάνε τα 4,5 εκατομμύρια ετησίως.^{4,5}

1.1.3 Νοσηρότητα

Ως νοσηρότητα νοούνται οι επισκέψεις γιατρών κατ'οίκον, επισκέψεις σε επείγουσες υπηρεσίες και νοσηλεία. Παρόλο που οι βάσεις δεδομένων για αυτές τις παραμέτρους αποτελεσμάτων είναι λιγότερο διαθέσιμες και συνήθως λιγότερο αξιόπιστες από τις βάσεις δεδομένων θνησιμότητας, τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι η νοσηρότητα λόγω ΧΑΠ αυξάνεται με την ηλικία. Η νοσηρότητα από τη ΧΑΠ μπορεί να επηρεαστεί από άλλες συνυπάρχουσες χρόνιες παθήσεις (π.χ. καρδιαγγειακές παθήσεις, μυοσκελετικές διαταραχές, σακχαρώδη διαβήτης)⁶ οι οποίες πιθανόν να έχουν αντίκτυπο στην κατάσταση υγείας του ασθενούς, καθώς και να παρεμποδίζουν τη διαχείριση της ΧΑΠ.

1.1.4 Θνησιμότητα

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)^{2,3} εκδίδει ετησίως στατιστικά για επιλεγμένες αιτίες θανάτου. Μία από αυτές είναι και η ΧΑΠ. Παρ'όλα αυτά η ανάγνωση των αποτελεσμάτων θέλει προσοχή για τον απλούστατο λόγο ότι μετά την 10^η έκδοση των Διεθνών Στατιστικών Ταξινόμησης των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων (ICD 10) για τους θανάτους λόγω ΧΑΠ έχει χρησιμοποιηθεί ο γενικότερος όρος «ΧΑΠ και συνοδοί νόσοι» (ICD 10code J42). Η ΧΑΠ παραμένει μία από τις πιο σημαντικές αιτίες θανάτου

παγκοσμίως(3^η αιτία θανάτου το 2011 στις ΗΠΑ).Η ΧΑΠ, η οποία κατέλαβε την έκτη θέση ως αιτία θανάτου το 1990 , θα καταστεί η τρίτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως έως το 2020 και η τέταρτη κύρια αιτία θανάτου το 2030.Υπολογίζεται ότι το 2030 οι θάνατοι από την ΧΑΠ θα ξεπερνάνε τα 4,5 εκατομμύρια ετησίως.^{7,8,9} Αυτή η αυξημένη θνησιμότητα οφείλεται κυρίως στην επιδεινούμενη επιδημία του καπνίσματος, στη μειωμένη θνησιμότητα από άλλες κοινές αιτίες θανάτου (π.χ. ισχαιμική καρδιακή νόσο, μολυσματικές ασθένειες) του παγκόσμιου πληθυσμού.

1.1.5 Οικονομική επιβάρυνση

Η ΧΑΠ σχετίζεται με σημαντικό οικονομικό βάρος. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το συνολικό άμεσο κόστος των αναπνευστικών ασθενειών εκτιμάται ότι είναι περίπου 6% του συνολικού προϋπολογισμού για την υγειονομική περίθαλψη, ενώ η ΧΑΠ αντιπροσωπεύει το 56% (38,6 δισ. Ευρώ) αυτού του κόστους αναπνευστικής νόσου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες,¹⁰ το εκτιμώμενο άμεσο κόστος της ΧΑΠ είναι 29,5 δισ. Δολάρια και το έμμεσο κόστος 20,4 δισ. Δολάρια. Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής επιβάρυνσης της ΧΑΠ στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι υπάρχει μια εντυπωσιακή άμεση σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της ΧΑΠ και του κόστους της περίθαλψης και η κατανομή του κόστους αλλάζει καθώς εξελίσσεται η ασθένεια. Για παράδειγμα, η νοσηλεία και το κόστος οξυγόνου αυξάνονται όσο αυξάνεται η σοβαρότητα της ΧΑΠ.

Οποιαδήποτε εκτίμηση των άμεσων ιατρικών δαπανών για την κατ 'οίκον φροντίδα δεν αντιπροσωπεύει το πραγματικό κόστος της οικιακής φροντίδας στην κοινωνία, επειδή αγνοεί την οικονομική αξία της περίθαλψης που παρέχεται σε άτομα με ΧΑΠ από μέλη της οικογένειας. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, το άμεσο ιατρικό κόστος μπορεί να είναι λιγότερο σημαντικό από την επίδραση της ΧΑΠ στην παραγωγικότητα στο χώρο εργασίας και στο σπίτι, επειδή ο τομέας της υγειονομικής περίθαλψης ενδέχεται να μην παρέχει μακροχρόνιες υπηρεσίες υποστήριξης σε ασθενείς σταδίου IV.

1.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ΧΑΠ

1.2.1 Γενετικοί παράγοντες

Ο παράγοντας γενετικού κινδύνου που τεκμηριώνεται καλύτερα είναι μια σοβαρή κληρονομική ανεπάρκεια της άλφα-1 αντιθρυψίνης (AATD),¹¹ ένας κύριος ανασταλτικός παράγοντας των πρωτεασών σερίνης. Αν και η ανεπάρκεια του AATD σχετίζεται μόνο με ένα μικρό μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού, απεικονίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών εκθέσεων που προδιαθέτουν ένα άτομο. Ένας σημαντικός οικογενειακός κίνδυνος περιορισμού της ροής του αέρα έχει παρατηρηθεί σε άτομα που καπνίζουν και είναι αδέρφια ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ, υποδηλώνοντας ότι η γενετική και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θα μπορούσαν να επηρεάσουν αυτήν την ευαισθησία. Ενιαία γονίδια, όπως τα γονίδια που κωδικοποιούν την μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας 12 (MMP12), έχουν συσχετισθεί με μείωση της πνευμονικής λειτουργίας.

1.2.2 Ηλικία και φύλο

Η ηλικία¹² συχνά αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου για τη ΧΑΠ. Δεν είναι σαφές εάν η υγιής γήρανση ως τέτοια οδηγεί σε ΧΑΠ ή αν η ηλικία αντικατοπτρίζει το άθροισμα των σωρευτικών εκθέσεων καθ όλη τη διάρκεια της ζωής. Η άσκηση των αεραγωγών και του παρεγχύματος μιμείται ορισμένες από τις δομικές αλλαγές που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Στο παρελθόν, οι περισσότερες μελέτες έχουν αναφέρει ότι ο επιπολασμός και η θνησιμότητα της ΧΑΠ είναι μεγαλύτεροι στους άνδρες από τις γυναίκες, αλλά πιο πρόσφατα δεδομένα από ανεπτυγμένες χώρες ανέφεραν ότι η επικράτηση της ΧΑΠ είναι πλέον σχεδόν ίση στους άνδρες και τις γυναίκες,¹³ μεταβάλλοντας τα πρότυπα καπνίσματος.

1.2.3 Εξέλιξη και ανάπτυξη του πνεύμονα

Οι διαδικασίες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της κύησης, της γέννησης και των εκθέσεων κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας επηρεάζουν την ανάπτυξη του πνεύμονα.¹⁴ Η μειωμένη πνευμονική λειτουργία (όπως μετράται με σπιρομέτρηση) μπορεί να εντοπίσει άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ. Οποιοσδήποτε παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη του πνεύμονα κατά τη διάρκεια της κύησης και της παιδικής ηλικίας έχει τη δυνατότητα αύξησης του κινδύνου ενός ατόμου για ανάπτυξη ΧΑΠ.

1.2.4 Έκθεση σε σωματίδια

Σε όλο τον κόσμο, το κάπνισμα τσιγάρων είναι ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου για τη ΧΑΠ.^{15,16} Οι καπνιστές των τσιγάρων έχουν υψηλότερο επιπολασμό των αναπνευστικών συμπτωμάτων και των ανωμαλιών της πνευμονικής λειτουργίας, μεγαλύτερο ετήσιο ρυθμό μείωσης του FEV και υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας της ΧΑΠ από τους μη καπνιστές. Άλλοι τύποι καπνού π.χ. πίπα, πούρα και μαριχουάνα είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για τη ΧΑΠ.^{17,18,19,20} Η παθητική έκθεση στον καπνό τσιγάρων,¹⁶ γνωστή και ως καπνός του περιβάλλοντος καπνού (ETS), μπορεί επίσης να συμβάλει σε αναπνευστικά συμπτώματα και ΧΑΠ, αυξάνοντας το συνολικό βάρος των πνευμόνων από εισπνεόμενα σωματίδια και αέρια. Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης¹⁴ μπορεί να θέσει σε κίνδυνο το έμβρυο, επηρεάζοντας την ανάπτυξη του εμβρύου και την ανάπτυξη των πνευμόνων στη μήτρα και ενδεχομένως στην εκκίνηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι επαγγελματικές εκθέσεις, συμπεριλαμβανομένων των οργανικών και ανόργανων σκονών, των χημικών παραγόντων και των αναθυμιάσεων, είναι ένας υποεκτιμημένος παράγοντας κινδύνου για τη Χ.Α.Π. Η ξυλεία,²¹ η ζωική κοπριά, τα υπολείμματα των καλλιεργειών και ο άνθρακας, που συνήθως καίγονται σε ανοικτές φωτιές ή σόμπες που λειτουργούν ανεπαρκώς, επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης.^{22,23,24} Υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η εσωτερική ρύπανση από τη μαγειρική και τη θέρμανση από βιομάζα²⁵ σε κακές αεριζόμενες κατοικίες αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη ΧΑΠ. Σχεδόν τρία δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως χρησιμοποιούν τη βιομάζα²⁶ και τον άνθρακα ως κύρια πηγή ενέργειας για το μαγείρεμα, τη θέρμανση και άλλες οικιακές ανάγκες, οπότε ο πληθυσμός σε κίνδυνο παγκοσμίως είναι πολύ μεγάλος.

Τα υψηλά επίπεδα αστικής ατμοσφαιρικής ρύπανσης και έκθεσης σε επιβλαβείς ουσίες εντός των επαγγελματικών χώρων επιβαρύνουν αρκετά τα άτομα με υπάρχουσα καρδιακή ή πνευμονική νόσο.^{27,28,29} Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ωρίμανση και την ανάπτυξη των πνευμόνων.

1.2.5 Κοινωνικοοικονομική κατάσταση

Η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ, αλλά τα στοιχεία της φτώχειας που συμβάλλουν είναι ασαφή.³⁰ Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΧΑΠ είναι αντίστροφα συνδεδεμένος με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Ωστόσο, δεν είναι σαφές, εάν αυτό το

σχέδιο αντανάκλα τις εκθέσεις σε εσωτερικούς και εξωτερικούς ρύπους αέρα, τον συνωστισμό, την κακή διατροφή, τις μολύνσεις ή άλλους παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση.

1.2.6 Λοιμώξεις

Ένα ιστορικό βαριάς παιδικής αναπνευστικής λοίμωξης έχει συσχετιστεί με μειωμένη λειτουργία των πνευμόνων και αυξημένα αναπνευστικά συμπτώματα κατά την ενηλικίωση. Η ευαισθησία στις λοιμώξεις παίζει ρόλο στις παροξύνσεις της ΧΑΠ, αλλά η επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου είναι λιγότερο ξεκάθαρη. Εκεί αποτελεί ένδειξη ότι η μόλυνση από τον ιό HIV³¹ επιταχύνει την εμφάνιση εμφυσήματος που σχετίζεται με το κάπνισμα και η φυματίωση³² έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για τη ΧΑΠ. Επιπλέον, η φυματίωση είναι τόσο διαφορετική διάγνωση της ΧΑΠ όσο και πιθανή συννοσηρότητα.

1.2.7 Παθολογοανατομία

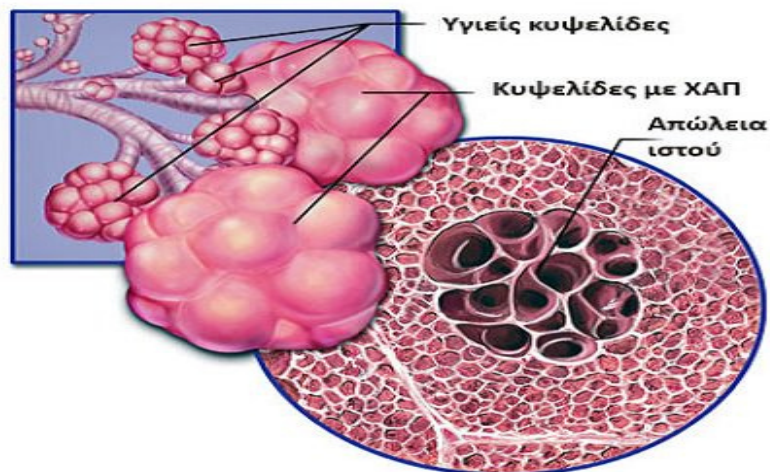
Η εισπνοή του καπνού του τσιγάρου ή καπνού από καύση ακατάλληλων υλικών προκαλεί μια μόνιμη φλεγμονή. Η μόνιμη αυτή φλεγμονή, φυσιολογική στους υγιείς ανθρώπους, πιθανόν προκαλεί παρεγχυματική βλάβη-εμφυσηματικές βλάβες- και διακοπή της φυσιολογικής ανανέωσης των κυττάρων και των αμυντικών μηχανισμών-Νόσος των μικρών αεραγωγών. Όλες αυτές οι παθολογοανατομικές βλάβες οδηγούν σε παγίδευση αέρα και προοδευτικά μείωση της ροής του αέρα.

Οι παθολογοανατομικές αλλαγές, χαρακτηριστικές της ΧΑΠ, εντοπίζονται στους αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στα πνευμονικά αγγεία. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν χρόνια φλεγμονή, με αυξημένο αριθμό συγκεκριμένων παθολογικών κυττάρων σε διαφορετικές περιοχές του πνεύμονα, καθώς επίσης και δομικές αλλαγές οι οποίες προκαλούνται από τις επαναλαμβανόμενες φλεγμονές. Γενικά οι φλεγμονώδεις και οι δομικές αλλαγές αυξάνονται ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου και παραμένουν σταθερές ακόμα και αν διακοπεί το κάπνισμα. Η συστηματική φλεγμονή μπορεί να είναι παρούσα και να παίζει καθοριστικό ρόλο και στις συνυπάρχουσες παθήσεις της ΧΑΠ.

(Εικόνα 2)

Εικόνα 2

Υγιείς κυψελίδες και κυψελίδες με παθολογοανατομικές αλλαγές ΧΑΠ



1.2.8 Παθογένεια

Η φλεγμονή που παρατηρείται στην αναπνευστική οδό των ασθενών με ΧΑΠ, φαίνεται ότι είναι μια παραλλαγή της φυσιολογικής φλεγμονώδους αντίδρασης της αναπνευστικής οδού σε ερεθιστικές ουσίες όπως ο καπνός του τσιγάρου. Ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ακόμη. Μάλλον σημαντικό ρόλο έχουν το οξειδωτικό στρές³³ και η αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνασών, που μαζί οδηγούν στις χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές βλάβες της ΧΑΠ. Η συστηματική φλεγμονή επιμένει μετά την διακοπή του καπνίσματος, μέσω άγνωστων μηχανισμών. Το οξειδωτικό στρές, μέσω των βιοδεικτών του αυξάνεται κατά την διάρκεια των παροξύνσεων, ενώ οι οξειδωτικές ουσίες αυξάνονται με το κάπνισμα του τσιγάρου και την εισπνοή άλλων ουσιών και απελευθερώνονται από φλεγμονώδη κύτταρα όπως είναι τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα. Επίσης μπορεί η αύξηση αυτή να οφείλεται και στην μείωση παραγωγής των ενδογενών αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια παίζει η ανισορροπία των πρωτεασών και των αντιπρωτεασών. Οι πρωτεάσες διαλύουν τα στοιχεία του συνδετικού ιστού, ενώ οι αντιπρωτεάσες αντιτίθενται στην ενέργεια αυτή. Αυξημένα επίπεδα πρωτεασών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι πρωτεάσες επίσης συμμετέχουν στην καταστροφή της ελαστίνης- ενός σημαντικού στοιχείου του συνδετικού ιστού του πνευμονικού παρεγχύματος, και πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στο εμφύσημα. Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια χαρακτηρίζεται από αυξημένους αριθμούς μακροφάγων στους περιφερικούς αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στα πνευμονικά αγγεία,

μαζί με αυξημένα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα (Tc1, Th1, Th17 και ILC3 κύτταρα).

1.2.9 Παθοφυσιολογία

Η φλεγμονή και η στένωση των περιφερικών αεραγωγών οδηγούν σε μειωμένη FEV1.³⁴ Η καταστροφή του παρεγχύματος λόγω του εμφυσήματος συμβάλλει επίσης στον περιορισμό της ροής του αέρα και οδηγεί σε μειωμένη ανταλλαγή αερίων.³⁵ Υπάρχουν επίσης κάποια νέα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι εκτός από την στένωση των αεραγωγών, υπάρχει απώλεια μικρών αεραγωγών, η οποία μπορεί να συμβάλλει στον περιορισμό της ροής του αέρα. Η έκταση της φλεγμονής, της ίνωσης και των εκκρίσεων στους μικρούς αεραγωγούς συσχετίζονται με τη μείωση του FEV1 και του λόγου FEV1 / FVC και πιθανώς με την επιταχυνόμενη μείωση του FEV1, που είναι χαρακτηριστική της ΧΑΠ.

Αυτός ο περιορισμός του όγκου των περιφερικών αεραγωγών παγιδεύει προοδευτικά τον αέρα κατά την εκπνοή, με αποτέλεσμα την υπερδιάταση. Η στατική υπερδιάταση μειώνει την ικανότητα εισπνοής και συσχετίζεται συνήθως με την δυναμική υπερδιάταση κατά τη διάρκεια της άσκησης, οδηγώντας σε αυξημένη δύσπνοια και περιορισμό της ικανότητας άσκησης. Αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην βλάβη των ενδογενών συσταλτικών ιδιοτήτων των αναπνευστικών μυών.

Θεωρείται ότι η υπερδιάταση αναπτύσσεται νωρίς στην ασθένεια και είναι ο κύριος μηχανισμός για την δύσπνοια στην άσκηση. Τα βρογχοδιασταλτικά που δρουν στους περιφερικούς αεραγωγούς μειώνουν την παγίδευση αέρα, μειώνοντας έτσι τους όγκους των πνευμόνων και βελτιώνοντας τα συμπτώματα και την ικανότητα άσκησης.

Οι διαταραχές ανταλλαγής αερίων,³⁵ που εμφανίζονται στην νόσο καταλήγουν συνήθως σε υποξαιμία και υπερκαπνία. Γενικά, η ανταλλαγή αερίων για το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα επιδεινώνονται καθώς εξελίσσεται η ασθένεια. Ο μειωμένος αερισμός μπορεί επίσης να οφείλεται σε μειωμένα αναπνευστικά ερεθίσματα ή σε αυξημένο αερισμό του νεκρού χώρου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα όταν συνδυάζεται με μειωμένο αερισμό, λόγω της αυξημένης προσπάθειας εξαιτίας του σοβαρού περιορισμού. Οι ανωμαλίες στον κυψελιδικό αερισμό και το μειωμένο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο επιδεινώνουν περαιτέρω τις ανωμαλίες του VA / Q (λόγος αερισμού / αιμάτωσης).

Η υπερέκκριση της βλέννης, με αποτέλεσμα τον χρόνια παραγωγικό βήχα, αποτελεί χαρακτηριστικό της χρόνιας βρογχίτιδας και δεν συνδέεται απαραίτητα με τον περιορισμό της ροής του αέρα. Αντίθετα, δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ

συμπτωματική υπερέκκριση βλέννης. Όταν υπάρχει, η υπερέκκριση της βλέννης οφείλεται σε αυξημένο αριθμό κυψελιδικών κυττάρων και διογκωμένων υποβλεννογονίων αδένων, τόσο λόγω του χρόνιου ερεθισμού των αεραγωγών από τον καπνό τσιγάρων όσο και από άλλους επιβλαβείς παράγοντες. Αρκετοί μεσολαβητές και πρωτεάσες διεγείρουν την υπερέκκριση βλέννης και πολλοί από αυτούς ασκούν τις δράσεις τους μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).³⁶

1.2.10 Πνευμονική υπέρταση.

Η πνευμονική υπέρταση³⁷ μπορεί να αναπτυχθεί αργά κατά τη διάρκεια της ΧΑΠ και οφείλεται κυρίως στην υποξική αγγειοσύσπαση των μικρών πνευμονικών αρτηριών, με αποτέλεσμα τελικά διαρθρωτικές αλλοιώσεις που περιλαμβάνουν εσωτερική υπερπλασία και αργότερα υπερτροφία / υπερπλασία των λείων μυών. Ακόμη και σε ήπια ΧΑΠ ή σε καπνιστές ευαίσθητους στο εμφύσημα υπάρχουν σημαντικές ανωμαλίες στην πνευμονική μικροαγγειακή ροή του αίματος, που επιδεινώνεται με την πρόοδο της νόσου. Μία φλεγμονώδης αντίδραση των αγγείων, παρόμοια με αυτή των αεραγωγών, παρατηρείται επίσης στη ΧΑΠ, μαζί με στοιχεία δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η απώλεια του πνευμονικού τριχοειδικού δικτύου στο εμφύσημα μπορεί να συμβάλλει περαιτέρω στην αύξηση της πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία. Η προοδευτική πνευμονική υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και τελικά σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι ενδιαφέρον, ότι η διάμετρος της πνευμονικής αρτηρίας όπως μετρήθηκε με υπολογιστική τομογραφία (CT) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης παρόξυνσης, ανεξάρτητα από το προηγούμενο ιστορικό παροξύνσεων.

1.2.11 Παροξύνσεις

Οι παροξύνσεις^{38,39,40} των αναπνευστικών συμπτωμάτων που προκαλούνται από λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, από βακτηρίδια ή ιούς (που μπορεί να συνυπάρχουν), περιβαλλοντικούς ρύπους ή άγνωστους παράγοντες συμβαίνουν συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μία χαρακτηριστική αντίδραση με αυξημένη φλεγμονή εμφανίζεται κατά τη διάρκεια επεισοδίων βακτηριδιακής λοίμωξης ή λοίμωξης από ιό. Κατά τη διάρκεια παροξύνσεων υπάρχει αυξημένη υπερδιάταση και παγίδευση αέρα, με μειωμένη εκπνευστική ροή, γεγονός που συμβάλλει στην αυξημένη δύσπνοια, επιδείνωση των διαταραχών VA/ Q και υποξαιμία. Κατά τη διάρκεια παροξύνσεων υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης φλεγμονής των αεραγωγών. Άλλες καταστάσεις (πνευμονία, εμβολή από

θρόμβο και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια) μπορεί να μιμηθούν ή να επιδεινώσουν μια παρόξυνση της ΧΑΠ.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν συνυπάρχουσες χρόνιες ασθένειες που συνδέονται με τους ίδιους παράγοντες κινδύνου ,π.χ. κάπνισμα ή γήρανση που μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην κατάσταση της υγείας και στην επιβίωση. Ο περιορισμός της ροής του αέρα και ιδιαίτερα η υπερδιάταση επηρεάζουν την καρδιακή λειτουργία και την ανταλλαγή αερίων .Οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές στην κυκλοφορία μπορεί να συμβάλλουν στην απώλεια μυϊκής μάζας και την καχεξία και μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν συννοσηρότητες όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, η οστεοπόρωση, η αναιμία, ο διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο.

Τα αίτια μίας παρόξυνσης μπορεί να είναι κάποιο από τα ακόλουθα:

Ιοί

Ρινοϊοί (κοινό κρυολόγημα),Coronavirus ,ιοί Influenza A και B ,Parainfluenza Αδενοϊοί, Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV)

Άτυποι μικροοργανισμοί

Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae

Βακτήρια

Haemophilus influenzae ,Streptococcus pneumoniae ,Moraxella catarrhalis

Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa

Κοινοί παράγοντες μόλυνσης

Διοξειδίο αζώτου, Σωματίδια, Διοξειδίο του θείου, Όζον

2. Διάγνωση της ΧΑΠ

Η ΧΑΠ πρέπει να θεωρείται πιθανή σε όποιον ασθενή εμφανίζει δύσπνοια,^{41,42} χρόνιο βήχα, χρόνια παραγωγή πτυέλων ή έχει ιστορικό έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες. Η διάγνωση γίνεται με την φυσική εξέταση, τα συμπτώματα και την σπιρομέτρηση. Η παρουσία ενός λόγου μετά-βρογχοδιαστολή FEV1 / FVC <0,70 επιβεβαιώνει την ύπαρξη διαρκούς περιορισμού της ροής αέρα και συνεπώς της ΧΑΠ σε ασθενείς με ανάλογα συμπτώματα και σημαντικές εκθέσεις σε επιβλαβή ερεθίσματα.

Η χρόνια και προοδευτική δύσπνοια είναι το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΧΑΠ και αποτελεί κύρια αιτία της αναπηρίας και του άγχους που σχετίζεται με τη νόσο. Οι τυπικοί ασθενείς με ΧΑΠ περιγράφουν τη δύσπνοια τους ως αίσθηση αυξημένης προσπάθειας για αναπνοή, δυσφορία ή αλλιώς πείνα για αέρα. Ωστόσο, οι όροι που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη δύσπνοια μπορεί να ποικίλουν τόσο ατομικά όσο και πολιτισμικά. Υπάρχουν 2 ερωτηματολόγια αντικειμενικής μέτρησης της δύσπνοιας:

A) το Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale⁴³ και

B) το COPD Assesment Test(CAT)⁴⁴

A) Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale

0	Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση
1	Έχω δύσπνοια όταν βαδίζω γρήγορα σε επίπεδο έδαφος ή βαδίζω σε μικρή ανηφόρα
2	Σε επίπεδο έδαφος, βαδίζω πιο αργά από άτομα της ίδιας ηλικίας λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσω για μια ανάσα όταν βαδίζω με το δικό μου ρυθμό
3	Σταματάω για να πάρω μια ανάσα μετά από 100 μέτρα περίπου ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος
4	Έχω τόσο δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι ή έχω δύσπνοια ακόμη και όταν ντύνομαι

B) COPD Assesment Test-CAT

Δεν βήχω ποτέ	0 1 2 3 4 5	Βήχω συνέχεια	
Δεν έχω καθόλου φλέγμα (βλέννα) στο στήθος	0 1 2 3 4 5	Το στήθος μου είναι εντελώς γεμάτο με φλέγμα (βλέννα)	
Δεν αισθάνομαι καθόλου σφίξιμο στο στήθος	0 1 2 3 4 5	Αισθάνομαι έντονο σφίξιμο στο στήθος	
Δεν λαχανιάζω όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	0 1 2 3 4 5	Λαχανιάζω πολύ όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	
Δεν έχω κανένα περιορισμό όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	0 1 2 3 4 5	Περιορίζομαι πολύ όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	
Νιώθω αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι παρά την πνευμονική πάθησή μου	0 1 2 3 4 5	Δεν νιώθω καθόλου αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Κοιμάμαι ήρεμα	0 1 2 3 4 5	Δεν κοιμάμαι ήρεμα λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Έχω πολλή ενέργεια	0 1 2 3 4 5	Δεν έχω καθόλου ενέργεια	

2.1 Φυσική εξέταση

Μια φυσιολογική φυσική εξέταση⁴⁵ μπορεί να είναι κοινή στα αρχικά στάδια της ΧΑΠ. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται, κάποια ευρήματα μπορεί να γίνονται εμφανή και σε προχωρημένα στάδια να είναι σαφώς παθολογικά. Σημεία περιορισμού της ροής του αέρα, συχνά δεν υπάρχουν έως ότου η βλάβη της λειτουργίας των πνευμόνων να είναι σημαντική. Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να ελέγχεται ο αναπνευστικός ρυθμός, το βάρος και το ύψος τους. Από την άλλη, όσον αφορά τα σημεία από την φυσική εξέταση, οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά παρουσιάζουν παράταση εκπνοής, συριγμό, αυξημένη αναπνευστική συχνότητα, υπερδιάταση πνευμόνων, επιπέδωση ημιδιαφραγμάτων, μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος, αναπνοή με προπύετα χείλεων, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, εισολκή κατώτερου θωρακικού κλωβού καθώς και οιδήματα κάτω άκρων.

2.2 Συμπτώματα

Ο βήχας με παραγωγή πτυέλων υπάρχει σε ποσοστό έως 30% των ασθενών. Ο χρόνιος βήχας είναι συχνά το πρώτο σύμπτωμα της ΧΑΠ. Αρχικά, ο βήχας μπορεί να είναι διακεκομμένος, αλλά στη συνέχεια μπορεί να υπάρχει κάθε μέρα, συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Ο χρόνιος βήχας στη ΧΑΠ μπορεί να είναι παραγωγικός ή μη παραγωγικός. Σε ορισμένες περιπτώσεις, σημαντικός περιορισμός ροής αέρα μπορεί να αναπτυχθεί χωρίς την παρουσία βήχα.

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν από ημέρα σε ημέρα και μπορεί να προηγηθούν της ανάπτυξης του περιορισμού της ροής αέρα κατά πολλά χρόνια. Τα άτομα, ιδιαίτερα εκείνα με παράγοντες κινδύνου ΧΑΠ, που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να εξετάζονται συχνά. Αυτά τα συμπτώματα των ασθενών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν στην ανάπτυξη κατάλληλων παρεμβάσεων. Σημαντικός περιορισμός της ροής αέρα μπορεί επίσης να υπάρχει χωρίς χρόνια δύσπνοια και / ή βήχα και παραγωγή πτυέλων και αντίστροφα.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως εκκρίνουν μικρές ποσότητες ανθεκτικών πτυέλων με βήχα. Συστηματική παραγωγή πτυέλων για τρεις ή περισσότερους μήνες σε δύο διαδοχικά χρόνια (αν δεν υπάρχουν άλλες προϋποθέσεις που να το εξηγούν) είναι ο κλασικός ορισμός της χρόνιας βρογχίτιδας, αλλά αυτός είναι ένας κάπως αυθαίρετος ορισμός που δεν αντικατοπτρίζει το σύνολο της παραγωγής πτυέλων που συμβαίνει στη ΧΑΠ. Η παραγωγή πτυέλων είναι συχνά δύσκολο να εκτιμηθεί επειδή οι ασθενείς μπορεί να καταπίνουν τα πτύελα αντί να τα αποβάλλουν. Επιπλέον, η παραγωγή των πτυέλων μπορεί να είναι διακεκομμένη με περιόδους έξαρσης διακοπτόμενες από περιόδους ύφεσης.

Οι ασθενείς που παράγουν μεγάλες ποσότητες πτυέλων μπορεί να έχουν υποκείμενη βρογχεκτασία. Η παρουσία πυωδών πτυέλων αντανακλά την αύξηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών, και η αύξηση τους μπορεί να προσδιορίσει την έναρξη μιας βακτηριδιακής παρόξυνσης, αν και ο συσχετισμός είναι σχετικά ασθενής.

Ο συριγμός και η σύσφιξη του θώρακα είναι συμπτώματα που μπορεί να διαφέρουν μεταξύ ημερών και δεν χρειάζεται να συνοδεύονται από ακροαστικά ευρήματα. Εναλλακτικά, μπορούν να υπάρχουν διάχυτοι εισπνευστικοί ή εκπνευστικοί συριγμοί στην ακρόαση.

Το σφίξιμο στο στήθος ακολουθεί συχνά την άσκηση, χωρίς να είναι εντοπισμένο, έχει χαρακτηριστικά μυικά και μπορεί να προκύψει από ισομετρική συστολή των

μεσοπλεύριων μυών. Απουσία συριγμού ή θωρακικού άλγους δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΧΑΠ, ούτε η παρουσία αυτών των συμπτωμάτων επιβεβαιώνει τη διάγνωση της.

2.3 Σπυρομέτρηση

Οι περισσότερες μελέτες ορίζουν την ΧΑΠ μόνο με σπυρομέτρηση και όχι με συνδυασμό συμπτωμάτων και σπυρομέτρησης. Έτσι έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της υποδιάγνωσης ή υπερδιάγνωσης της ΧΑΠ. Η σπυρομέτρηση^{46,47,48} είναι η πιο αναπαραγώγιμη και αντικειμενική μέτρηση του περιορισμού της ροής αέρα. Είναι μια μη επεμβατική και άμεσα διαθέσιμη εξέταση. Παρά την καλή ευαισθησία της, η μέτρηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής από μόνη της δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα ως η μοναδική διαγνωστική δοκιμασία λόγω της ασθενούς ειδικότητάς της. Η καλής ποιότητας σπυρομετρική μέτρηση είναι δυνατή σε κάθε υγειονομικό κέντρο και όλοι οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που φροντίζουν τους ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να έχουν πρόσβαση στη σπυρομέτρηση.

2.3.1 Ορισμοί

Η FVC είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται με την μέγιστη βίαιη προσπάθεια από το επίπεδο μιας μέγιστης εισπνοής, δηλ. η ζωτική χωρητικότητα που εκτελείται με την μέγιστη εκπνευστική προσπάθεια, εκφρασμένη σε λίτρα, στη θερμοκρασία του σώματος και στην πίεση του περιβάλλοντος, κορεσμένη με υδρατμούς (BTPS).

Ο FEV1 είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται κατά το πρώτο δευτερόλεπτο μιας βίαιης εκπνοής από το επίπεδο μιας μέγιστης εισπνοής, εκφρασμένη σε λίτρα, στη θερμοκρασία του σώματος και στην πίεση του περιβάλλοντος, κορεσμένη με υδρατμούς (BTPS).

2.3.2 Εξοπλισμός

Το σπυροόμετρο πρέπει να μπορεί να συσσωρεύει όγκο για διάστημα ≥ 15 s (συνιστώνται μακρύτεροι χρόνοι) και να μετράει όγκους ≥ 8 L (BTPS) με ακρίβεια τουλάχιστον $\pm 3\%$ της ένδειξης ή $\pm 0,050$ L (όποια είναι μεγαλύτερη) με ροές μεταξύ 0 και $14 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$. Η συνολική αντίσταση στη ροή του αέρα στα $14.0 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ πρέπει να είναι $<1.5 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ($0.15 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) και οι απαιτήσεις ακρίβειας πρέπει να πληρούνται υπό συνθήκες BTPS για έως οκτώ διαδοχικούς χειρισμούς FVC, που εκτελούνται σε περίοδο 10 λεπτών, χωρίς εισπνοή από το όργανο.⁴⁷

2.3.3 Απαιτήσεις

Οι ελάχιστες απαιτήσεις⁴⁷ είναι οι εξής:

- 1) Διατήρηση του ημερολογίου των αποτελεσμάτων βαθμονόμησης
- 2) Τεκμηρίωση των επισκευών ή άλλων αλλαγών που επαναφέρουν τον εξοπλισμό σε αποδεκτή λειτουργία
- 3) Ημερομηνίες ενημερώσεων ή αλλαγών λογισμικού και υλικού και
- 4) Αν ο εξοπλισμός αλλάξει ή μεταφερθεί (π.χ. βιομηχανικές έρευνες), οι έλεγχοι βαθμονόμησης και οι διαδικασίες ελέγχου ποιότητας πρέπει να επαναληφθούν πριν αρχίσουν οι περαιτέρω δοκιμές.

Οι έλεγχοι βαθμονόμησης πρέπει να διενεργούνται καθημερινά, ή συχνότερα, εφόσον καθορίζονται από τον κατασκευαστή. Η σύριγγα που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της βαθμονόμησης όγκου των σπιρομέτρων πρέπει να έχει ακρίβεια ± 15 mL ή $\pm 0,5\%$ της πλήρους κλίμακας (15 mL για σύριγγα 3 λίτρων) και ο κατασκευαστής πρέπει να παρέχει συστάσεις σχετικά με τα κατάλληλα διαστήματα μεταξύ των ελέγχων βαθμονόμησης. Οι σύριγγες βαθμονόμησης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά (π.χ. μηνιαίως) για διαρροή σε περισσότερους από έναν όγκους μέχρι το μέγιστο. Η σύριγγα βαθμονόμησης πρέπει να αποθηκεύεται και να χρησιμοποιείται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρείται η ίδια θερμοκρασία και υγρασία του χώρου δοκιμών. Αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα διατηρώντας τη σύριγγα σε άμεση γειτνίαση με το σπιρόμετρο, αλλά μακριά από το άμεσο ηλιακό φως και μακριά από πηγές θερμότητας.

Απαιτείται η χρήση ρινοπίεστρου ή απόφραξης των ρωθώνων με το χέρι και, για λόγους ασφαλείας, οι δοκιμασίες θα πρέπει κατά προτίμηση να γίνονται σε καθιστή θέση, χρησιμοποιώντας μια καρέκλα με χέρια και χωρίς τροχούς. Εάν οι δοκιμασίες γίνονται με τον ασθενή όρθιο ή σε άλλη θέση, αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται στην έκθεση.

Για να θεωρηθεί μια σπιρομέτρηση αποδεκτή πρέπει επίσης να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:^{47,48}

- 1) Χωρίς μια μη ικανοποιητική έναρξη εκπνοής, που χαρακτηρίζεται από υπερβολικό δισταγμό ή υπολογιζόμενο όγκο με λανθασμένη εκκίνηση ή $EV > 5\% FVC$ ή $0.150 L$, (όποιο είναι μεγαλύτερο)
- 2) Χωρίς βήχα κατά το πρώτο δευτερόλεπτο της δοκιμασίας, γεγονός που επηρεάζει τη μετρούμενη τιμή FEV1 ή οποιοδήποτε άλλο βήχα που, κατά την κρίση του τεχνικού, επηρεάζει την μέτρηση των ακριβών αποτελεσμάτων
- 3) χωρίς πρόωρη λήξη της εκπνοής

4) χωρίς φαινόμενο Valsalva (κλείσιμο γλωττίδας) ή δισταγμό κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας που προκαλεί διακοπή της ροής του αέρα, γεγονός που αποκλείει την ακριβή μέτρηση του FEV₁ ή της FVC

5) χωρίς διαρροή

6) χωρίς παρεμπόδιση του επιστομίου (π.χ. απόφραξη εξαιτίας της γλώσσας που τοποθετείται μπροστά από το επιστόμιο ή δοντιών μπροστά από το επιστόμιο, ή παραμόρφωση του επιστομίου λόγω δαγκώματος) και

7) χωρίς ένδειξη πρόσθετης αναπνοής κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

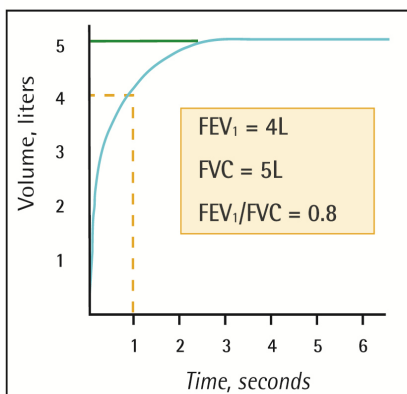
Παρ' όλο που μπορεί να υπάρχουν κάποιες περιστάσεις στις οποίες μπορεί να χρειαστούν περισσότερες από οκτώ διαδοχικές δοκιμασίες της FVC, τα οκτώ είναι γενικά ένα πρακτικό ανώτερο όριο για τα περισσότερα άτομα.

Στην εικόνα που ακολουθεί απεικονίζονται οι φυσιολογικές καμπύλες ροής όγκου καθώς και οι καμπύλες ροής-όγκου σε ασθενείς με ΧΑΠ (**Εικόνα 3A,B**)

Εικόνα 3

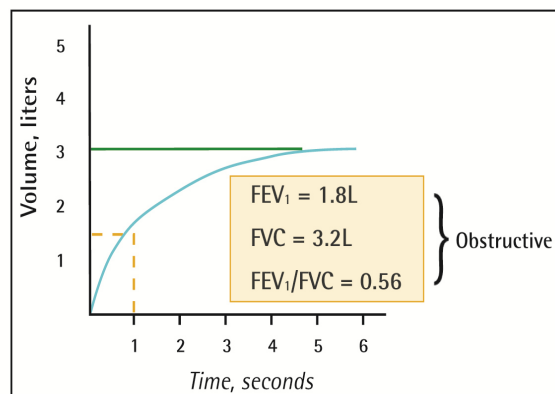
A) Φυσιολογική Σπιρομέτρηση

Figure 2.2A. Spirometry - Normal Trace



B) Σπιρομέτρηση Αποφρακτικού τύπου

Figure 2.2B. Spirometry - Obstructive Disease



FVC = ———
FEV₁ = - - - - -

2.3.4 Πρόσθετος Εξοπλισμός

Οι στιγμιαίες ροές πρέπει να μετρούνται με ακρίβεια $\pm 5\%$ της ένδειξης ή $\pm 0,200$ L \cdot s⁻¹, (όποιο είναι μεγαλύτερο), σε ένα εύρος από -14 έως 14 L \cdot s⁻¹. Το επίπεδο της ελάχιστης ανιχνεύσιμης ροής πρέπει να είναι 0,025 L \cdot s⁻¹. Όταν καταγράφεται ή προβάλλεται μια καμπύλη ροής-όγκου, η εκπνεόμενη ροή πρέπει να παριστάνεται προς τα πάνω και ο όγκος προς τα δεξιά. Πρέπει να διατηρείται μια αναλογία 2: 1 στην κλίμακα

ροής και όγκου, π.χ. 2 L • s-1 ροής και 1 λίτρο όγκου πρέπει να καταλαμβάνουν το ίδιο διάστημα στους αντίστοιχους άξονές τους.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση του σταθερού λόγου FEV1 / FVC για τον καθορισμό του περιορισμού της ροής του αέρα μπορεί να οδηγήσει σε συχνότερη διάγνωση της ΧΑΠ στους ηλικιωμένους και στη όχι τόσο συχνή διάγνωση σε ενήλικες <45 ετών, ιδιαίτερα σε ήπιες καταστάσεις.

2.3.5 Σταδιοποίηση

Η ταξινόμηση των ασθενών με ΧΑΠ ,ανάλογα της βαρύτητας της νόσου, γίνεται σύμφωνα με τις μετρηθείσες τιμές της FEV1 σε 4 στάδια: GOLD 1-4¹.

GOLD1:	ΗΠΙΑ	FEV1≥80% προβλεπόμενης
GOLD 2:	ΜΕΤΡΙΑ	50%≤FEV1<80% προβλεπόμενης
GOLD 3:	ΣΟΒΑΡΗ	30%≤FEV1<50% προβλεπόμενης
GOLD 4:	ΠΟΛΥ ΣΟΒΑΡΗ	<30%FEV1 προβλεπόμενης

-Στάδιο I: Ήπια ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από ήπιου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών (FEV1/FVC < 70% και FEV1 ≥ 80% των προβλεπόμενων τιμών), ενώ μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα όπως ο χρόνιος βήχας και η παραγωγή πτυέλων. Σε αυτό το στάδιο, το άτομο συνήθως αγνοεί την ύπαρξη του προβλήματος.

-Στάδιο II: Μέτρια ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από βαρύτερη απόφραξη των αεραγωγών (FEV1/FVC < 70% και 50% ≤ FEV1 < 80%), ενώ στα συμπτώματα προστίθεται η δύσπνοια κυρίως στην άσκηση. Αυτό είναι το στάδιο κατά το οποίο οι ασθενείς συνήθως απευθύνονται σε ιατρό για φροντίδα εξαιτίας της επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους.

-Στάδιο III: Σοβαρή ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη απόφραξη των αεραγωγών (FEV1/FVC < 70% και 30% ≤ FEV1 < 50%), με εντονότερη δύσπνοια και μειωμένη αντοχή στην άσκηση.

-Στάδιο IV: Πολύ σοβαρή ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από βαριά απόφραξη των αεραγωγών (FEV1/FVC < 70% και FEV1 < 30% ή FEV1 < 50% σε συνδυασμό με Χρόνια

Αναπνευστική Ανεπάρκεια). Η ποιότητα ζωής είναι σημαντικά επηρεασμένη ενώ κάθε παρόξυνση μπορεί να είναι απειλητική για την ζωή του ασθενούς.

3.Θεραπεία της ΧΑΠ

3.1 Διακοπή καπνίσματος

Η διακοπή καπνίσματος παίζει τον μεγαλύτερο ρόλο στην πορεία της ΧΑΠ.⁴⁹

3.1.1 Φαρμακοθεραπείες για την διακοπή του καπνίσματος

Προϊόντα αντικατάστασης νικοτίνης

Η θεραπεία αντικατάστασης νικοτίνης σε οποιαδήποτε μορφή (τσίχλα νικοτίνης, εισπνευστήρας, ρινικό εκνέφωμα, διαδερμικό έμπλαστρο, υπογλώσσιο δισκίο) αυξάνει αξιόπιστα τα ποσοστά μακροχρόνιας αποχής από το κάπνισμα. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη σωστή χρήση αυτών των προϊόντων για τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας. Οι ιατρικές αντενδείξεις στη θεραπεία αντικατάστασης νικοτίνης περιλαμβάνουν ασταθή στεφανιαία νόσο, μη θεραπευμένη νόσο του πεπτικού έλκους και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συνεχής μάσηση νικοτίνης παράγει εκκρίσεις που καταπίνονται και δεν απορροφούνται μέσω του στοματικού βλεννογόνου, οδηγούν σε μικρή απορρόφηση και μπορεί να προκαλέσουν ναυτία. Τα όξινα ποτά, ιδιαίτερα ο καφές, οι χυμοί και τα αναψυκτικά, παρεμβαίνουν στην απορρόφηση της νικοτίνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα

Η βαρενικλίνη, η βουπροπιόνη και η νορτριπυλίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα ποσοστά μακροχρόνιας διακοπής αλλά θα πρέπει πάντα να χρησιμοποιούνται ως ένα στοιχείο ενός υποστηρικτικού προγράμματος παρέμβασης και όχι μόνο του. Παρόλο που χρειάζεται να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες με αυτά τα φάρμακα, μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με συμβουλευτική και υποστήριξη έδειξε ποσοστά διακοπής σε ένα έτος κατά 30% με μόνο βουπροπιόνη με παρατεταμένη απελευθέρωση και 35% με βουπροπιόνη⁵⁰ παρατεταμένης απελευθέρωσης συν επιθέματα νικοτίνης.

3.2 Φαρμακευτική θεραπεία

3.2.1 β-ανταγωνιστές

Η κύρια δράση των β-ανταγωνιστών^{51,52,53} είναι η χαλάρωση των λείων μυών των αεραγωγών διεγείροντας τους βήτα-αδρενεργικούς υποδοχείς, που αυξάνουν την κυκλική AMP και προκαλούν λειτουργικό ανταγωνισμό στη βρογχοσυστολή. Υπάρχουν βήτα-αγωνιστές βραχείας δράσης (Short Acting B Agonists-SABA) και μακράς δράσης (Long Acting B Agonists-LABA). Η διάρκεια δράσης των SABA συνήθως δεν ξεπερνάει τις 4 έως

6 ώρες. Η συστηματική και η κατά επείγουσα χρήση των SABA βελτιώνει το FEV1 και τα συμπτώματα. Οι β- αγωνιστές μακράς δράσης παρουσιάζουν διάρκεια δράσης 12 ή περισσότερων ωρών. Η φορμοτερόλη και η σαλμετερόλη είναι LABA που χορηγούνται δύο φορές την ημέρα και βελτιώνουν σημαντικά τους όγκους του FEV1 και του πνεύμονα, τη δύσπνοια, την κατάσταση υγείας, τον βαθμό παροξυσμού και τον αριθμό των νοσηλειών, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στη θνησιμότητα ή στο ρυθμό πτώσης της πνευμονικής λειτουργίας. Η ινδακατερόλη είναι νέας γενιάς LABA που χορηγείται μία φορά την ημέρα βελτιώνοντας την αναπνοή, την κατάσταση της υγείας και αριθμό παροξύνσεων. Η ολατερόλη και η βιλαντερόλη είναι νέας γενιάς LABAs που βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία και τα συμπτώματα.

3.2.2 Αντιμουςκαρινικά φάρμακα

Τα αντιμουςκαρινικά φάρμακα εμποδίζουν τις βρογχοσυσταλτικές επιδράσεις της ακετυλοχολίνης στους μουςκαρινικούς υποδοχείς που εκφράζονται στους λείους μύς των αεραγωγών. Τα αντιμουςκαρινικά βραχείας δράσης (Short Acting Antimuscarinic Drugs-SAMA), συγκεκριμένα το ιπρατρόπιο, εμποδίζουν επίσης τον ανασταλτικό νευρωνικό υποδοχέα M2, ο οποίος πιθανώς μπορεί να προκαλέσει βρογχοσυστολή. Τα μακράς δράσεως αντιμουςκαρινικά (Long Acting Antimuscarinic Drugs-LAMA),^{54,55} όπως το τιοτρόπιο, το ακλιδίνιο, το βρωμιούχο γλυκοπυρόνιο και το ουμεκλιδίνιο έχουν παρατεταμένη δέσμευση στους M3 μουςκαρινικούς υποδοχείς, από ότι στους M2 μουςκαρινικούς υποδοχείς, παρατείνοντας έτσι τη διάρκεια του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος.

Μεταξύ των LAMAs, μερικά χορηγούνται μία φορά την ημέρα (tiotropium και umeclidinium),⁵⁵ άλλα 2 φορές την ημέρα (ακλιδίνιο) και μερικά έχουν εγκριθεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως σε ορισμένες χώρες και δύο φορές ημερησίως σε άλλες (γλυκοπυρόνιο). Οι θεραπείες LAMA⁵⁶ βελτιώνουν τα συμπτώματα, την αποτελεσματικότητα της πνευμονικής αποκατάστασης και μειώνουν τις παροξύνσεις και τις σχετικές νοσηλείες.

3.2.3 Μεθυλοξανθίνες

Μπορούν να δράσουν ως μη επιλεκτικοί αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, αλλά έχουν επίσης αναφερθεί ότι έχουν μία σειρά μη βρογχοδιασταλτικών δράσεων, η σημασία των οποίων αμφισβητείται.

3.2.4 Συνδυασμένη θεραπεία βρογχοδιασταλτικών

Ο συνδυασμός βρογχοδιασταλτικών^{57,58} με διαφορετικούς μηχανισμούς και διάρκεια δράσης μπορεί να αυξήσει τον βαθμό της βρογχοδιαστολής με μικρότερο κίνδυνο παρενεργειών σε σύγκριση με την αύξηση της δόσης ενός μόνο βρογχοδιασταλτικού. Οι συνδυασμοί SABAs και SAMAs είναι ανώτεροι σε σύγκριση με οποιοδήποτε φάρμακο στην βελτίωση του FEV1 και των συμπτωμάτων.

3.2.5 Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS)

Η φλεγμονή που σχετίζεται με τη ΧΑΠ έχει περιορισμένη ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή.^{59,60} Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των β2-αγωνιστών, της θεοφυλλίνης ή των μακρολιδίων μπορούν μερικώς να διευκολύνουν την ευαισθησία του κορτικοστεροειδούς στη ΧΑΠ. Υπήρξαν ενδείξεις για μέτρια μείωση του FEV1 (περίπου 40 mL) με απόσυρση του ICS, η οποία θα μπορούσε να συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα της ηωσινοφιλικής κυκλοφορίας στην αρχική γραμμή.

3.2.6 Τριπλή εισπνεόμενη θεραπεία

Η κλιμάκωση της εισπνεόμενης θεραπείας με την LABA συν LAMA συν ICS (τριπλή θεραπεία)⁶¹ μπορεί να συμβεί με διάφορες προσεγγίσεις. Αυτό μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία των πνευμόνων και τα συμπτώματα των ασθενών.

3.2.7 Από του στόματος γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή^{62,63,64,65} από του στόματος έχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της μυοπάθειας από στεροειδή που μπορεί να συμβάλει στην μυϊκή αδυναμία, τη μειωμένη λειτουργικότητα και την αναπνευστική ανεπάρκεια σε άτομα με πολύ σοβαρή ΧΑΠ. Τα συστηματικά γλυκοκορτικοειδή για τη θεραπεία οξέων παροξύνσεων σε νοσοκομειακούς ασθενείς ή κατά τη διάρκεια επισκέψεων σε τμήματα έκτακτης ανάγκης έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον ρυθμό αποτυχίας της θεραπείας, τις υποτροπές και βελτιώνουν την λειτουργία των πνευμόνων και το αίσθημα της δύσπνοιας.

3.2.8 Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE4)

Η κύρια δράση των αναστολέων της PDE4⁶⁶ είναι η μείωση της φλεγμονής αναστέλλοντας τη διάσπαση του ενδοκυτταρικού κυκλικού AMP. Η ροφρουμιλάστη είναι από του στόματος φάρμακο χορηγούμενο μία φορά την ημέρα χωρίς άμεση βρογχοδιασταλτική δράση. Η ροφλουμιλάστη μειώνει τις μέτριες και σοβαρές παροξύνσεις που αντιμετωπίζονται με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα,

σοβαρή ΧΑΠ και ιστορικό παροξυσμών. Οι επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία παρατηρούνται επίσης όταν η ροφλουμιλάστη προστεθεί σε βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης και σε ασθενείς που δεν ελέγχονται με συνδυασμούς LABA / ICS σταθερής δόσης.

3.2.9 Αντιβιοτικά

Η συνεχής χρήση αντιβιοτικών^{67,68,69} δεν έχει καμία επίδραση στη συχνότητα των παροξύνσεων στη ΧΑΠ. Η αζιθρομυκίνη (250 mg / ημέρα ή 500 mg τρεις φορές την εβδομάδα) ή η ερυθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα) για ένα έτος σε ασθενείς με συχνές παροξύνσεις μείωσε τον κίνδυνο παροξυσμών σε σύγκριση με τη συνήθη αγωγή.

3.2.10 Βλεννολυτικά (βλεννοκινητικά, βλεννογόνα) και αντιοξειδωτικά (NAC, καρβοκυστεΐνη)

Σε ασθενείς με ΧΑΠ που δεν λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, η τακτική θεραπεία με βλεννολυτικά όπως η καρβοκυστεΐνη⁷⁰ και η Ν-ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να μειώσει τις παροξύνσεις και να βελτιώσει ελαφρώς την κατάσταση της υγείας.

3.2.11 Θεραπεία αποκατάστασης αλφα-1 αντιθρυψίνης.

Η λογική προσέγγιση για ελαχιστοποίηση της ανάπτυξης και εξέλιξης της πνευμονικής νόσου σε ασθενείς με AATD είναι η αύξηση της άλφα-1-αντιθρυψίνης.¹¹ Μια τέτοια θεραπεία είναι διαθέσιμη σε πολλές, αν και όχι όλες, χώρες από το 1980. Ο κύριος περιορισμός αυτής της θεραπείας είναι το πολύ υψηλό κόστος και η έλλειψη διαθεσιμότητας σε πολλές χώρες.

3.3 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

3.3.1 Πνευμονική αποκατάσταση

Η πνευμονική αποκατάσταση^{71,72} ορίζεται ως μια παρέμβαση που βασίζεται στην εμπειριστατωμένη αξιολόγηση ασθενών, ακολουθούμενη από θεραπείες προσαρμοσμένες στον ασθενή, οι οποίες περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε αυτές, όπως την άσκηση, την εκπαίδευση, την αυτοδιαχείριση που στοχεύει στην αλλαγή συμπεριφοράς και έχουν σχεδιαστεί για τη βελτίωση της φυσικής και ψυχολογικής κατάστασης των ατόμων με χρόνια αναπνευστική νόσο και την προώθηση της μακροπρόθεσμης τήρησης των συμπεριφορών που ενισχύουν την υγεία. Η πνευμονική αποκατάσταση θα πρέπει να θεωρείται μέρος της ολοκληρωμένης διαχείρισης ασθενών και συνήθως περιλαμβάνει ένα

φάσμα επαγγελματιών της υγειονομικής περίθαλψης για να εξασφαλίσει τη βέλτιστη κάλυψη των πολλών πτυχών που εμπλέκονται.

3.3.2 Οξυγονοθεραπεία

Το βασικό κριτήριο είναι ο βαθμός της υποξαιμίας,⁷³ που εκτιμάται με τη μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος, σε ηρεμία και αναπνοή ατμοσφαιρικού αέρα. Γενικά, η οξυγονοθεραπεία συστήνεται σε ασθενείς με $PaO_2 \leq 55$ mmHg και $SatO_2 \leq 88\%$ με ή χωρίς υπερκαπνία, και $PaO_2 \leq 60$ mmHg και $SatO_2 \leq 88\%$ αν υπάρχει πνευμονική υπέρταση, περιφερικά οιδήματα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή πολυκυτταραιμία (αιματοκρίτης $> 55\%$). Η μακροχρόνια χορήγηση οξυγόνου (>15 ώρες την ημέρα) σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση.

3.3.2 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

Ο Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (MEMA)^{74,75} χρησιμοποιείται συχνά από τους ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο. Ο συνδυασμός MEMA και οξυγονοθεραπείας χρησιμοποιείται για συγκεκριμένους ασθενείς με ΧΑΠ, κυρίως σε εκείνους με υπερκαπνία που βελτιώνει την επιβίωση. Επίσης οι ασθενείς με ΧΑΠ και σύνδρομο απνοιών στον ύπνο ωφελούνται σημαντικά από την παρέμβαση αυτή.

3.3.3 Εμβολιασμός

Ο αντιγριππικός εμβολιασμός⁷⁶ μπορεί να μειώσει σοβαρές παροξύνσεις και θανάτους στους συγκεκριμένους ασθενείς και συνιστάται να γίνεται μία φορά το χρόνο. Ο αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός καλό είναι να γίνεται σε ασθενείς με ΧΑΠ άνω των 65 ετών, αλλά και σε ασθενείς κάτω των 65 ετών με $FEV_1 < 40\%$, καθώς έχει φανεί ότι μειώνει τις εξωνοσοκομειακές πνευμονίες.

3.3.4 Επεμβατική Πνευμονολογία

3.3.4.α Χειρουργική μείωσης όγκου του πνεύμονα (LVRS).

Το LVRS^{77,78} είναι μια χειρουργική διαδικασία στην οποία τμήματα του πνεύμονα αφαιρούνται για να μειώσουν την υπερδιάταση, καθιστώντας τους αναπνευστικούς μύες πιο αποτελεσματικούς, βελτιώνοντας τη μηχανική τους αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, το LVRS αυξάνει την ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων και έτσι βελτιώνει την εκπνευστική ροή και μειώνει τις παροξύνσεις. Σε αντίθεση με την φαρμακευτική θεραπεία, έχει αποδειχθεί ότι το LVRS έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της επιβίωσης (54% έναντι

39,7%) σε ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα του άνω λοβού και χαμηλή ικανότητα άσκησης μετά την αποκατάσταση. Σε παρόμοιους ασθενείς με υψηλή ικανότητα άσκησης μετά την πνευμονική αποκατάσταση δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επιβίωση μετά από LVRS, αν και η ποιότητα ζωής και η ικανότητα άσκησης σχετιζόμενες με την υγεία βελτιώθηκαν. Το LVRS έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη θνησιμότητα από την φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα με FEV1 ≤ 20% του προβλεπόμενου και είτε πανλοβιώδες εμφύσημα σε υπολογιστική τομογραφία υψηλής ανάλυσης είτε DLCO ≤ 20% του προβλεπόμενου.

3.3.4.β Βρογχοσκοπική μείωση όγκου του πνεύμονα (BLVR).

Σε μια μετα-hoc ανάλυση, έχει αποδειχθεί ότι το BLVR⁷⁹ σε ασθενείς με σοβαρό περιορισμό της ροής του αέρα (FEV1 15-45% προβλεπόμενου) και υπερδιάταση των πνευμόνων (TLC > 100% και RV > 150% προκαλεί μέτριες βελτιώσεις στη λειτουργία των πνευμόνων, καλύτερη ανοχή στην άσκηση και συμπτώματα με κόστος συχνότερων εξάρσεων της ΧΑΠ, της πνευμονίας και της αιμόπτυσης μετά την εμφύτευση. Έχουν μελετηθεί αρκετές μη χειρουργικές βρογχοσκοπικές τεχνικές μείωσης του όγκου του πνεύμονα (π.χ. βαλβίδες, κόλλες, πηνία). Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή για τον προσδιορισμό των λόγων οφέλους/κινδύνου, της σχέσης κόστους/αποτελεσματικότητας και των πιθανών ρόλων στη στρατηγική περίθαλψης για ασθενείς με εμφύσημα.

3.4 Μεταμόσχευση Πνεύμονος

Σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ, έχει αποδειχθεί ότι η μεταμόσχευση πνευμόνων⁸⁰ βελτιώνει την ποιότητα ζωής και τη λειτουργική ικανότητα. Οι συνήθεις επιπλοκές που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΧΑΠ μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων, εκτός από την μετεγχειρητική θνησιμότητα, είναι η οξεία απόρριψη, οι ευκαιριακές λοιμώξεις όπως CMV, οι μυκητιασικές (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*) ή οι βακτηριακές (*Pseudomonas*, *Staphylococcus species*) και η λεμφουπερπλαστική ασθένεια. Η μεταμόσχευση πνευμόνων περιορίζεται από την έλλειψη οργάνων δότη και το κόστος. Τα κριτήρια για παραπομπή για μεταμόσχευση πνευμόνων περιλαμβάνουν ΧΑΠ με δείκτη BODE που υπερβαίνει τα 5. Τα συνιστώμενα κριτήρια για την καταχώριση περιλαμβάνουν δείκτη BODE 7-10 και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: ιστορικό εξάρτησης που σχετίζεται με οξεία υπερκαπνία [$\text{PaCO}_2 > 6,7 \text{ kPa}$ (50 mmHg)], πνευμονική υπέρταση ή και τα δύο παρά τη θεραπεία με οξυγόνο, FEV1 < 20%

προβλεπόμενου, DLCO <20% προβλεπόμενου είτε με ομοιογενή κατανομή του εμφυσηματος.

3.5 Φυσαλιδεκτομή(Bullectomy)

Η φυσαλιδεκτομή⁸¹ είναι μια παλαιότερη χειρουργική διαδικασία και συνίσταται στην απομάκρυνση ενός μεγάλου τμήματος του πνεύμονα , που δεν συμβάλλει στην ανταλλαγή αερίων με αποτέλεσμα την αποσυμπίεση του παρακείμενου πνευμονικού παρεγχύματος. Η πνευμονική υπέρταση, η υπερκαπνία και το σοβαρό εμφύσημα δεν είναι απόλυτες αντενδείξεις.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Το 1983 δημοσιεύτηκε μελέτη με τίτλο "Standardised Lung Function Testing" από τον Quanjer.⁴⁶ Η συγκεκριμένη εργασία ανέλυε και συνέκρινε όλες τις εξισώσεις πρόβλεψης φυσιολογικών τιμών που χρησιμοποιούνταν από διάφορα εργαστήρια σε όλο τον κόσμο για την κατάταξη των ασθενών με ΧΑΠ, την εποχή εκείνη. Η μελέτη περιελάμβανε το Βέλγιο, την Γερμανία, την Δανία, την Γαλλία, την Αγγλία, την Ιταλία και την Ολλανδία και τις πιο συχνές εξισώσεις πρόβλεψης, που χρησιμοποιούνταν σε αυτές τις χώρες. Η συγκεκριμένη μελέτη ήταν αναδρομική με στοιχεία των 3 τελευταίων δεκαετιών προσπαθώντας να αντλήσει πληροφορίες από διάφορες δημοσιεύσεις, από συγκρίσεις ανδρών και γυναικών, από διαφορετικές ηλικίες, καθώς επίσης και το είδος του εξοπλισμού που χρησιμοποιούνταν. Το μόνο μειονέκτημα ήταν ότι συμπεριέλαβε μόνο Καυκάσιους.

Η σύγκριση των εξισώσεων των διαφορετικών εργαστηρίων ήταν δύσκολη για διάφορους λόγους - άλλοι συγγραφείς χρησιμοποιούσαν πίνακες, άλλοι γραφήματα. Επίσης και οι ίδιες οι εξισώσεις πρόβλεψης είχαν δημιουργηθεί με διαφορετικά μοντέλα πρόβλεψης, δεν περιελάμβαναν διαφορετικές εθνοτικές ομάδες εκτός από Καυκάσιους, ενώ δεν υπήρχαν αρκετά δεδομένα σχετικά με την ηλικιακή ομάδα 15-30ετών. Οι υπεύθυνοι ήλπιζαν ότι οι συγκεκριμένες εξισώσεις θα γίνονταν ευρέως γνωστές και θα προσέφεραν κάποιες προτεινόμενες φυσιολογικές τιμές για χρήση σε όλη την Ευρώπη. Παρά τους κάποιους περιορισμούς που υπήρχαν στην στατιστική εγκυρότητα οι στόχοι της ομάδας Εργασίας γενικώς επετεύχθησαν.

Το 1993 ο Quanjer et al⁸² δημιούργησε μια ομάδα εργασίας, με σκοπό την επανεξέταση των εξισώσεων φυσιολογικών τιμών, δημοσιευμένων μετά την αρχική μελέτη. Συμπέρανε και πρότεινε ταυτόχρονα ότι οι αρχικές εξισώσεις ήταν σε γενικές γραμμές καλές και δεν υπήρχε εμφανής λόγος για αλλαγές. Παρ'όλο, όμως, την πρόταση της Ομάδας εργασίας οι εξισώσεις φαινόταν ότι έχρηζαν ανανέωσης λόγω του ότι είχαν βασιστεί σε στοιχεία που είχαν συλλεχθεί 20 με 30 χρόνια πριν. Οι κατασκευαστές μηχανημάτων της εποχής ενθαρύνθηκαν να χρησιμοποιούν τις προτεινόμενες εξισώσεις πρόβλεψης στα σπιρόμετρα τους και στα προγράμματα τους.

Μετά την εμφάνιση των προτεινόμενων εξισώσεων ξεκίνησε και μία μεγάλη συζήτηση κατά πόσο αυτές οι προτεινόμενες εξισώσεις πρόβλεψης μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν παγκοσμίως. Ο λόγος ήταν ότι υπήρχε τελείως διαφορετικός τρόπος προσέγγισης μεταξύ της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρίας (European Respiratory

Society) και της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρίας (American Thoracic Society). Οι μεν υποστήριζαν ότι οι εξισώσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται σε όλα τα εργαστήρια ανεξαιρέτως, ενώ οι δε υποστήριζαν ότι το κάθε εργαστήριο θα πρέπει να χρησιμοποιεί όποια εξίσωση από την βιβλιογραφία ταιριάζει στην υπό μελέτη ομάδα.

Λαμβάνοντας υπ όψιν όλους αυτούς τους προβληματισμούς υπήρξε η σκέψη ως Ομάδα Εργασίας στην Ελλάδα για διενέργεια μελέτης με στόχο την ανάπτυξη τοπικών εξισώσεων σπιρομετρικών δεδομένων και την σύγκριση με τις προυπάρχουσες εξισώσεις της ECSC⁴⁶ και των προσφάτων δημοσιευμένων Global Lung Initiative (GLI),⁸³ προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει ανάγκη για χρήση τοπικών εξισώσεων σε καθημερινή βάση.

Υλικό-Μέθοδος

Η μελέτη σχεδιάστηκε τέλη του 2012 και η διάρκεια των σπιρομετρήσεων ήταν από Ιανουάριο του 2013 έως και Δεκέμβριο του 2016.Ως εξισώσεις αναφοράς χρησιμοποιήθηκαν οι εξισώσεις των ECSC.⁴⁶Την εποχή εκείνη όλα τα σπιρόμετρα πραγματοποιούσαν τις αναλύσεις τους βασισμένα πάνω στις εξισώσεις αυτές. Οι σπιρομετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα ATS /ERS spirometry standards.⁴⁷

Τα δεδομένα προέρχονται από το εργαστήριο λειτουργικού ελέγχου αναπνοής του πνευμονολογικού τμήματος του Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός». Μία ομάδα 500 υγιών ατόμων, τυχαία επιλεγμένων, Καυκάσιων, με εύρος ηλικίας από 18 έως 89 ετών, με ελεύθερο καπνιστικό ιστορικό, χωρίς επαγγελματική έκθεση και χωρίς συνοδές παθήσεις, χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα αναφοράς.(**Πίνακας1Α**).Δεν πραγματοποιήθηκε σπιρομέτρηση σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή οι φυσιολογικές τους τιμές εκτιμώνται από διαφορετικές εξισώσεις. Από άτομα τα οποία είχαν υποβληθεί σε περισσότερες των μία δοκιμασιών, χρησιμοποιήθηκε μια μόνο μέτρηση ,αυτή με την μεγαλύτερη τιμή μετά βρογχοδιαστολή.

Ο αριθμός των 500 ατόμων είναι ικανοποιητικός αφού σύμφωνα με τον Quanjer et al.⁸⁴ τουλάχιστον 150 άνδρες και 150 γυναίκες είναι αναγκαίος αριθμός για την επικύρωση των τιμών αναφοράς ενώ μελέτες προσομοίωσης από τον Austin και τον Steyerberg⁸⁵ αποκάλυψαν ότι 20 άτομα ανά μεταβλητή σε ένα μοντέλο παλινδρόμησης είναι περισσότερο από αρκετά για να θεωρηθούν ικανοποιητικά σε όλα τα κρίσιμα μέτρα που σχετίζονται με την "ποιότητα" ενός πολλαπλού μοντέλου παλινδρόμησης .Με βάση μια προηγούμενη μικρότερη μελέτη και την σχετική βιβλιογραφία, καταλήξαμε στο

συμπέρασμα ότι τα δείγματα μεγέθους 200 ανά φύλο θα ήταν επαρκή για τη μελέτη μας. Έτσι, επιλέχθηκαν 239 άνδρες και 261 γυναίκες στην ομάδα των υγιών ατόμων.

Τα βασικά κριτήρια ένταξης^{86,87} ήταν:

- 1) Δια βίου μη καπνιστές
- 2) Χωρίς συμπτώματα και ιστορικό χρόνιων καρδιοπνευμονικών ασθενειών(χρόνια βρογχίτιδα, άσθμα, καρκίνος του πνεύμονα, πνευμονική ίνωση, πνευμονική φυματίωση, χρόνιες καρδιακές παθήσεις κ.λπ.)
- 3) Χωρίς παθολογικά ευρήματα από την φυσική εξέταση

Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

- 1) Λοίμξη του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού τις προηγούμενες 4 εβδομάδες,
- 2) Μακροχρόνια έκθεση σε επιβλαβές αέριο ή σωματίδια
- 3) Χρησιμοποίηση β-αναστολέα για θεραπεία
- 4) Έγκυες γυναίκες ή επιληπτικές
- 5) Άλλες ασθένειες ή χειρουργικές επεμβάσεις που ενδεχομένως επηρεάζουν τη λειτουργία των πνευμόνων

Δόθηκαν στους συμμετέχοντες ερωτηματολόγια υγείας σχετικά με το ιατρικό ιστορικό και τους προσωπικούς χαρακτήρες.

Πίνακας 1

A) Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά υγιών ατόμων

	Σύνολο (N=500)	Άνδρες (N = 239)	Γυναίκες (N = 261)	p-value
	M.O (SD)	M.O.(SD)	M.O. (SD)	
Ηλικία (Έτη)	47.59 (16.70)	46.92 (16.16)	48.20 (17.19)	0.390
Ύψος (cm)	168.96 (9.74)	175.80 (7.25)	162.69 (7.18)	<0.001
Κιλά (Kg)	76.97 (17.20)	84.90 (4.90)	69.70 (15.92)	<0.001
BMI*(Kg/m²)	26.91 (5.44)	27.44 (4.38)	26.42 (6.22)	0.036

*Body Mass Index (Δείκτης Μάζας Σώματος)

Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 124 ασθενείς, με εύρος ηλικίας από 24 έως 91 ετών. Οι ασθενείς αυτοί ήταν καπνιστές ή πρώην καπνιστές με συμπτώματα, σημεία και ιστορικό Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας(ΧΑΠ),χωρίς συνοδά νοσήματα (Κριτήριο αποκλεισμού). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς ήταν ήδη σε θεραπεία και παρακολουθούνταν τακτικά στην κλινική μας (**Πίνακας 1B**).

B) Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΧΑΠ

	Σύνολο (N=124)	Άνδρες (N = 84)	Γυναίκες (N = 40)	p-value
	M.O. (SD)	M.O. (SD)	M.O (SD)	
Ηλικία(Έτη)	62.82 (13.16)	62.65 (12.82)	63.18 (14.00)	0.835
Ύψος (cm)	167.93 (8.97)	172.17 (6.54)	159.03 (6.56)	<0.001
Κιλά (Kg)	74.55 (16.08)	79.20 (15.73)	64.78 (12.00)	<0.001
BMI* (Kg/m²)	26.34 (4.74)	26.68 (4.79)	25.62 (4.60)	0.246

*Body Mass Index (Δείκτης Μάζας Σώματος)

Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη συνοψίστηκαν σε πίνακες συνολικά και ανά φύλο. Καθώς οι αντίστοιχες κατανομές προσέγγιζαν ικανοποιητικά την κανονική κατανομή, ως μέτρα θέσης και διασποράς χρησιμοποιήθηκαν η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση αντίστοιχα. Με παρόμοιο τρόπο παρουσιάζονται επίσης και τα σπιρομετρικά δεδομένα υγιών ατόμων και ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι διαφορές μεταξύ ομάδων στα πιο πάνω δεδομένα αξιολογήθηκαν ως προς τη στατιστική τους σημαντικότητα μέσω Student's t-test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων.⁸⁸

Για τη δημιουργία προγνωστικών εξισώσεων για τα σπιρομετρικά δεδομένα με βάση τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολλαπλής

γραμμικής παλινδρόμησης⁸⁹ που εφαρμόστηκαν στο δείγμα των υγιών ατόμων. Ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρήθηκαν η ηλικία, το βάρος, το ύψος και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των συμμετεχόντων. Για την εύρεση του μοντέλου με την καλύτερη εφαρμογή και προκειμένου να αντιμετωπιστούν αποκλίσεις από τη γραμμικότητα διερευνήθηκαν οι επιλογές α) εισαγωγής κάποιων από τα πιο πάνω μεγέθη ως πολυωνυμικών όρων βαθμού μεγαλύτερου του ένα β) μετασχηματισμών της εξαρτημένης μεταβλητής και γ) χρήσης γραμμικών κατά τμήματα (piecewise linear) μοντέλων.⁹⁰ Σε όλα τα στάδια μέχρι και την επιλογή του βέλτιστου μοντέλου γίνονταν έλεγχοι των προϋποθέσεων των μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης με έμφαση σε πιθανά προβλήματα ετεροσκεδαστικότητας, αποκλίσεων από την κανονικότητα των υπολοίπων και αποκλίσεων από τη γραμμικότητα. Από τα παραπάνω φάνηκε ενδεδεδειγμένη ανά περίπτωση η χρήση γραμμικών κατά τμήματα μοντέλων όσον αφορά την ηλικία, η εισαγωγή επιπλέον τετραγωνικού όρου για το ύψος και ο λογαριθμικός μετασχηματισμός του FVC.

Για τη διερεύνηση της συμφωνίας των προβλεπόμενων τιμών με βάση τις εξισώσεις που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη με προβλεπόμενες τιμές από εξισώσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία αλλά και με παρατηρηθείσες τιμές στο δείγμα των υγιών ατόμων, χρησιμοποιήθηκαν τόσο γραφικές όσο και αναλυτικές μέθοδοι. Στο πλαίσιο των γραφικών μεθόδων χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλα στικτογράμματα (scatterplots) στα οποία εμφανιζόταν και η γραμμή τέλει συμφωνίας ($y=x$) ή/και η γραμμή που προέκυπτε από την αντίστοιχη απλή γραμμική παλινδρόμηση (δηλ. γραμμή ελαχίστων τετραγώνων).

Ο βαθμός συμφωνίας συνοψίστηκε με συνήθη μέτρα γραμμικής συσχέτισης και παλινδρόμησης (συντελεστής συσχέτισης Pearson's r και κλάσμα εξηγούμενης διακύμανσης R^2).⁸⁹ Επιπλέον, παρουσιάζεται η μέση διαφορά αλλά και ο συντελεστής συμφωνίας του Lin (Lin's concordance correlation coefficient)⁹¹ που είναι σχεδιασμένος ώστε να αξιολογεί τη συμφωνία μεταξύ δύο ποσοτικών μεγεθών και όχι απλώς την ύπαρξη γραμμικής σχέσης όπως συμβαίνει με το συντελεστή του Pearson. Να σημειωθεί ότι τόσο ο συντελεστής του Pearson όσο και ο συντελεστής του Lin κυμαίνονται από -1 έως +1 με το 0 να υποδηλώνει ανυπαρξία συσχέτισης/συμφωνίας και το +1 τέλεια θετική συσχέτιση/συμφωνία. Τιμές μικρότερες του μηδενός και στους δύο δείκτες υποδηλώνουν έντονη ασυμφωνία και αρνητική συσχέτιση.

Η συμφωνία στα παραπάνω ελέγχθηκε και με τη μέθοδο των Bland και Altman⁹². Δημιουργήθηκαν τα αντίστοιχα γραφήματα που παρουσιάζουν τη διαφορά μεταξύ των δύο

ποσοτικών μεγεθών σε σχέση με τη μέση τιμή τους και τα αντίστοιχα όρια συμφωνίας που υπολογίστηκαν ως μέση τιμή (διαφοράς) $\pm 1,96 * τυπική\ απόκλιση\ (διαφοράς)$.

Τέλος για την συμφωνία όσον αφορά την κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της νόσου (Gold Staging) με βάση τις εξισώσεις που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη και εξισώσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής kappa του Cohen⁹³ για συμφωνία σε κατηγορικές μεταβλητές. Λόγω της διατεταγμένης φύσης της μεταβλητής που αντιστοιχούσε στις κατηγορίες βαρύτητας της νόσου χρησιμοποιήθηκε η σταθμισμένη (weighted) μορφή του πιο πάνω συντελεστή. Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν σαφή όρια σχετικά με το από ποια τιμή του συντελεστή kappa και πάνω η συμφωνία είναι ικανοποιητική αλλά συνηθίζεται τιμές $<0,20$ να θεωρούνται ότι υποδηλώνουν φτωχή συμφωνία, τιμές 0,21-0,40 μικρού βαθμού, 0,41-0,60 μέτρια, 0,61-0,80 καλή και 0,81-1,00 πολύ καλή συμφωνία.

Η επεξεργασία και η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο Stata 14 (Stata Corp., TX USA). Τιμές p-value μικρότερες του 0,05 θεωρήθηκαν ότι δήλωναν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Αποτελέσματα

Από την ανάλυση των μετρηθεισών τιμών FEV1, FVC και FEV1 / FVC σε υγιή άτομα ελήφθησαν οι ακόλουθες προγνωστικές εξισώσεις:

Εξισώσεις μελέτης για τον προβλεπόμενο FEV1

Ανδρες ($R^2=0.73$, Residual SD=0.38)

$$FEV1 = \begin{cases} -25.857 + 0.296 * H - 0.000728 * H^2 + 0.0285 * A & ,Age < 25 \\ -25.144 + 0.296 * H - 0.000728 * H^2 - 0.0288 * (A - 25) & ,Age \geq 25 \end{cases}$$

Γυναίκες ($R^2=0.80$, Residual SD=0.28)

$$FEV1 = \begin{cases} -2.546 + 0.0343 * H + 0.0082 * A & ,Age < 25 \\ -2.342 + 0.0343 * H - 0.0232 * (A - 25) & ,Age \geq 25 \end{cases}$$

FEV1 σε λίτρα (lt) (A), ηλικία σε έτη ,(H) ύψος σε εκ.

Εξισώσεις μελέτης για την προβλεπόμενη FVC

Ανδρες ($R^2=0.69$, Residual SD=0.12)

$$\ln(FVC) = \begin{cases} -13.518 + 0.156 * H - 0.00041 * H^2 - 0.00138 * W + 0.0169 * A & ,Age < 25 \\ -13.094 + 0.156 * H - 0.00041 * H^2 - 0.00138 * W - 0.0070 * (A - 25) & ,Age \geq 25 \end{cases}$$

Γυναίκες ($R^2=0.74$, Residual SD=0.13)

$$\ln(FVC) = \begin{cases} -11.355 + 0.130 * H - 0.00035 * H^2 - 0.00107 * W + 0.0338 * A & ,Age < 25 \\ -10.509 + 0.130 * H - 0.00035 * H^2 - 0.00107 * W - 0.0079 * (A - 25) & ,Age \geq 25 \end{cases}$$

FVC σε λίτρα(lt) , (A) ηλικία σε έτη, (H) ύψος σε εκ, (W) βάρος σε κιλά; ln υποδηλώνει τη φυσική λειτουργία λογαρίθμου

Εξισώσεις μελέτης για τον προβλεπόμενο λόγο FEV1/FVC

Ανδρες($R^2=0.03$, Residual SD=6.82)

$$FEV1/FVC = 86.07 - 0.0707 * A$$

Γυναίκες ($R^2=0.08$, Residual SD=8.45)

$$FEV1/FVC = 105.38 - 0.7852 * A + 0.0069 * A^2$$

FEV1/FVC λόγος σε ποσοστό επί τις %, (A) ηλικία σε έτη, (H) ύψος σε εκ

Οι προβλέψεις των τιμών FEV₁, FVC και FEV₁ / FVC (%) από τις εξισώσεις ECSC ελήφθησαν χρησιμοποιώντας τους τύπους που δίνονται από τον Quanjer et al.⁴⁶

Οι προβλέψεις των τιμών FEV₁, FVC και FEV₁ / FVC (%) από τις εξισώσεις GLI-2012⁸³ ελήφθησαν χρησιμοποιώντας τη λειτουργία R "pred_GLI" από τη βιβλιοθήκη "rspiro" <https://github.com/thlytras/rspiro> and <http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools/r-macro.aspx>.

Η ανάλυση παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι ο FEV₁ σε υγιή άτομα ήταν κατά μέσο όρο σχεδόν σταθερός μεταξύ 18-25 ετών και μειώθηκε γραμμικά στη συνέχεια για άνδρες και γυναίκες. Μια θετική και γραμμική συσχέτιση με το ύψος ήταν εμφανής στις γυναίκες, ενώ για τους άνδρες ένας τετραγωνικός όρος ύψους ήταν επίσης στατιστικά σημαντικός. Οι τάσεις της ηλικίας ήταν παρόμοιες για τον FEV₁. Ωστόσο, οι τιμές FVC έπρεπε να μετασχηματιστούν στους φυσικούς τους λογάριθμους προκειμένου να επιτευχθεί ένα έγκυρο μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Οι τετραγωνικοί όροι ύψους ήταν σημαντικοί τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες. Επιπλέον, το βάρος συσχετίστηκε αρνητικά με τη FVC (επιτρέποντας προσαρμογές στην ηλικία και το ύψος). Οι αναλογίες FEV₁ / FVC μειώθηκαν γραμμικά για ολόκληρη την ηλικιακή ομάδα στους άνδρες. Στις γυναίκες, ο ρυθμός μείωσης των αναλογιών FEV₁ / FVC δεν ήταν σταθερός (λιγότερο απότομες κλίσεις σε υψηλότερες ηλικίες), έτσι εισήχθη στο μοντέλο ένας τετραγωνικός όρος ηλικίας. Το ύψος, το βάρος ή ο ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος) δεν ήταν σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης για τους λόγους FEV₁ / FVC.

Οι μετρηθείσες και προβλεπόμενες τιμές (σύμφωνα με τις εξισώσεις ECSC και GLI) FEV₁, FVC, μαζί με τις αντίστοιχες αναλογίες FEV₁ / FVC, συνοψίζονται στους Πίνακες 2Α και 2Β για τα υγιή άτομα και τους ασθενείς με ΧΑΠ αντίστοιχα.

Πίνακας 2.

A) Μετρηθείσες και προβλεπόμενες τιμές στα υγιή άτομα

	Συνολικά (N=500)	Άνδρες (N = 239)	Γυναίκες (N = 261)	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Μετρηθείσες τιμές				
<i>FEV1</i>	3.20 (0.86)	3.75 (0.73)	2.70 (0.63)	<0.001
<i>FVC</i>	3.83 (1.08)	4.55 (0.89)	3.17 (0.76)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	84.26 (8.06)	82.75 (6.90)	85.63 (8.79)	<0.001
Προβλεπόμενες (ECSC εξισώσεις)				
<i>FEV1</i>	3.14 (0.83)	3.70 (0.63)	2.62 (0.62)	<0.001
<i>FVC</i>	3.78 (1.00)	4.56 (0.67)	3.06 (0.66)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	79.34 (3.09)	78.72 (2.84)	79.90 (3.21)	<0.001
Προβλεπόμενες (GLI εξισώσεις)				
<i>FEV1</i>	3.33 (0.84)	3.90 (0.67)	2.80 (0.59)	<0.001
<i>FVC</i>	4.13 (0.99)	4.88 (0.74)	3.44 (0.64)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	80.85 (2.97)	80.01 (2.77)	81.61 (2.94)	<0.001
Προβλεπόμενες (εξισώσεις μελέτης)				
<i>FEV1</i>	3.20 (0.79)	3.75 (0.62)	2.70 (0.56)	<0.001
<i>FVC</i>	3.80 (0.97)	4.52 (0.72)	3.14 (0.65)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	84.26 (2.46)	82.75 (1.14)	85.63 (2.53)	<0.001

B) Μετρηθείσες και προβλεπόμενες τιμές στους ασθενείς με ΧΑΠ

	Συνολικά (N=124)	Άνδρες (N = 84)	Γυναίκες (N = 40)	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Μετρηθείσες τιμές				
<i>FEV1</i>	1.48 (0.74)	1.60 (0.76)	1.22 (0.64)	0.008
<i>FVC</i>	2.52 (1.14)	2.79 (1.15)	1.96 (0.90)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	57.90 (10.63)	56.47 (11.39)	60.89 (8.14)	0.030
Προβλεπόμενες(ECSC εξισώσεις)				
<i>FEV1</i>	2.78 (0.71)	3.10 (0.54)	2.10 (0.51)	<0.001
<i>FVC</i>	3.48 (0.88)	3.95 (0.58)	2.51 (0.55)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	76.31 (2.47)	75.93 (2.31)	77.09 (2.65)	<0.001
Προβλεπόμενες (GLI εξισώσεις)				
<i>FEV1</i>	2.95 (0.70)	3.26 (0.57)	2.30 (0.48)	<0.001
<i>FVC</i>	3.78 (0.86)	4.20 (0.65)	2.91 (0.53)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	78.16 (2.14)	77.59 (1.93)	79.35 (2.08)	<0.001
Προβλεπόμενες (εξισώσεις μελέτης)				
<i>FEV1</i>	2.86 (0.68)	3.17 (0.55)	2.23 (0.46)	<0.001
<i>FVC</i>	3.50 (0.83)	3.90 (0.60)	2.65 (0.54)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	82.86 (2,01)	81,64 (0,91)	84.82 (2,00)	<0,001

Στην ομάδα υγιών ατόμων, η συμφωνία μεταξύ των μετρηθεισών και των προβλεπόμενων τιμών FEV1, με βάση είτε την ECSC είτε την GLI ή τις τοπικά παραγόμενες εξισώσεις, ήταν πολύ καλή, με τις προβλεπόμενες τιμές μας να έχουν ελαφρώς καλύτερη συμφωνία (**Πίνακας 3Α**). Παρομοίως, οι προβλεπόμενες τιμές FEV1 και FVC, που προέρχονται είτε από την ECSC είτε από τις τοπικά εξισώσεις, έδειξαν υψηλή συσχέτιση και εξαιρετική συμφωνία στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ (**Πίνακας 3Β**).

Πίνακας 3.

A) Συγκρίσεις μεταξύ προβλεπόμενων (ECSC, GLI και εξισώσεων της μελέτης) και μετρηθεισών τιμών FEV1, FVC και FEV1 / FVC (%) στα υγιή άτομα

	Συνολικά (N=500)			Άνδρες (N=239)			Γυναίκες (N=261)		
	ECSC	GLI	Μελέτη	ECSC	GLI	Μελέτη	ECSC	GLI	Μελέτη
FEV1									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.917	0.910	0.920	0.838	0.829	0.844	0.886	0.874	0.888
<i>Average difference *</i>	-0.067	0.126	0.000	-0.053	0.145	0.000	-0.079	0.108	-0.000
<i>Pearson's coef. R</i>	0.921	0.920	0.923	0.849	0.849	0.854	0.893	0.889	0.893
R^2	0.848	0.846	0.852	0.721	0.722	0.730	0.798	0.790	0.798
FVC									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.887	0.855	0.893	0.759	0.722	0.789	0.809	0.762	0.822
<i>Average difference *</i>	-0.055	0.297	-0.027	0.006	0.324	-0.030	-0.110	0.273	-0.025
<i>Pearson's coef. R</i>	0.890	0.893	0.898	0.788	0.792	0.807	0.827	0.831	0.833
R^2	0.792	0.798	0.807	0.622	0.628	0.652	0.684	0.691	0.694
FEV1/FVC									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.097	0.139	0.170	0.089	0.102	0.053	0.077	0.123	0.153
<i>Average difference *</i>	-4.919	-3.411	0.000	-4.033	-2.739	-0.000	-5.731	-4.025	0.000
<i>Pearson's coef. R</i>	0.193	0.249	0.305	0.164	0.167	0.166	0.165	0.243	0.288
R^2	0.037	0.062	0.093	0.027	0.028	0.027	0.027	0.059	0.083

*Προβλεπόμενη- μετρηθείσα τιμή

B) Συγκρίσεις μεταξύ των προβλεπόμενων από τις εξισώσεις ECSC, GLI και μελέτης τιμών FVC, FEV1, FEV1 / FVC (%) στους ασθενείς με ΧΑΠ.

	Συνολικά (N=124)			Άνδρες (N = 84)			Γυναίκες (N = 40)		
	ECSC vs. μελέτη	GLI vs. μελέτη	ECSC vs. GLI eqs.	ECSC vs. μελέτη	GLI vs. μελέτη	ECSC vs. GLI eqs.	ECSC vs. μελέτη	GLI vs. μελέτη	ECSC vs. GLI eqs.
FEV1									
<i>Lin's coef- ficient ρ_c</i>	0.989	0.987	0.967	0.988	0.976	0.955	0.962	0.983	0.916
<i>Average difference *</i>	-0.089	0.083	-0.172	-0.071	0.088	-0.160	-0.127	0.071	-0.197
<i>Pearson's coef. R</i>	0.998	0.995	0.996	0.997	0.990	0.997	>0.999	0.995	0.993
R^2	0.996	0.989	0.992	0.994	0.979	0.993	>0.999	0.990	0.987
FVC									
<i>Lin's coef- ficient ρ_c</i>	0.988	0.932	0.937	0.979	0.869	0.912	0.965	0.875	0.779
<i>Average difference *</i>	-0.011	0.287	-0.298	0.047	0.299	-0.252	-0.134	0.262	-0.396
<i>Pearson's coef. R</i>	0.991	0.987	0.992	0.982	0.972	0.995	0.995	0.983	0.993
R^2	0.981	0.974	0.985	0.965	0.944	0.989	0.990	0.967	0.986
FEV1/FVC									
<i>Lin's coef- ficient ρ_c</i>	0.093	0.190	0.713	0.107	0.160	0.730	0.012	0.061	0.639
<i>Average difference *</i>	-6.317	-4.466	-1.852	-5.707	-4.050	-1.657	-7.599	-5.340	-2.259
<i>Pearson's coef. R</i>	0.499	0.666	0.953	>0.999	0.969	0.969	0.092	0.309	0.960
R^2	0.249	0.443	0.909	>0.999	0.939	0.938	0.008	0.096	0.922

* διαφορές μεταξύ ECSC- μελέτης, GLI-μελέτης and ECSC-GLI, αντίστοιχα

Όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ κατηγοριοποιήθηκαν στη συνέχεια σύμφωνα με τα κριτήρια GOLD σε 4 στάδια, με τη χρήση των προβλεπόμενων εξισώσεων ECSC , GLI και της μελέτης μας για το FEV1. Αυτές οι ταξινομήσεις παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Με βάση τις τιμές ECSC 17 ασθενείς (13,7%) ταξινομήθηκαν ως έχοντες ήπιο περιορισμό της ροής του αέρα, 48 (38,7%) μέτριο, 40 (32,26%) σοβαρό και 19 (15,32%) πολύ σοβαρό(Πίνακας 4Α).

Τα αποτελέσματα της ίδιας ταξινόμησης, με βάση τις προβλεπόμενες τιμές της μελέτης μας, είναι 17 (13,7%), 44 (35,5%), 42 (33,9%) και 21 (16,9%).

Πίνακας 4Α

Σταδιοποίηση ασθενών με ΧΑΠ με βάση τις τιμές ECSC και της μελέτης.

	Στάδια GOLD (εξισώσεις ECSC)				Συνολικά
	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή	Πολύ σοβαρή	
GOLD στάδια (τιμές μελέτης)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Ήπια	16 (94.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.7)
Μέτρια	1 (5.9)	43 (89.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (35.5)
Σοβαρή	0 (0.0)	4 (8.3)	38 (95.0)	0 (0.0)	42 (33.9)
Πολύ σοβαρή	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	19 (100.0)	21 (16.9)
Συνολικά	17 (13.7)	48 (38.7)	40 (32.3)	19 (15.3)	124 (100)

93.6% συμφωνία; *weighted Kappa*=0.936

Με βάση τις τιμές GLI 14 ασθενείς (11.3%) ταξινομήθηκαν ως έχοντες ήπιο περιορισμό της ροής του αέρα, 39 (31.5%) μέτριο, 50 (40.3%) σοβαρό και 21(16.9%) πολύ σοβαρό (Πίνακας 4Β) Τα αποτελέσματα της ίδιας ταξινόμησης, με βάση τις προβλεπόμενες τιμές της μελέτης μας, είναι 17 (13,7%), 44 (35,5%), 42 (33,9%) και 21 (16,9%).

Πίνακας 4B

Σταδιοποίηση ασθενών με ΧΑΠ με βάση τις τιμές GLI και της μελέτης

Στάδια GOLD (εξιιώσεις GLI)

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή	Πολύ σοβαρή	Συνολικά
GOLD στάδια (τιμές μελέτης)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Ήπια	13 (92.9)	4 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.7)
Μέτρια	1 (7.1)	35 (89.7)	8 (16.0)	0 (0.0)	44 (35.5)
Σοβαρή	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (84.0)	0 (0.0)	42 (33.9)
Πολύ σοβαρή	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (100.0)	21 (16.9)
Συνολικά	14 (11.3)	39 (31.5)	50 (40.3)	21 (16.9)	124 (100.0)

89.5% συμφωνία; *weighted Kappa=0.895*

Με βάση τις τιμές GLI 14 ασθενείς (11.3%) ταξινομήθηκαν ως έχοντες ήπιο περιορισμό της ροής του αέρα, 39 (31.5%) μέτριο, 50 (40.3%) σοβαρό και 21(16.9%) πολύ σοβαρό (Πίνακας 4Γ).

Τα αποτελέσματα της ίδιας ταξινόμησης, με βάση τις προβλεπόμενες τιμές της ECSC, είναι 17 (13,7%), 48 (38,7%), 40 (32,3%) και 19 (15,3%) αντίστοιχα.

Πίνακας 4Γ

Σταδιοποίηση ασθενών με ΧΑΠ με βάση τις τιμές GLI και ECSC

Στάδια GOLD (εξιιώσεις GLI)

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή	Πολύ σοβαρή	Συνολικά
GOLD στάδια (εξιιώσεις ECSC)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Ήπια	14 (100.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.7)
Μέτρια	0 (0.0)	36 (92.3)	12 (24.0)	0 (0.0)	48 (38.7)
Σοβαρή	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (76.0)	2 (9.5)	40 (32.3)
Πολύ σοβαρή	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (90.5)	19 (15.3)
Συνολικά	14 (11.3)	39 (31.5)	50 (40.3)	21 (16.9)	124 (100.0)

86.3% συμφωνία; *weighted Kappa=0.862*

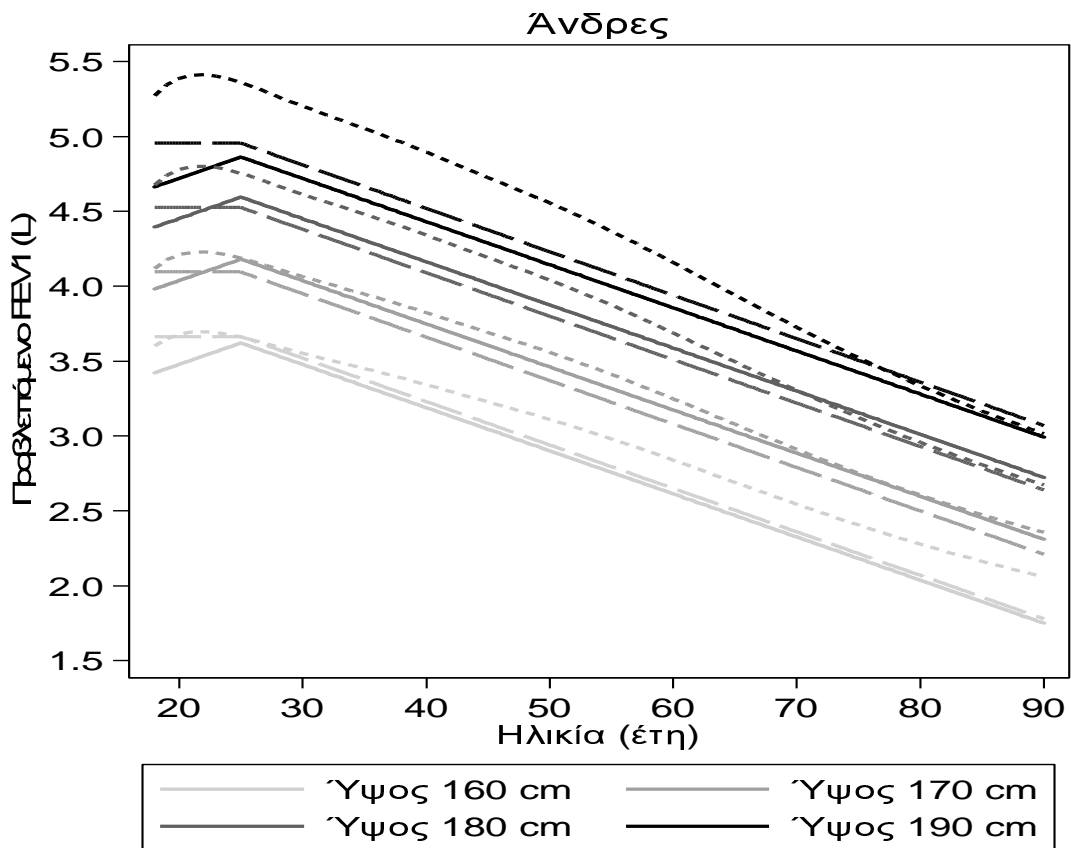
Φαίνεται ότι υπάρχει συνολική συμφωνία μεταξύ των τριών ταξινόμησεων: οι ταξινόμησεις ήταν οι ίδιες για 93,6% (116/124) ασθενών με ΧΑΠ με σταθμισμένο συντελεστή κάππα 0,936 ($p < 0,001$) για τις προβλεπόμενες τιμές της μελέτης μας και τις τιμές ECSC, ενώ για τις προβλεπόμενες τιμές της μελέτης μας και τις τιμές των GLI ήταν

οι ίδιες για το 89,5% (110/124) των ασθενών με ΧΑΠ με το συντελεστή συμφωνίας Kappa 0.895 ($p < 0,001$). Επιπροσθέτως για τις τιμές ECSC και GLI οι ταξινομήσεις ήταν οι ίδιες για 86,3% (107/124) ΧΑΠ ασθενείς με το συντελεστή συμφωνίας Kappa 0.862 ($p < 0.001$).

Επίσης φαίνεται ότι υπάρχει συνολική συμφωνία στις προβλεπόμενες τιμές FEV1 μεταξύ των τριών ταξινομήσεων σε άνδρες (**Εικόνα 3A**) και σε γυναίκες (**Εικόνα 3B**) ανάλογα με την ηλικία και το ύψος.

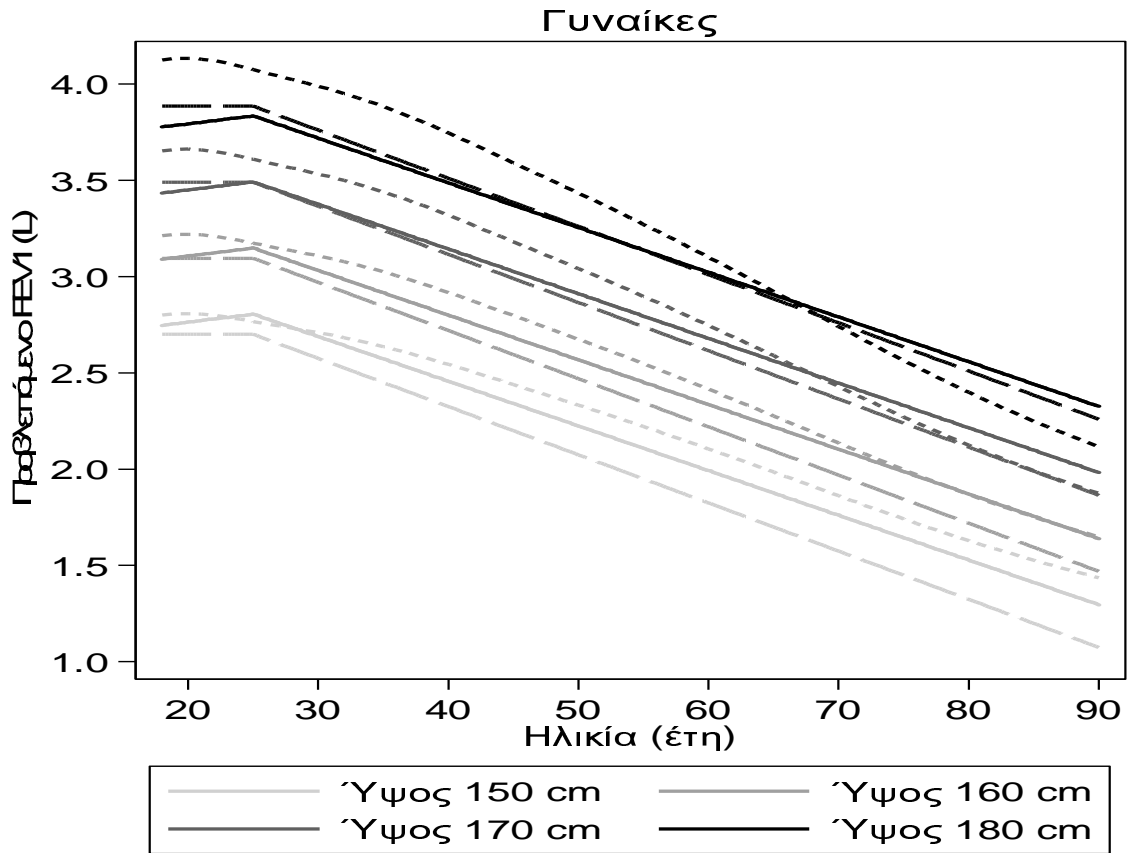
Εικόνα 3

A) Συσχέτιση προβλεπόμενων τιμών FEV1 των 3 μελετηθεισών εξισώσεων στα φυσιολογικά άρρενα άτομα.



Συνεχόμενες γραμμές: εξισώσεις τρέχουσας μελέτης, μεγάλες διακεκομμένες γραμμές: εξισώσεις ECSC, μικρές διακεκομμένες γραμμές: εξισώσεις GLI.

B) Συσχέτιση προβλεπόμενων τιμών FEV1 των 3 μελετηθεισών εξισώσεων στα φυσιολογικά θήλυ άτομα.

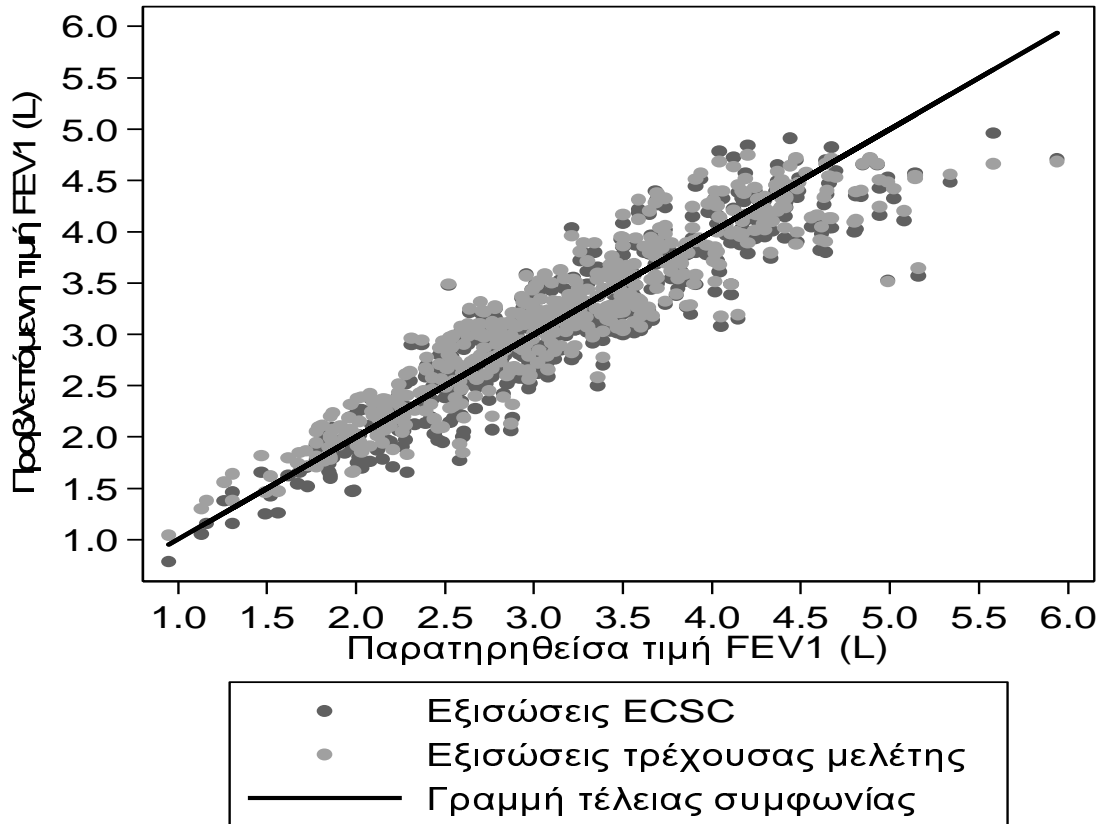


Συνεχόμενες γραμμές: εξισώσεις τρέχουσας μελέτης, μεγάλες διακεκομμένες γραμμές: εξισώσεις ECSC, μικρές διακεκομμένες γραμμές: εξισώσεις GLI.

Στις παρακάτω εικόνες παρατηρείται η συμφωνία των προβλεπόμενων τιμών FEV1 (από τις εξισώσεις ECSC και τρέχουσας μελέτης) με τις παρατηρηθείσες τιμές FEV1 σε υγιή άτομα (**Εικόνα 4A**) ενώ στην **Εικόνα 4B** παρατηρείται η συμφωνία των προβλεπόμενων τιμών FEV1 (από τις εξισώσεις GLI και τρέχουσας μελέτης) με τις παρατηρηθείσες τιμές FEV1 σε υγιή άτομα.

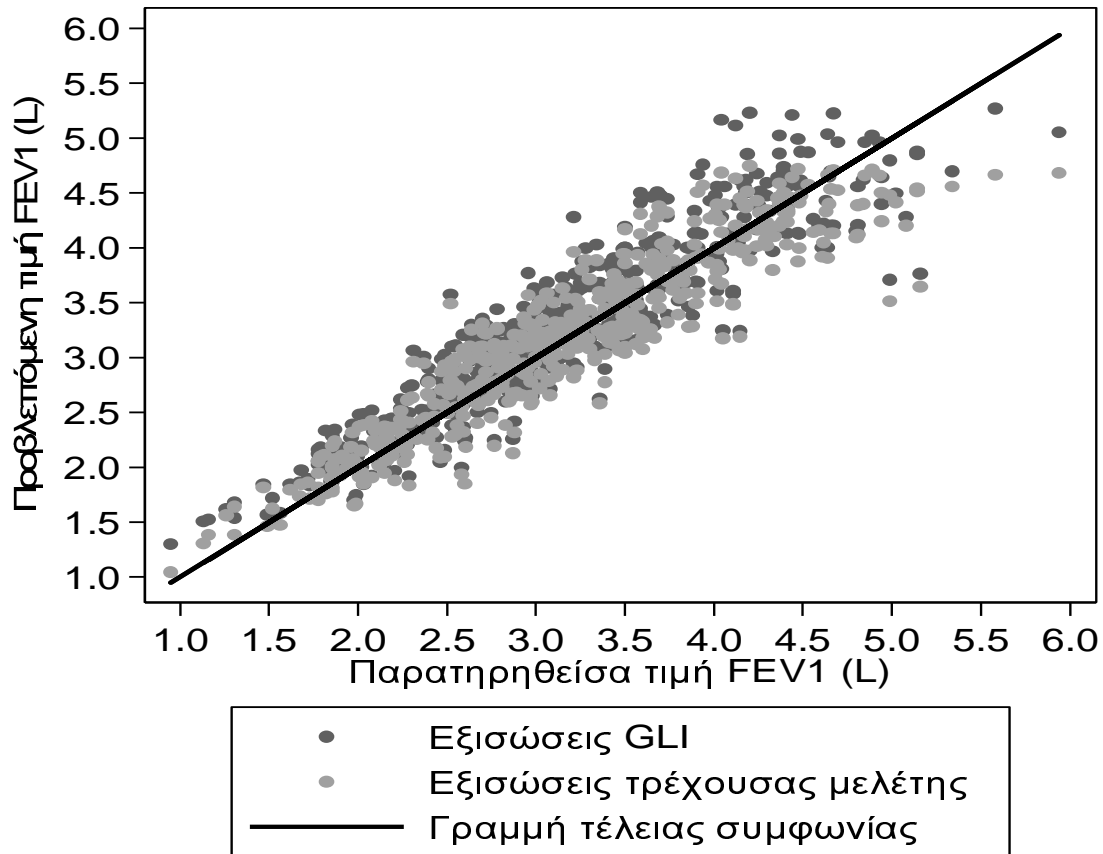
Εικόνα 4

A) Συμφωνία των προβλεπόμενων τιμών FEV1 (από τις εξισώσεις ECSC και τρέχουσας μελέτης) με τις παρατηρηθείσες τιμές FEV1 στα υγιή άτομα.



Εξισώσεις ECSC: Συντελεστής συμφωνίας του Lin $\rho_c=0,917$, Συντελεστής συσχέτισης Pearson $r=0,921$. Εξισώσεις τρέχουσας μελέτης: Συντελεστής συμφωνίας του Lin $\rho_c=0.920$, Συντελεστής συσχέτισης Pearson $r=0.923$.

B) Συμφωνία των προβλεπόμενων τιμών FEV1 (από τις εξισώσεις GLI και τρέχουσας μελέτης) με τις παρατηρηθείσες τιμές FEV1 στα υγιή άτομα.

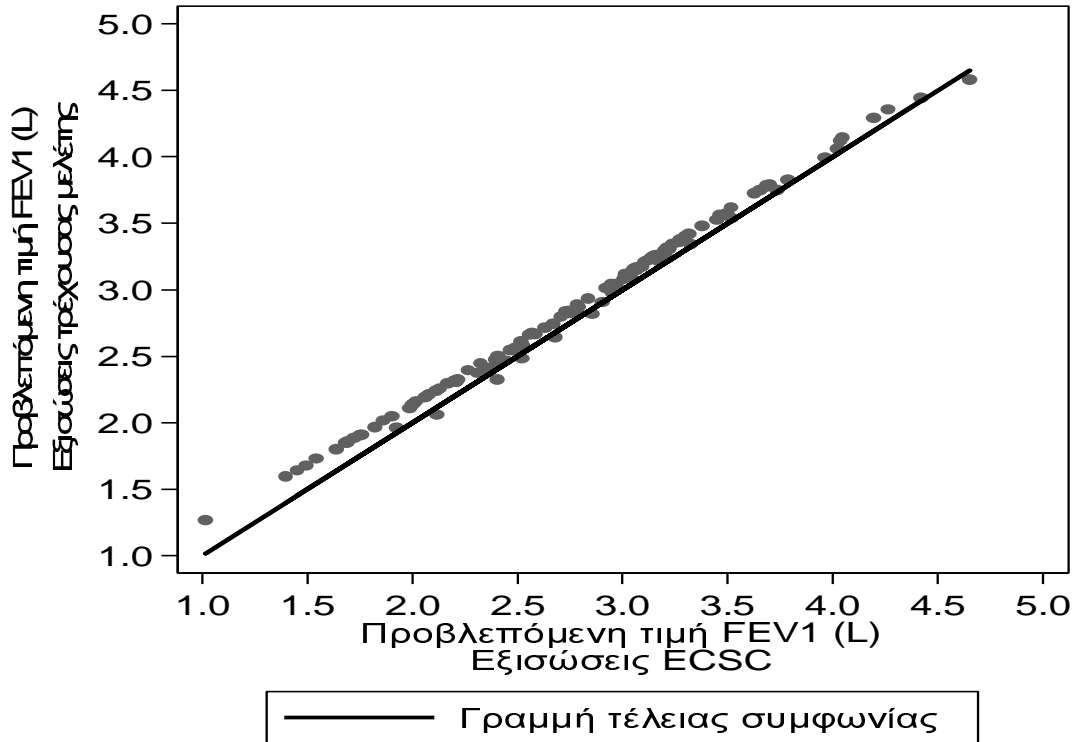


Εξισώσεις GLI: Συντελεστής συμφωνίας του Lin $\rho_c=0.910$. Συντελεστής συσχέτισης Pearson $r=0.920$. Εξισώσεις τρέχουσας μελέτης: Συντελεστής συμφωνίας του Lin $\rho_c=0.920$, Συντελεστής συσχέτισης Pearson $r=0.923$

Στην **Εικόνα 5A** παρατηρούμε την συμφωνία μεταξύ των προβλεπόμενων τιμών FEV1 από τις εξισώσεις ECSC και τις εξισώσεις τρέχουσας μελέτης σε άτομα με ΧΑΠ, ενώ στην **Εικόνα 5B** παρατηρούμε την συμφωνία μεταξύ των προβλεπόμενων τιμών FEV1 από τις εξισώσεις GLI και εξισώσεις τρέχουσας μελέτης σε άτομα με ΧΑΠ.

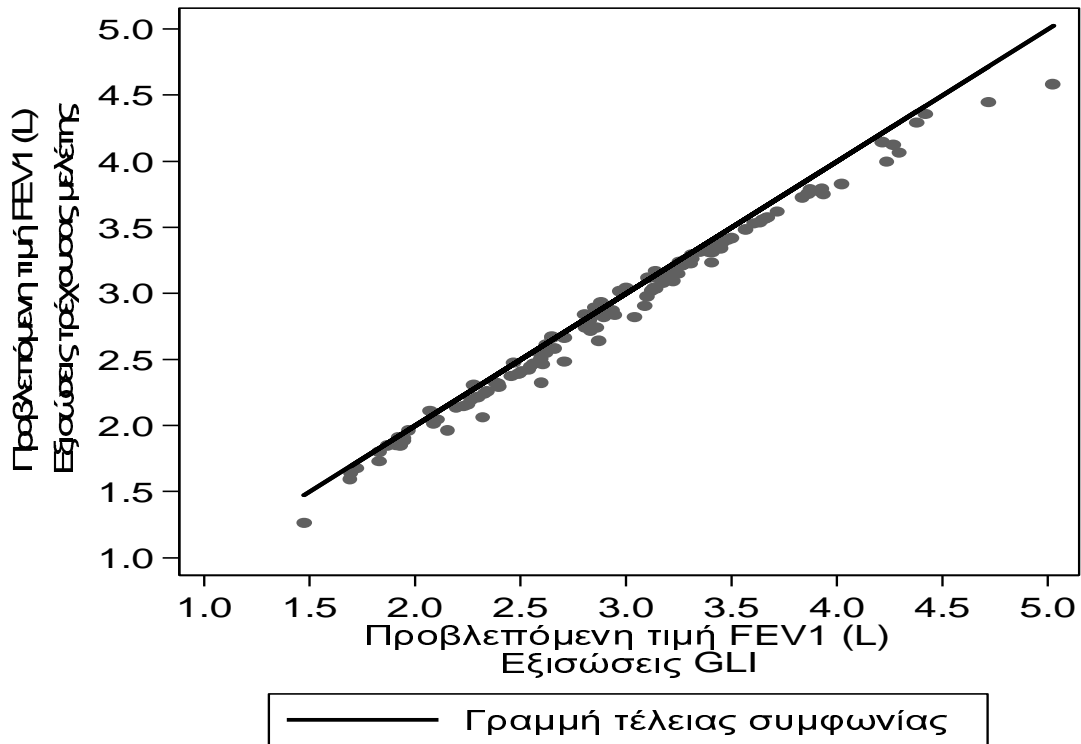
Εικόνα 5

A) Συμφωνία μεταξύ των προβλεπόμενων τιμών FEV1 από τις εξισώσεις ECSC και τις εξισώσεις τρέχουσας μελέτης στους ασθενείς με ΧΑΠ.



Συντελεστής συμφωνίας του Lin $\rho_c=0,989$, Συντελεστής συσχέτισης Pearson $r=0,998$.

B) Συμφωνία μεταξύ των προβλεπόμενων τιμών FEV1 από τις εξισώσεις GLI και εξισώσεις τρέχουσας μελέτης στους ασθενείς με ΧΑΠ.

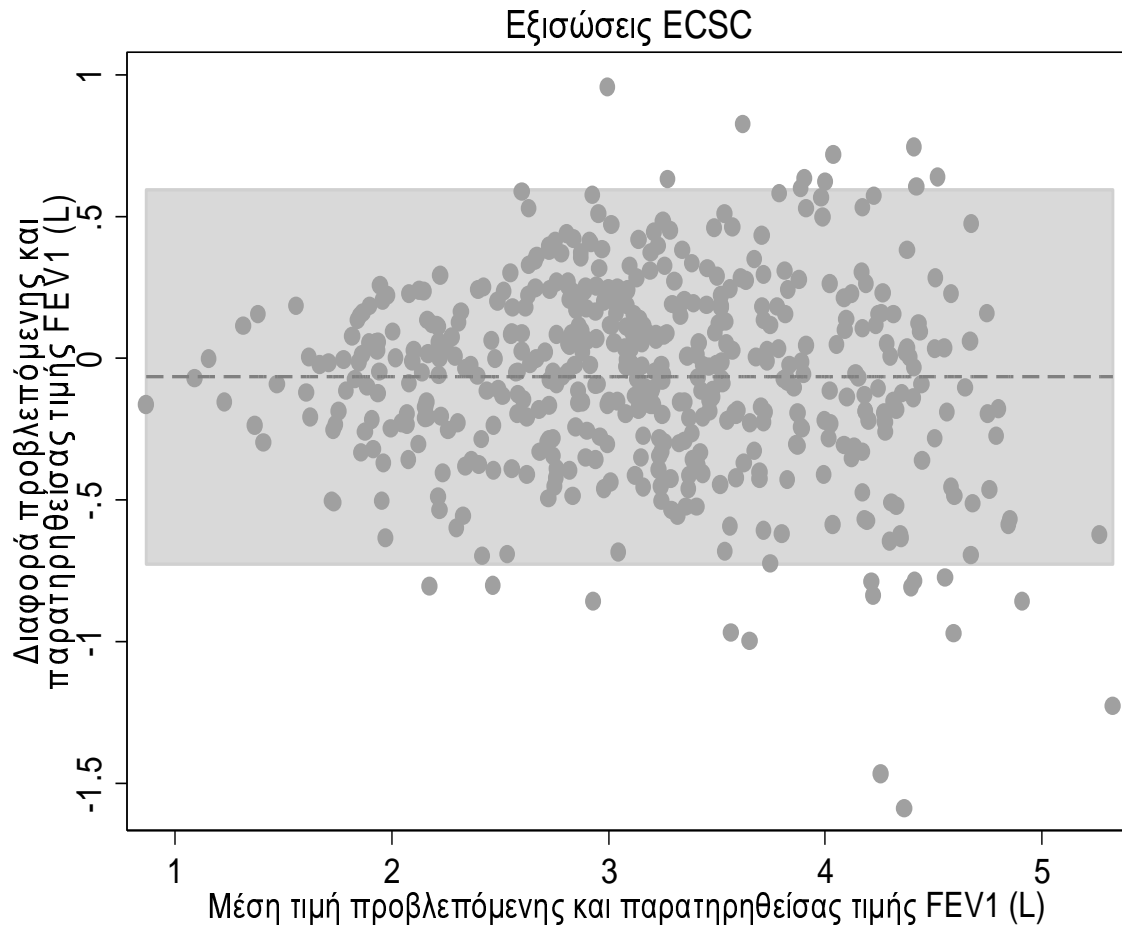


Συντελεστής συμφωνίας του Lin $\rho_c=0,987$, Συντελεστής συσχέτισης Pearson $r=0,995$

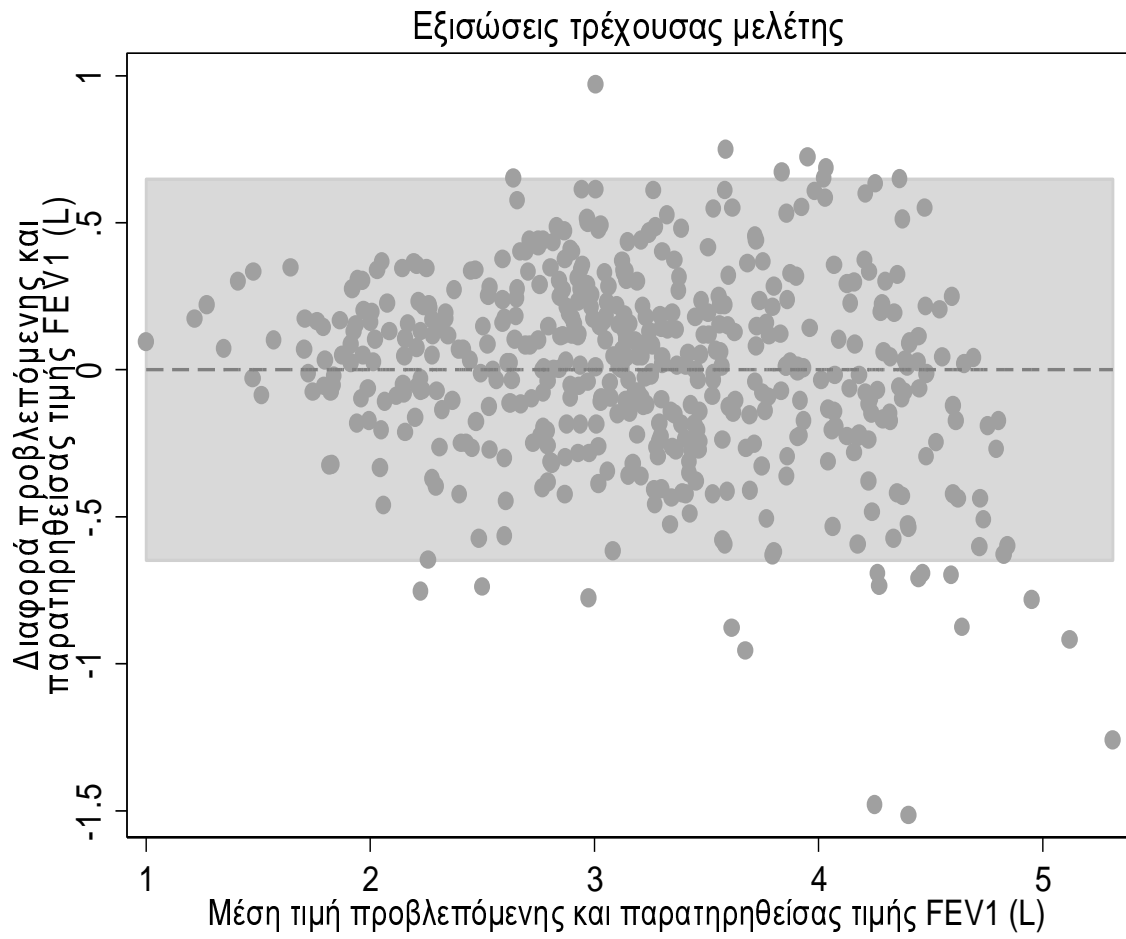
Χρησιμοποιώντας γραφήματα τύπου Bland and Altman⁹³, όπως προαναφέραμε στην στατιστική ανάλυση, για τη συμφωνία μεταξύ προβλεπόμενων και παρατηρηθεισών τιμών FEV1 στα υγιή άτομα, έχουμε τα ακόλουθα (**Γραφήματα 1A,B,Γ**).

Γράφημα 1

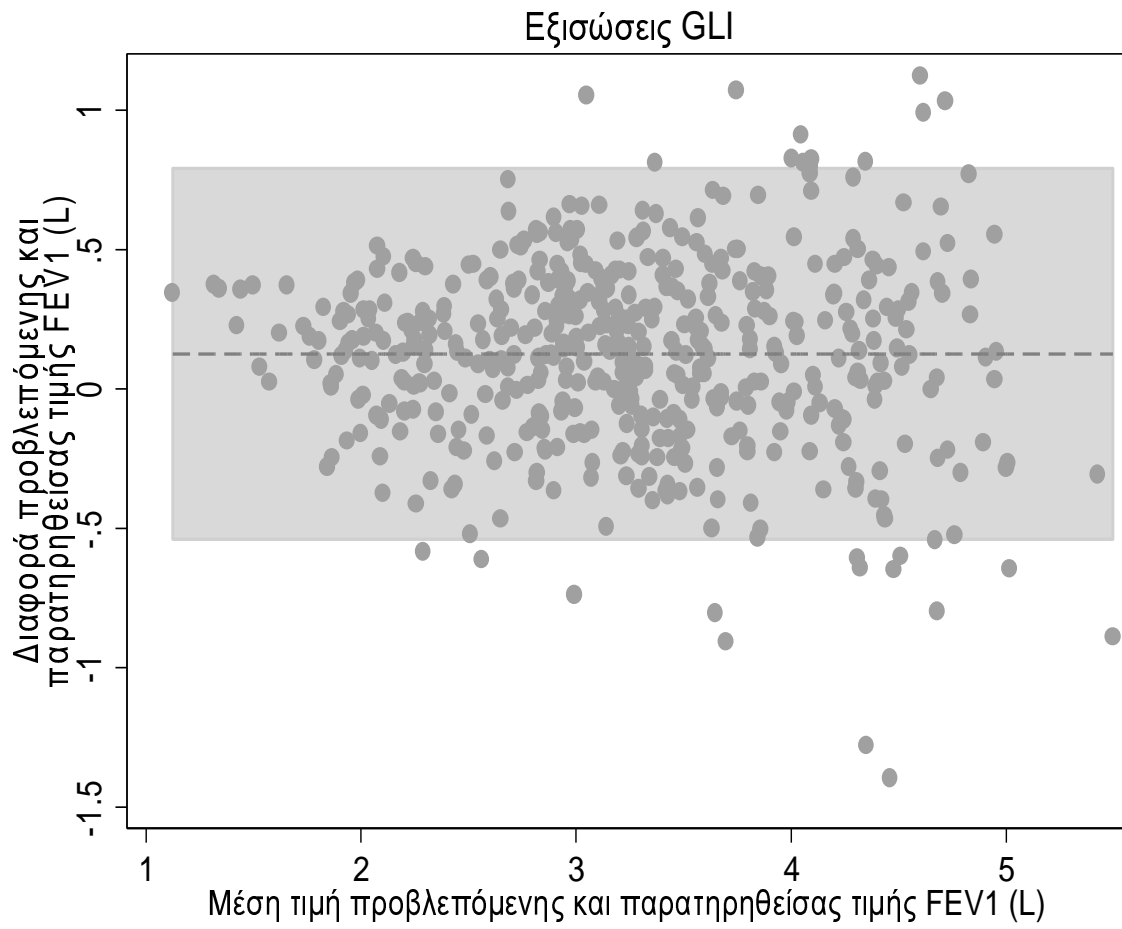
A) Συμφωνία μεταξύ προβλεπόμενων και παρατηρηθεισών τιμών FEV1 στα υγιή άτομα, από τις εξισώσεις ECSC.



B) Συμφωνία μεταξύ προβλεπόμενων και παρατηρηθεισών τιμών FEV1 στα υγιή άτομα, από τις εξισώσεις τρέχουσας μελέτης.



Γ) Συμφωνία μεταξύ προβλεπόμενων και παρατηρηθεισών τιμών FEV1 στα υγιή άτομα, από τις εξισώσεις GLI.



Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια τα κριτήρια που εισήχθησαν από τις οδηγίες των Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) προτείνονται για την διάγνωση και την σταδιοποίηση της ΧΑΠ. Οι φυσιολογικές ή προβλεπόμενες τιμές των οδηγιών προκύπτουν από την μελέτη υγιών ατόμων, μη καπνιστών. Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές αυτές είναι η εθνικότητα, το φύλο η ηλικία και το ύψος. Ορισμένες φορές ο δείκτης μάζας σώματος και τα κιλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν στους υπολογισμούς των φυσιολογικών τιμών. Στην Ευρώπη οι προτεινόμενες τιμές προέρχονται από την European Coal and Steel Community (ECSC). Οι μεγαλύτερες ιατρικές εταιρείες έχουν ενσωματώσει εδώ και καιρό τις φυλετικές ή εθνοτικές «διορθώσεις» ή «προσαρμογές» της μέτρησης της χωρητικότητας των πνευμόνων στις κατευθυντήριες γραμμές τους για την κλινική πράξη. Μέχρι το 1990, η εφαρμογή ενός συντελεστή διόρθωσης (γενικά 6-12%) ή η χρήση ειδικών για τον πληθυσμό προτύπων,⁹⁴ με προγραμματισμό και των δύο στο σπιρόμετρο, ήταν συνηθισμένη πρακτική σε προγράμματα στις ΗΠΑ.

Το 2005, δημοσιεύτηκαν συστάσεις για τυποποιημένες λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων.^{95,96} Ένα σύνολο σπιρομετρικών εξισώσεων αναφοράς για ενήλικες, και ένα για παιδιά και εφήβους, προτεινόταν για χρήση στις ΗΠΑ. Αυτό κάλυπτε τους Καυκάσιους, τους Αφρικανούς και τους Μεξικανο-Αμερικανούς. Η έλλειψη συστάσεων για τον υπόλοιπο κόσμο υπογράμμιζε την επείγουσα ανάγκη να αντληθούν εξισώσεις αναφοράς όλων των ηλικιών που να ισχύουν σε παγκόσμιο επίπεδο και να εφαρμόζονται σε όσο το δυνατόν περισσότερες εθνοτικές ομάδες. Για παράδειγμα, η ετήσια πτώση του FEV1 σε ένα ενήλικο Αφρο-Αμερικανό είναι κατά 15% μικρότερη από ότι σε έναν άνδρα Καυκάσιο της ίδιας ηλικίας και ύψους.

Επίσης το 2005⁹⁶ στις ΗΠΑ, η Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρία συνιστούσε την χρήση των εξισώσεων της Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ως εξισώσεις αναφοράς πρόβλεψης ΧΑΠ. Οι συγκεκριμένες εξισώσεις ήταν από τις λίγες που συμπεριλάμβαναν παιδιά και εφήβους, παρόλο που δεν υπήρχαν ηλικίες κάτω των 8 ετών. Η συγκεκριμένη μελέτη αντιπροσώπευε μια νέα προσέγγιση στην τυποποίηση της σπιρομέτρησης, η οποία αντιπροσώπευε καμπύλες αναφοράς για όλες τις ηλικίες, χρησιμοποιώντας ένα ενιαίο, ομαλό μοντέλο που αλλάζει την ηλικία για να εξηγήσει τη σύνθετη σχέση μεταξύ της λειτουργίας των πνευμόνων, του ύψους και της ηλικίας κατά την εφηβεία και την πρώιμη ενηλικίωση. Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε επίσης

προηγούμενες παρατηρήσεις, σχετικά με την μείωση του λόγου FEV1/FVC, σε σχέση με την ηλικία.

Ο Dagens et al⁹⁷ πρότεινε το 2008 την αναθεώρηση των εξισώσεων πρόβλεψης που χρησιμοποιούνταν ως τότε. Παράλληλα και ο Stanojevic et al.⁹⁸ δημοσίευσε μια πρώτη επίσημη προσπάθεια αναθεώρησης των εξισώσεων. Η εργασία αυτή, εκτός των άλλων, ουσιαστικά προσπαθούσε να λύσει το πρόβλημα της δυσκολίας περιγραφής και σύνδεσης της γήρανσης των πνευμόνων λόγω ηλικίας με την συνοδό μείωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας.

Το 2012 ακολούθησε ο Quanjer et al⁸³ με την ανακοίνωση των Global Lung Function Initiative(GLI), τα οποία υιοθετήθηκαν από την ERS, ATS, και ACCP. Σε αυτά αναφέρεται ότι η πνευμονική λειτουργία ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, το ύψος, το φύλο και την εθνικότητα. Έως τότε υπήρχε πληθώρα δημοσιευμένων εξισώσεων αναφοράς, για σπιρομετρικούς δείκτες και οι περισσότερες δημοσιεύσεις αφορούσαν μόνο Καυκάσιους. Με σχετικά λίγες εξαιρέσεις, η καταλληλότητα του επιλεγμένου μοντέλου δεν δοκιμάστηκε και τα Lower ή Upper Level of Normal (LLN ή ULN αντίστοιχα όρια) δεν είχαν προκύψει σωστά. Έτσι, προέκυψε η ανάγκη για εξισώσεις πρόβλεψης με βάση ένα επαρκώς μεγάλο αντιπροσωπευτικό πληθυσμιακό δείγμα σε ολόκληρο το ηλικιακό εύρος, χρησιμοποιώντας σύγχρονη μεθοδολογία.

Η συλλογή μεγάλου αριθμού δοκιμασιών λειτουργίας των πνευμόνων σε δια βίου υγιείς μη καπνιστές είναι όμως μια διαδικασία χρονοβόρα και δαπανηρή. Έχει αποδειχθεί ότι η συλλογή δεδομένων που συλλέγονται σε διαφορετικά κέντρα χρησιμοποιώντας άρτιες τεχνικές και κατάλληλο ποιοτικό έλεγχο είναι ένας έγκυρος και πολύ αποδοτικός τρόπος απόκτησης εξισώσεων πρόβλεψης. Μια άλλη σημαντική εξέλιξη ήταν και η εφαρμογή μιας νέας στατιστικής τεχνικής [GAMLSS].⁹⁹ Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε την ύπαρξη αναλογικών διαφορών στην πνευμονική λειτουργία μεταξύ εθνοτικών ομάδων, υποδηλώνοντας την αναλογική κλιμάκωση του μεγέθους των πνευμόνων λόγω των διαφορών στην ανάπτυξη του σώματος, έτσι ώστε ο λόγος FEV1 / FVC να είναι γενικά ανεξάρτητος από την εθνοτική ομάδα.

Τα κριτήρια της ΧΑΠ για διάγνωση, σταδιοποίηση και στρωματοποίηση είναι συνεχώς υπό αξιολόγηση. Παραδοσιακά, η διάγνωση της ΧΑΠ βασίζεται σε δοκιμασίες πνευμονικών λειτουργιών και σε κλινικά κριτήρια όπως κάπνισμα, πτύελα, βήχα και δύσπνοια. Για τη βέλτιστη αξιολόγηση της COPD χρησιμοποιούνται δύο σπιρομετρικές παράμετροι - FEV1 και FVC -που λαμβάνονται μετά από βρογχοδιαστολή. Οι εξισώσεις αναφοράς που προέρχονται από δεδομένα σπιρομέτρησης που συλλέγονται τοπικά από καλά εκπαιδευμένο προσωπικό μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για καθημερινή χρήση από

τις γενικώς χρησιμοποιούμενες εξισώσεις που βασίζονται σε δεδομένα από επιστημονικές μελέτες στο μακρινό παρελθόν.

Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να παρουσιάσει εξισώσεις για τις βασικές λειτουργικές παραμέτρους (FEV1 και FVC) για τον Ελληνικό πληθυσμό χρησιμοποιώντας μια εναλλακτική μέθοδο προκειμένου ή να επικυρωθούν οι τρέχουσες τιμές αναφοράς για την σπιρομέτρηση ή να αποκτηθούν νέες εξισώσεις πρόβλεψης και, αν είναι διαφορετικές, να ταξινομηθούν οι ασθενείς με ΧΑΠ σε διαφορετικές ομάδες (A, B, C, D). Ο ελληνικός πληθυσμός έχει διαφορετικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά από εκείνα των οποίων οι εξισώσεις ελήφθησαν (σχετικά πιο κοντός σε ύψος από τον πληθυσμό της Βόρειας Ευρώπης - μέσο ύψος περίπου 175εκ.), ενώ μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού είναι παχύσαρκο (7 στους 10 άνω των 18 ετών).

Για την ανάπτυξη εξισώσεων που προβλέπουν την FEV1 και την FVC, ελήφθησαν υπόψη διάφοροι δημογραφικοί και ανθρωπομετρικοί παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την λειτουργία των πνευμόνων. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν το φύλο, την ηλικία, το ύψος και το βάρος. Θεωρήθηκαν από την αρχή ως στοιχεία της αναπνευστικής λειτουργίας. Επομένως, εξετάστηκε το αποτέλεσμα τους. Οι προβλεπόμενες τιμές των FEV1 και FVC που προέρχονται από την υγιή ομάδα της μελέτης μας φαίνεται να μην είναι σημαντικά διαφορετικές από τις προβλεπόμενες τιμές ECSC και GLI. Είναι ενδιαφέρον ότι φαίνεται να υπάρχει καλύτερη συμφωνία μεταξύ των τιμών αναφοράς που προέρχονται από τις χρησιμοποιούμενες προβλέψεις εξισώσεων και των μετρούμενων τιμών σε αυτόν τον υγιή τοπικό πληθυσμό.

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι σπιρομετρικές παράμετροι για την ταξινόμηση σύμφωνα με το GOLD 2013.¹ Αποδείχθηκε ότι και τα 3 σύνολα τιμών είναι σχεδόν πανομοιότυπα, παρά το γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί από διαφορετικούς πληθυσμούς μελετών. Φαίνεται, επίσης σύμφωνα με τη μελέτη, ότι υπάρχει μικρή διαφορά στην ταξινόμηση των ασθενών με ΧΑΠ μεταξύ των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, των εξισώσεων της ECSC και των εξισώσεων των GLI. Ορισμένες μικρές παραλλαγές στην ταξινόμηση των ασθενών μπορεί να οφείλονται στην κανονική τυπική απόκλιση που προκαλεί η διαφορετική στάθμιση του περιορισμού της ροής αέρα. Επίσης, η παρουσία κάποιων διαφορών στο κατώτερο όριο του φυσιολογικού, με την παρουσία μεγαλύτερης διακύμανσης των προβλεπόμενων τιμών, μπορεί να προκαλέσει το ίδιο αποτέλεσμα.

Υπάρχει ένας περιορισμός της μελέτης μας. Ο πληθυσμός μελέτης πληθυσμού ήταν μόνο από την Αττική, όχι από όλες τις περιοχές της Ελλάδας. Υπάρχει μια άλλη μελέτη που διεξήχθη το 2011 βάσει δείγματος από τη Βόρεια Ελλάδα. Οι εξισώσεις που προέκυψαν από τη μελέτη του Kontakiotis et al.¹⁰⁰ διέφεραν σημαντικά από τις ήδη

προηγούμενες δημοσιευμένες εξισώσεις αναφοράς και πρότειναν ότι νέες εξισώσεις αναφοράς που προέρχονταν από τοπική σπιρομέτρηση μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για την αξιολόγηση της λειτουργίας των πνευμόνων στην καθημερινή πρακτική, προσθέτοντας όμως ότι χρειάζεται περαιτέρω και πιο ενδελεχής μελέτη για να προκύψουν σωστά αποτελέσματα.

Με βάση τα αποτελέσματά μας, συμπεραίνεται ότι δεν είναι απαραίτητος ο υπολογισμός εξισώσεων πρόβλεψης για τον Ελληνικό πληθυσμό. Βεβαίως, το δείγμα μας με βάση το οποίο έγινε ο υπολογισμός των εξισώσεων, προέρχεται από ένα πληθυσμό κυρίως εργαζομένων σε Νοσοκομείο. Αυτό ενέχει τον κίνδυνο οι εξισώσεις μας να μην είναι αντιπροσωπευτικές του Ελληνικού πληθυσμού. Ίσως μια γενική συζήτηση και συνεργασία μεταξύ των ινστιτούτων υγείας σε όλη την Ελλάδα θα είναι πολύτιμη για να καταλήξουμε σε συμπεράσματα. Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα σήμερα είναι ότι η Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, αντιμετωπίζει τη μετανάστευση. Άνθρωποι από διαφορετικές εθνικότητες και φυλές φθάνουν στην Ευρώπη και προκύπτει ένα κρίσιμο ερώτημα, πώς θα ταξινομούνται οι ασθενείς με ΧΑΠ- με τοπικές ή διεθνείς εξισώσεις. Φαίνεται ότι είναι καλύτερο να χρησιμοποιηθούν οι διεθνείς εξισώσεις.

Το 2017 η GOLD Report¹⁰¹ χωρίζει τους ασθενείς με ΧΑΠ σε 4 ομάδες "ABCD", ανάλογα με τον βαθμό απόφραξης στην σπιρομέτρηση. Ο διαχωρισμός του περιορισμού της ροής αέρα από τις κλινικές παραμέτρους καθιστά σαφέστερο το τι αξιολογείται και κατατάσσεται. Αυτό το αναθεωρημένο εργαλείο αξιολόγησης αναγνωρίζει τους περιορισμούς του FEV1 στην επίδραση κάποιων θεραπευτικών αποφάσεων για την εξατομικευμένη περίθαλψη ασθενών και τονίζει τη σημασία των συμπτωμάτων ασθενών και των κινδύνων επιδείνωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ. Με βάση τα κριτήρια της GOLD οι προβλεπόμενες τιμές της FVC δεν λαμβάνονται υπ όψιν, παρά μόνο οι μετρούμενες. Από την άλλη χρησιμοποιούνται και οι προβλεπόμενες και οι μετρούμενες τιμές της FEV1.

Τα πρόσφατα κριτήρια για την ταξινόμηση της ΧΑΠ απαιτούν όχι μόνο σπιρομετρικούς δείκτες αλλά και άλλες κλινικές παραμέτρους, όπως κάποια ερωτηματολόγια σχετικά με αναπνευστικές παροξύνσεις και συμπτώματα. Ένας κλινικός δείκτης πολύ περίπλοκος αλλά εξαιρετικά ευαίσθητος όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου είναι ο BODE (δείκτης μάζας σώματος, απόφραξη της ροής αέρα, δύσπνοια και άσκηση).¹⁰² Έχει επίσης προταθεί ένας απλούστερος δείκτης, ο οποίος ονομάζεται CPI (Προγνωστικός Δείκτης ΧΑΠ).^{103,104} Η σπιρομέτρηση όμως παραμένει βασική στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία.

Βιβλιογραφία

- 1.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2013. Available from: https://goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
- 2.*World Health Report*. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
- 3.WHO. World Health Organization. Changing History; 2004. Available from: <https://www.who.int/whr/2004/en/>
- 4.Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
- 5.Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- 6.National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
- 7.Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
- 8.Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
- 9.Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: *Harvard University Press*; 1996.
- 10.Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2013;5:235-45.
- 11.Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
- 12.Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:614-7.

13. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5.
14. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
15. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
16. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.
17. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
18. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. *World Health Organization* Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
19. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
20. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
21. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(3): 542-6.
22. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(3): 408-21.
23. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
24. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.

- 25.**Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 787-97.
- 26.**Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor air-pollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: *World Health Organization*; 2004.
- 27.**Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
- 28.**Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
- 29.**Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
- 30.**Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
- 31.**Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-95.
- 32.**Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010;15:623-8.
- 33.**Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88.
- 34.**Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
- 35.**Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.
- 36.**Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-6.

37. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
38. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
39. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
40. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
41. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: *WB Saunders Co*; 1991:357-63.
42. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004;23(6):932–946.
43. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
44. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425-9.
45. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.
46. Quanjer P.H., et al. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983;19(Suppl. 5):1–95.
47. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. ATS/ERS TASK FORCE 'STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING'. *Eur. Respir. J.* 2005;26(2):319–338.
48. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:529-34.
49. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: *American Medical Association*; 1994

50. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
51. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
52. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
53. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
54. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
55. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
56. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876
57. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21.
58. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65:354-62.
59. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
60. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
61. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3:CD008532.

- 62.**Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
- 63.**Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
- 64.**Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-2.
- 65.**Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
- 66.**Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
- 67.**Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
- 68.**Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
- 69.**Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
- 70.**Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88:531-5.
- 71.**Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119:1705-10.
- 72.**Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
- 73.**Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
- 74.**McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.

- 75.**Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
- 76.**Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
- 77.**Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-90.
- 78.**Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-22.
- 79.**Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
- 80.**Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
- 81.**Krishnamohan P¹, Shen KR¹, Wigle DA¹, Bullectomy for symptomatic or complicated giant lung bullae *Ann Thorac Surg.* 2014 Feb;97(2):425-31.
- 82.**Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests european community for steel and coal. Official statement of the european respiratory society. *Eur Respir J. Suppl.* 1993;6(16):5–40.
- 83.**Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012;40(6):1324–1343.
- 84.**Quanjer PH, Stocks J, Cole TJ, Hall GL, Stanojevic S; Global Lungs Initiative. Influence of secular trends and sample size on reference equations for lung function tests. *Eur Respir J.* 2011;37(3):658-64.
- 85.**Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J Clin Epidemiol.* 2015 ;68(6):627-36.
- 86.**Burney P.G.I., Hooper R.L. The use of ethnically specific norms for ventilatory function in African-American and white populations. *Int. J. Epidemiol.* 2012;41(3):782–790

- 87.**Scanlon P.D., Shriver M.D. "Race correction" in pulmonary-function testing. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(4):385–386.
- 88.**Student; The probable error of a mean, *Biometrika*, 1908; 6 (1): 1–25,
- 89.**Xin Yan and Xiao Gang Su. *Linear Regression Analysis: Theory and Computing*. World Scientific Publishing Co., Inc., River Edge, NJ, USA.2009
- 90.**Bacon D.W., Watts D.G. Estimating the transistion between two intersecting straight lines. *Biometrika* ,1971 ;58: 525 – 534.
- 91.**Lawrence Lin and Lynn D. Torbeck. Coefficient of Accuracy and Concordance Correlation Coefficient: New Statistics for Methods Comparison PDA J Pharm Sci Technol.1998 ; 52:55-59
- 92.**Bland JM, Altman DG . "Measuring agreement in method comparison studies". *Statistical Methods in Medical Research*.1999; 8 (2): 135–60.
- 93.**Cohen, J. "Weighed kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit". *Psychological Bulletin*. 1968;70 (4): 213–220.
- 94.**Ghio A.J., Crapo R.O., Elliott C.G. Reference equations used to predict pulmonary function. Survey at institutions with respiratory disease training programs in the United States and Canada. *Chest*. 1990;97(2):400–403.
- 95.**Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V.et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–968
- 96.**Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
- 97.**Degens P., Merget R. Reference values for spirometry of the European coal and steel community: Time for change. *Eur. Respir. J.* 2008;31(3):687–688.
- 98.**Stanojevic S., Wade A., Stocks J.,Reference ranges for spirometry across all ages: A new approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(3):253–260.
- 99.** <https://cran.r-project.org/package=gamlss>
- 100.**Kontakiotis T., Boutou A.K., Ioannidis D., Papakosta D., Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: Is there an appropriate reference equation? *Respirology*. 2011;16(6):947–952.
- 101.**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2018* [last accessed 2018 May 27]. Available from:

https://goldcopd.org/wp-content/.../11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.

102.Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M., Casanova C., Montes de Oca M., Mendez R.A., Pinto Plata V., Cabral H.J. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(10):1005–1012.

103.Briggs A., Spencer M., Wang H., Mannino D., Sin D.D. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(1):71–79.

104.Make B.J., Eriksson G., Calverley P.M., Jenkins C.R., Postma D.S., Peterson S., Östlund O., Anzueto A. A score to predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:201–209

Παράρτημα

Ακολουθεί συνημμένη η δημοσίευση της εργασίας με τίτλο:

«Spirometric Values of Greek People and Comparison with ECSC and GLI Values in COPD People»

Η Δημοσίευση έγινε στις 31/07/2019 στο Ξενογλωσσο περιοδικό: «The Open Respiratory Medicine Journal»

[Open Respir Med J](#). 2018; 12: 29–38, doi: [10.2174/1874306401812010029](https://doi.org/10.2174/1874306401812010029)

Spirometric Values of Greek People and Comparison with ECSC and GLI Values in COPD People

[Nikolaos Tatsis](#)^{1,*}, [Sotirios Kakavas](#)¹, [Evgenios Metaxas](#)¹, [Evangelos Balis](#)¹, [George Tatsis](#)¹, [Nikolaos Pantazis](#)², [Petros Bakakos](#)³, [Nikolaos Koulouris](#)³ and [Kostantinos Hadjistavrou](#)³

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Abstract

Background:

During the past few years, the use of criteria introduced by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) is recommended for the diagnosis and classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), taking into account the values of a Forced Expiratory Volume In 1 second (FEV1) and a Forced Expiratory Volume In 1 second (FEV1) to Forced Vital Capacity (FVC) ratio. In Europe, the reference values of the European Coal and Steel Community (ECSC), that were originally developed in 1993 are still used.

Aim of the Study:

The study aimed to carry out measurement of spirometric values in a healthy, non smoking Greek population, development of local equations and comparison with ECSC and Global Lung Initiative (GLI) equations, in order to see if there is a need for separate ones in everyday use.

Methods:

Normal predicted values for FEV1 and FEV1/FVC% were obtained from a group of 500 healthy subjects, aged 18-89 years. In addition, a group of 124 COPD patients, with no other comorbidities was studied. Patients were classified according to GOLD criteria in four groups with ECSC, GLI predicted values or with our own predicted values.

Results:

The statistical analysis has revealed that there is no significant difference among the three sets of predicted values and no statistical difference was detected among the classification of COPD patients.

Conclusion:

It is shown that the 3 sets of predicted values are almost identical, despite the fact that they have been collected from different study populations. According to the study, there is no need in recalculating values for Greek population.

Keywords: COPD, GOLD classification, GLI equations, ECSC equations, FVC, FEV1

1. INTRODUCTION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) causes annually 275 million deaths and is the 4th common cause of death worldwide [1]. In 2020, it is expected to be the 3rd cause of death [2]. Since

1990, the systematic study and analysis of risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with COPD are evolving [3]. During the past few years, the use of criteria introduced by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) is recommended for the diagnosis and classification of COPD [4, 5].

According to these criteria, air flow limitation is defined by a Forced Expiratory Volume In 1 second (FEV1) to Forced Vital Capacity (FVC) ratio less than a pre-specified normal value, while the extent of the decrease of the post-bronchodilation FEV1 defines the severity of the disease. More specifically, the presence of FEV1/FVC < 70% accompanied by symptoms confirms the diagnosis of COPD. These criteria have been introduced and accepted worldwide [6], but at the same time, they are also considered to be arbitrary, at least to some degree [7]. Normal reference (or predicted)-values are determined by studying non-smokers who are not suffering from any other comorbidity. The main factors influencing these parameters are race, gender, age and height [8]. Occasionally, weight and BMI have also been used for the calculation of spirometric reference values.

In Europe, the reference values of the European Coal and Steel Community (ECSC) are still used. These values were originally developed in 1983 from a population of North Europe [9] and were finalized in 1993 [10]. However, the use of normal or predicted values remains an unsettled issue among scientists, because the universal use of the existing reference values is often criticized, since these values have been collected from a specific population of healthy subjects many years ago. Therefore, it has been argued that there is a constant need for reevaluation of the normal spirometric values [8, 11]. In agreement with this notion, this study aimed to carry out measurement of spirometric values in a healthy, nonsmoking Greek population and the subsequent development of local equations for the determination of reference values. In 2008, because of the difficulty in satisfactorily describing the age-related growth and the decline of lung function with age, Stanojevic *et al.* with their work made the first step [12]. Then Quanjer *et al.* in 2012 [13] gave rise to Global Lung Function Initiative, which was endorsed from ERS, ATS, ACCP and many more. Since then, new multiethnic reference values for lung function have been introduced.

Furthermore, differences in the classification of subjects, as COPD patients or not, were investigated using either commonly used global equations, GLI and ECSC or equations collected from a group of local healthy subjects, like the ones included in the study.

Truly, race and ethnicity are defined differently in various national contexts [11], and the selection of appropriate reference equations in spirometry and the issue of “race correction” or population-specific norms remain the topics of discussion [14, 15]. In an effort to minimize this phenomenon, we have included only individuals of Greek ethnicity.

2. SUBJECTS AND METHODS

The study was designed at the end of 2012 and the spirometric tests were performed from 2013 until the end of 2016. This is the reason why the ECSC values were used as predicted values, since up to then, several numbers of spirometric devices (Including ours) had been using these predicted values. Tests were performed in a sitting position according to (ATS/ERS Taskforce) guidelines [16]. Prior to spirometry, calibration check was undertaken daily with a 3-L syringe, and confirming that the variations were within the limits, *e.g.*, $\pm 3\%$ (90 mL). After each test, an immediate on-screen evaluation of major acceptability criteria (including start, duration and end of test) in addition to the automated review was performed by the computer software. As recommended by the ATS/ERS task force, subjects were asked to perform up to a maximum of eight maneuvers in an attempt to obtain reproducible results. The largest forced vital capacity (FVC) and Forced Expiratory Volume In one second (FEV1) were selected.

A group of 500 healthy subjects, with age ranging from 18 to 89 years, were studied. According to the relevant literature [17-25], the sample size of 239 men and 261 women in our group of healthy individuals was more than adequate for the purposes of our study. Healthy individuals were recruited in health screening department of our hospital. The key inclusion criteria [14, 15] were: (I) life-long non-smokers; (II) no symptoms and history of chronic cardiopulmonary diseases (chronic bronchitis, asthma, lung cancer, pulmonary fibrosis, pulmonary tuberculosis, chronic heart diseases, *etc.*); (III) no abnormal findings on physical examination; (IV) written informed consent was obtained. The key exclusion criteria were: (I) upper or lower respiratory infection within 4 weeks; (II) long-term exposure to harmful gas or particles; (III) using β -blocker for treatment; (IV) pregnant women, epileptic; (V) other diseases or surgeries potentially affecting lung function. Health questionnaires about medical history and personal characters were provided to the participants (Table 1a1a).

Table 1

Anthropometric characteristics of a) the healthy study population and b) COPD patients.

a)	All subjects (N=500)	Men (N = 239)	Women (N = 261)	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (years)	47.59 (16.70)	46.92 (16.16)	48.20 (17.19)	0.390
Height (cm)	168.96 (9.74)	175.80 (7.25)	162.69 (7.18)	<0.001
Weight (Kg)	76.97 (17.20)	84.90 (4.90)	69.70 (15.92)	<0.001
BMI*(Kg/m ²)	26.91 (5.44)	27.44 (4.38)	26.42 (6.22)	0.036
*Body Mass Index				
b)	All subjects (N=124)	Men (N = 84)	Women (N = 40)	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (years)	62.82 (13.16)	62.65 (12.82)	63.18 (14.00)	0.835
Height (cm)	167.93 (8.97)	172.17 (6.54)	159.03 (6.56)	<0.001
Weight (Kg)	74.55 (16.08)	79.20 (15.73)	64.78 (12.00)	<0.001
BMI* (Kg/m ²)	26.34 (4.74)	26.68 (4.79)	25.62 (4.60)	0.246

Data are presented as mean (standard deviation); *Body Mass Index

A second group of 124, with age ranging from 24 to 91 years, stable COPD patients, without any other comorbidities, who have visited and monitored by Pulmonary Department in our hospital for almost a duration of 5 years continuously and took the spirometry test at least one time during the study period were enrolled. Diagnosis of COPD and the classification of severity of airflow obstruction were established according to the GOLD guidelines (Table 1b1b)

2.1. Statistical Analysis

Normal continuous variables were summarized through their mean and Standard Deviation (SD) and comparisons were done using the Student's t-test. Linear regression analysis was used for the estimation of equations predicting FVC and FEV1. The set of covariates which were examined as potential predictors included age, height, weight and BMI along with their transformations (*e.g.* height squared *etc.*). Normal logarithm changes of FEV1 and FVC were also considered in cases where the best fitting model did not agree with the linear regression assumptions. For instance, the normal logarithm fluctuation/change was considered necessary for the FVC model, since models of

the FVC in their original scale presented significant heterogeneity. Moreover, both measurements tended to increase up to the age of 25 years and decrease thereafter.

Thus age was introduced to the models as a piecewise linear term (*i.e.* with different fluctuations before and after the 25th year of age). The concordance between predictions based on the equations from the current study and those based on the ECSC equations was assessed mainly through Lin's concordance correlation coefficient (ρ_c). ρ_c is used to quantify agreement between two measures of the same variable and ranges from -1 to 1, with 1 indicating perfect agreement.

The predicted values from the current study's equations were used as reference values for the classification of patients included in the COPD group, according to GOLD criteria [5, 6]. In addition, these patients were also classified using the predicted values from ECSC and GLI equations. Agreement regarding COPD staging using different predictive equations was assessed using the weighted Cohen's Kappa coefficient.

All analyses have been performed using Stata 13.1 (Stata Corp., TX USA). p-values lower than 0.05 were considered statistically significant.

3. RESULTS

From the analysis of measured FEV1, FVC and FEV1/FVC values in healthy individuals, the following predictive equations were obtained:

Study equations for predicted *FEV1*

Men ($R^2=0.73$, Residual SD=0.38)

$$FEV1 = \begin{cases} -25.857 + 0.296 * H - 0.000728 * H^2 + 0.0285 * A & , Age < 25 \\ -25.144 + 0.296 * H - 0.000728 * H^2 - 0.0288 * (A - 25) & , Age \geq 25 \end{cases}$$

Women ($R^2=0.80$, Residual SD=0.28)

$$FEV1 = \begin{cases} -2.546 + 0.0343 * H + 0.0082 * A & , Age < 25 \\ -2.342 + 0.0343 * H - 0.0232 * (A - 25) & , Age \geq 25 \end{cases}$$

FEV1 in liters, age(A) in years, height(H) in cm.

Study equations for predicted FVC

Men ($R^2=0.69$, Residual SD=0.12)

$$\ln(FVC) = \begin{cases} -13.518 + 0.156 * H - 0.00041 * H^2 - 0.00138 * W + 0.0169 * A & , Age < 25 \\ -13.094 + 0.156 * H - 0.00041 * H^2 - 0.00138 * W - 0.0070 * (A - 25) & , Age \geq 25 \end{cases}$$

Women ($R^2=0.74$, Residual SD=0.13)

$\ln(FVC)$

$$= \begin{cases} -11.355 + 0.130 * H - 0.00035 * H^2 - 0.00107 * W + 0.0338 * A & , Age < 25 \\ -10.509 + 0.130 * H - 0.00035 * H^2 - 0.00107 * W - 0.0079 * (A - 25) & , Age \geq 25 \end{cases}$$

FVC in liters, age (A) in years, height(H) in cm, weight (W) in kgr; ln denotes the natural logarithm function

Study equations for predicted FEV1/FVC

Men ($R^2=0.03$, Residual SD=6.82)

$$FEV1/FVC = 86.07 - 0.0707 * A$$

Women ($R^2=0.08$, Residual SD=8.45)

$$FEV1/FVC = 105.38 - 0.7852 * A + 0.0069 * A^2$$

FEV1/FVC expressed as %, age(A) in years, height(H) in cm

-FEV1, FVC and FEV1/FVC (%) ratios predictions by ECSC equations were obtained using formulas given in Quanjer 1993⁽¹⁰⁾

-FEV1, FVC and FEV1/FVC (%) ratios predictions by GLI-2012 equations were obtained using the R “pred_GLI” function from the library “rspirometry” (<https://github.com/thlytras/rspirometry> and <http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools/r-macro.aspx>)

Regression analysis revealed that FEV1 in healthy subjects was on average almost constant between 18-25 years of age and declined linearly thereafter for both men and women. A positive and linear association with height was apparent in women, whereas for men, a quadratic height term was also statistically significant. Age trends were similar for FEV1. However, FVC values had to be transformed to their natural logarithms in order to achieve a valid linear regression model. Quadratic height terms were significant for both men and women. Additionally, weight was negatively associated with FVC (allowing for adjustments in age and height). FEV1/FVC ratios declined linearly for the whole age range in men. In women, the rate of decline in FEV1/FVC ratios was not constant (less steep slopes at higher ages), thus a quadratic age term was introduced into the model. Height, weight or BMI was not significant predictors for FEV1/FVC ratios.

Measured and predicted (according to ECSC and GLI equations of this current study) FEV1, FVC values, along with the corresponding FEV1/FVC ratios, are summarized in Table [2a2a](#) and [2b2b](#) for healthy and COPD individuals, respectively.

Table 2. Measured and predicted (by ECSC, GLI and current study's equations) FEV1, FVC values along with the corresponding FEV1/FVC (%) ratios for a) the group of healthy individuals and b) COPD patients.

a)				
	All subjects (N=500)	Men (N = 239)	Women (N = 261)	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Measured values				
<i>FEV1</i>	3.20 (0.86)	3.75 (0.73)	2.70 (0.63)	<0.001
<i>FVC</i>	3.83 (1.08)	4.55 (0.89)	3.17 (0.76)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	84.26 (8.06)	82.75 (6.90)	85.63 (8.79)	<0.001
Predicted (ECSC equations)				
<i>FEV1</i>	3.14 (0.83)	3.70 (0.63)	2.62 (0.62)	<0.001
<i>FVC</i>	3.78 (1.00)	4.56 (0.67)	3.06 (0.66)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	79.34 (3.09)	78.72 (2.84)	79.90 (3.21)	<0.001
Predicted (GLI equations)				
<i>FEV1</i>	3.33 (0.84)	3.90 (0.67)	2.80 (0.59)	<0.001
<i>FVC</i>	4.13 (0.99)	4.88 (0.74)	3.44 (0.64)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	80.85 (2.97)	80.01 (2.77)	81.61 (2.94)	<0.001
Predicted (Study equations)				
<i>FEV1</i>	3.20 (0.79)	3.75 (0.62)	2.70 (0.56)	<0.001
<i>FVC</i>	3.80 (0.97)	4.52 (0.72)	3.14 (0.65)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	84.26 (2.46)	82.75 (1.14)	85.63 (2.53)	<0.001
b)				
	All subjects (N=124)	Men (N = 84)	Women (N = 40)	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Measured values				
<i>FEV1</i>	1.48 (0.74)	1.60 (0.76)	1.22 (0.64)	0.008
<i>FVC</i>	2.52 (1.14)	2.79 (1.15)	1.96 (0.90)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	57.90 (10.63)	56.47 (11.39)	60.89 (8.14)	0.030
Predicted (ECSC equations)				
<i>FEV1</i>	2.78 (0.71)	3.10 (0.54)	2.10 (0.51)	<0.001
<i>FVC</i>	3.48 (0.88)	3.95 (0.58)	2.51 (0.55)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	76.31 (2.47)	75.93 (2.31)	77.09 (2.65)	<0.001
Predicted (GLI equations)				
<i>FEV1</i>	2.95 (0.70)	3.26 (0.57)	2.30 (0.48)	<0.001
<i>FVC</i>	3.78 (0.86)	4.20 (0.65)	2.91 (0.53)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	78.16 (2.14)	77.59 (1.93)	79.35 (2.08)	<0.001
Predicted (Study equations)				
<i>FEV1</i>	2.86 (0.68)	3.17 (0.55)	2.23 (0.46)	<0.001
<i>FVC</i>	3.50 (0.83)	3.90 (0.60)	2.65 (0.54)	<0.001
<i>FEV1/FVC</i>	82.62 (1.88)	81.64 (0.91)	84.69 (1.72)	<0.001

In the healthy individual's group, the agreement between measured and predicted FEV1 values, based on either the ECSC or GLI or the locally derived equations, was very good with our predicted values having a slightly better agreement (Table 3a). Likewise, predicted FEV1 and FVC values, derived either by the ECSC or locally derived equations, showed a high correlation and excellent agreement in the group of COPD patients (Table 3b).

Table 3. Concordance between a) predicted (ECSC, GLI-2012 and local study equations) and measured FEV1, FVC and FEV1/FVC (%) ratios in healthy individuals and b) predicted by ECSC, GLI-2012 and local study equations FEV1, FVC and FEV1/FVC (%) ratios in COPD individuals.

	a)								
	All subjects (N=500)			Men (N=239)			Women (N=261)		
	ECSC	GLI	Local study	ECSC	GLI	Local study	ECSC	GLI	Local study
FEV1									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.917	0.910	0.920	0.838	0.829	0.844	0.886	0.874	0.888
<i>Average difference*</i>	-0.067	0.126	0.000	-0.053	0.145	0.000	-0.079	0.108	-0.000
<i>Pearson's coef. r</i>	0.921	0.920	0.923	0.849	0.849	0.854	0.893	0.889	0.893
R^2	0.848	0.846	0.852	0.721	0.722	0.730	0.798	0.790	0.798
FVC									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.887	0.855	0.893	0.759	0.722	0.789	0.809	0.762	0.822
<i>Average difference*</i>	-0.055	0.297	-0.027	0.006	0.324	-0.030	-0.110	0.273	-0.025
<i>Pearson's coef. r</i>	0.890	0.893	0.898	0.788	0.792	0.807	0.827	0.831	0.833
R^2	0.792	0.798	0.807	0.622	0.628	0.652	0.684	0.691	0.694
FEV1/FVC									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.097	0.139	0.170	0.089	0.102	0.053	0.077	0.123	0.153
<i>Average difference*</i>	-4.919	-3.411	0.000	-4.033	-2.739	-0.000	-5.731	-4.025	0.000
<i>Pearson's coef. r</i>	0.193	0.249	0.305	0.164	0.167	0.166	0.165	0.243	0.288
R^2	0.037	0.062	0.093	0.027	0.028	0.027	0.027	0.059	0.083

*Predicted – measured

	b)								
	All subjects (N=124)			Men (N = 84)			Women (N = 40)		
	ECSC vs. Local eqs.	GLI vs. Local eqs.	ECSC vs. GLI eqs.	ECSC vs. Local eqs.	GLI vs. Local eqs.	ECSC vs. GLI eqs.	ECSC vs. Local eqs.	GLI vs. Local eqs.	ECSC vs. GLI eqs.
FEV1									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.989	0.987	0.967	0.988	0.976	0.955	0.962	0.983	0.916
<i>Average difference*</i>	-0.089	0.083	-0.172	-0.071	0.088	-0.160	-0.127	0.071	-0.197
<i>Pearson's coef. r</i>	0.998	0.995	0.996	0.997	0.990	0.997	>0.999	0.995	0.993
R^2	0.996	0.989	0.992	0.994	0.979	0.993	>0.999	0.990	0.987
FVC									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.988	0.932	0.937	0.979	0.869	0.912	0.965	0.875	0.779
<i>Average difference*</i>	-0.011	0.287	-0.298	0.047	0.299	-0.252	-0.134	0.262	-0.396
<i>Pearson's coef. r</i>	0.991	0.987	0.992	0.982	0.972	0.995	0.995	0.983	0.993
R^2	0.981	0.974	0.985	0.965	0.944	0.989	0.990	0.967	0.986
FEV1/FVC									
<i>Lin's coefficient ρ_c</i>	0.093	0.190	0.713	0.107	0.160	0.730	0.012	0.061	0.639
<i>Average difference*</i>	-6.317	-4.466	-1.852	-5.707	-4.050	-1.657	-7.599	-5.340	-2.259
<i>Pearson's coef. r</i>	0.499	0.666	0.953	>0.999	0.969	0.969	0.092	0.309	0.960
R^2	0.249	0.443	0.909	>0.999	0.939	0.938	0.008	0.096	0.922

*Differences calculated as ECSC-Local Eqs., GLI-Local Eqs. and ECSC-GLI, respectively

All COPD patients were subsequently categorized according to GOLD criteria in 4 stages, with the use of our predicted, ECSC and GLI equations for FEV1. These classifications are shown in Table

4. Based on ECSC values 17 patients (13.7%) were classified as having mild airflow limitation, 48(38.7%) moderate, 40(32.26%) severe and 19 (15.32%) very severe. The results of the same classification based on our derived predicted values are 17(13.7%),44(35.5%), 42(33.9%) and 21(16.9%), respectively, and for GLI values 14(11.3%),39(31.5%),50(40.3%)and 21(16.9%).

Table 4. Cross tabulation of GOLD staging classifications of the COPD patients based on predicted values from the ECSC, GLI-2012 and the local study equations. Cases of disagreement are shown in bold font.

	GOLD staging (ECSC based)				Overall
	<i>Mild</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>	<i>Very severe</i>	
GOLD staging (local study based)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Mild</i>	16 (94.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.7)
<i>Moderate</i>	1 (5.9)	43 (89.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (35.5)
<i>Severe</i>	0 (0.0)	4 (8.3)	38 (95.0)	0 (0.0)	42 (33.9)
<i>Very severe</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	19(100.0)	21 (16.9)
Overall	17 (13.7)	48 (38.7)	40 (32.3)	19(15.3)	124(100)

93.6% agreement; weighted Kappa=0.936

	GOLD staging (GLI based)				Overall
	<i>Mild</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>	<i>Very severe</i>	
GOLD staging (local study based)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Mild</i>	13 (92.9)	4 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.7)
<i>Moderate</i>	1 (7.1)	35 (89.7)	8 (16.0)	0 (0.0)	44 (35.5)
<i>Severe</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (84.0)	0 (0.0)	42 (33.9)
<i>Very severe</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (100.0)	21 (16.9)
Overall	14 (11.3)	39 (31.5)	50 (40.3)	21 (16.9)	124 (100.0)

89.5% agreement; weighted Kappa=0.895

	GOLD staging (GLI based)				Overall
	<i>Mild</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>	<i>Very severe</i>	
GOLD staging (ECSC based)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Mild</i>	14 (100.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.7)
<i>Moderate</i>	0 (0.0)	36 (92.3)	12 (24.0)	0 (0.0)	48 (38.7)
<i>Severe</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (76.0)	2 (9.5)	40 (32.3)
<i>Very severe</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (90.5)	19 (15.3)
Overall	14 (11.3)	39 (31.5)	50 (40.3)	21 (16.9)	124 (100.0)

86.3% agreement; weighted Kappa=0.862

There is an overall agreement among the three classifications: classifications were the same for 93.6% (116/124) of COPD patients with the weighted kappa coefficient of agreement being 0.936 ($p<0.001$) for our predicted, and ECSC values, for our predicted and GLI values classifications were the same for 89.5% (110/124) of COPD patients with the weighted Kappa coefficient of agreement being 0.895 ($p<0.001$). Moreover for ECSC and GLI values, classifications were the same for 86.5% (107/124) of COPD patients with the weighted Kappa coefficient of agreement being 0.862. ($p<0.001$)

4. DISCUSSION

COPD criteria for diagnosis, staging and stratification are constantly under evaluation. Traditionally, the diagnosis of COPD is based on lung function tests and clinical criteria such as smoking, sputum, cough and shortness of breath. For optimal evaluation of COPD, two spirometric parameters are mainly used - FEV1 and FVC obtained after bronchodilatation. The values used in our equations were standardized by using only one device, by the same technique, taken in the same laboratory during the morning. Ethnicity is an important variable of complex identification. It is understood that ethnicity affects body proportions, such as the Cormic index, which is the relation between the height measured at sitting position (encephalic-trunk height) and standing height.

Lung volume would be more correlated with seating height than with standing height (stature). Leading medical societies have long incorporated race or ethnic “correction” or “adjustment” of lung capacity measurement into their clinical practice guidelines, generally for people considered to be “black”. By 1990, the application of a correction factor (generally 6–12%) or the use of population-specific standards, both of which could be programmed into the spirometer, being commonplace in pulmonary training programmes in the USA [18]. However, the most recent guidelines, published in 2005 by the Joint Working Party of the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) recommend the use of race- and ethnic-specific reference standards, rather than an adjustment factor, using self-identification to determine race [19].

Reference equations derived from spirometry data locally collected by well-trained personnel might be more appropriate for everyday use than generally used equations based on data from scientific studies in the distant past. Likewise, the purpose of this study was to present equations, for the basic functional parameters (FEV1 and FVC) for the Greek population using an alternate method in order to validate the present reference values for spirometry, obtain new numbers and if different, classify COPD patients in different groups(A,B,C,D)or support data from international literature. Greek population has different anthropometrics characteristics than the ones, whose equations were obtained (little bit shorter than the people from Northern Europe(mean height around 175cm) with a big percentage of the population overweighted or obese(7 out of 10 over 18 yrs old).

For the development of equations predicting FEV1 and FVC, various demographic and anthropometric factors known to predict lung function were taken into consideration. These factors included gender, age, height, and weight. They were considered from the beginning as covariates of the respiratory function. Therefore, their effect was examined. The predicted values of FEV1 and FVC derived from the healthy group of subjects seem to be non-significantly different to the ECSC and GLI predicted values. Interestingly, it seems that there is a better agreement between the reference values derived from the predictive equations and the measured values in this healthy local population. It should be noted that the 3 sets of equations present a non-significant difference. This does not cause a significant difference in the classification of COPD patients. Some small variations in the classification of the patients may be due to the normal standard deviation that causes a different staging of airflow limitation. Also the presence of some differences in the lower limit of normal, with the presence of a higher fluctuation of predicted values, may cause the same effect.

In this study, only the spirometric parameters were used for the classification according to GOLD 2013. It is shown that the 3 sets of values are almost identical, despite the fact that they have been developed from different study populations. It seems, according to the study, that there is a discrepancy in the COPD classification of COPD patients between our study results, ECSC and GLI results.

There is one limitation of our study. The study population pool was from the region of Attica only, not from all the regions of Greece. There is another study conducted in 2011 based on sample from Northern Greece. The equations derived from the study by Kontakiotis *et al.* [20] differed significantly from those predicted using previously published reference equations and suggested that new locally derived spirometry reference equations may be more suitable for evaluation of lung function in everyday practice. According to our results, there is no further need for trying to have normal predictive values for each European country separately. Perhaps a general discussion and cooperation among health institutes throughout Greece will be valuable in order to reach conclusions. Another major problem nowadays is that Europe, including Greece, is facing immigration. People from different ethnicities and races arrive in Europe and a crucial question arises *i.e.* how to classify these COPD patients, with local or international equations. It seems that it is better to use international equations.

2017 GOLD Report [21] separates spirometric grades from the “ABCD” groups. Thus, ABCD groups and their associated implications for pharmacotherapy recommendations will be derived exclusively from patient symptoms and their history of exacerbations. The separation of airflow limitation from clinical parameters makes it clearer what is being evaluated and ranked. This revised assessment tool acknowledges the limitations of FEV1 in influencing some therapeutic decisions for individualized patient care and highlights the importance of patient symptoms and exacerbation risks in patients with COPD. Spirometry remains key in the diagnosis, prognostication and treatment with nonpharmacologic therapies. In this report and in this study, spirometry remains a key in diagnosis, prognostication and treatment of COPD but for now is not in the first line.

Recent criteria for the classification of COPD require not only spirometric indices, but also other clinical parameters such as questionnaires about respiratory exacerbations and symptoms. A clinical index quite complex but highly sensitive concerning the severity of the disease, is BODE (Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise) [22]. A simpler index has also been proposed, named CPI (COPD Prognostic Index), which includes mortality, exacerbations and hospitalization of patients with COPD. It is obvious that prospective longitudinal cohort studies [23, 24] and randomized, controlled trials are needed to validate this risk assessment tool and scoring system to refine the identification of patients at increased exacerbation risk.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The protocol was approved by the Scientific Association of Evangelismos Hospital and also by Medical School of Athens, Greece.

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

No Animals were used in this research. All human research procedures followed were in accordance with the ATS/ERS Taskforce guidelines.

CONSENT FOR PUBLICATION

Written informed consent was obtained.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

REFERENCES

1. WHO. World Health Organization. Changing History; 2004. Available from: <https://www.who.int/whr/2004/en/>
2. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V., Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006;27(2):397–412. doi: 10.1183/09031936.06.00025805. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
3. Rabe KF, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* J. 2007;176(6):532–555. [[PubMed](#)]
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2013. [last accessed 2018 May 27]. 2013. Available from: https://goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2015, UpDate. [last accessed 2018 May 27]. 2015. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2016-Pocket-Guide.pdf>.
6. Celli B.R., MacNee W., ATS/ERS Task Force Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004;23(6):932–946. doi: 10.1183/09031936.04.00014304. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
7. Kerstjens H.A.M. The GOLD classification has not advanced understanding of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;170(3):212–213. doi: 10.1164/rccm.2405010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
8. Cole T.J. Linear and proportional regression models in the prediction of ventilatory function (with Discussion). *J. R. Stat. Soc. [Ser A]* 1975;138:297–337. doi: 10.2307/2344580. [[CrossRef](#)]
9. Quanjer P.H., et al. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983;19(Suppl. 5):1–95. [[PubMed](#)]
10. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests european community for steel and coal. Official statement of the european respiratory society. *Eur Respir J. Suppl.* 1993;6(16):5–40. [[PubMed](#)]
11. Degens P., Merget R. Reference values for spirometry of the European coal and steel community: Time for change. *Eur. Respir. J.* 2008;31(3):687–688. doi: 10.1183/09031936.00145507. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
12. Stanojevic S., Wade A., Stocks J., Hankinson J., Coates A.L., Pan H., Rosenthal M., Corey M., Lebecque P., Cole T.J. Reference ranges for spirometry across all ages: A new approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(3):253–260. doi: 10.1164/rccm.200708-1248OC. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
13. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S., Zheng J., Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012;40(6):1324–1343. doi: 10.1183/09031936.00080312. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
14. Burney P.G.I., Hooper R.L. The use of ethnically specific norms for ventilatory function in African-American and white populations. *Int. J. Epidemiol.* 2012;41(3):782–790. doi: 10.1093/ije/dys011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
15. Scanlon P.D., Shriver M.D. “Race correction” in pulmonary-function testing. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(4):385–386. doi: 10.1056/NEJMe1005902. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
16. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. ATS/ERS TASK FORCE ‘STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING’. *Eur. Respir. J.* 2005;26(2):319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
17. Quanjer P.H., Stocks J., Cole T.J., Hall G.L., Stanojevic S., Global Lungs Initiative Influence of secular trends and sample size on reference equations for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2011;37(3):658–664. doi: 10.1183/09031936.00110010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
18. Ghio A.J., Crapo R.O., Elliott C.G. Reference equations used to predict pulmonary function. Survey at institutions with respiratory disease training programs in the United States and Canada. *Chest.* 1990;97(2):400–403. doi: 10.1378/chest.97.2.400. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
19. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
20. Kontakiotis T., Boutou A.K., Ioannidis D., Papakosta D., Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: Is there an appropriate reference equation? *Respirology.* 2011;16(6):947–952. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02002.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
21. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. [last accessed 2018 May 27]. 2018. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/.../11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.

22. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M., Casanova C., Montes de Oca M., Mendez R.A., Pinto Plata V., Cabral H.J. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(10):1005–1012. doi: 10.1056/NEJMoa021322. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
23. Briggs A., Spencer M., Wang H., Mannino D., Sin D.D. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(1):71–79. doi: 10.1001/archinternmed.2007.37. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
24. Make B.J., Eriksson G., Calverley P.M., Jenkins C.R., Postma D.S., Peterson S., Östlund O., Anzueto A. A score to predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:201–209. doi: 10.2147/COPD.S69589. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
25. Austin P.C., Steyerberg E.W. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J. Clin. Epidemiol.* 2015;68(6):627–636. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]