

## Misure discriminanti e valori normali di ostruzione espiratoria\*

James E. Hansen, MD; Xing-Guo Sun, MD; Karlman Wasserman, PhD, MD

**Obiettivi:** Calcolare media e limiti di confidenza al 95% del limite inferiore di normalità (LLN) del rapporto volume espiratorio forzato in 3 s ( $FEV_3$ )/FVC in soggetti adulti latini, neri e bianchi; verificare la variabilità relativa dei rapporti  $FEV_1$ /FVC,  $FEV_3$ /FVC e del flusso espiratorio forzato nella fase medio-espiratoria ( $FEF_{25-75}$ ) in adulti non fumatori; valutare la loro utilità nel misurare gli effetti del fumo sulla limitazione al flusso aereo; e calcolare ed adoperare la porzione di FVC non espirata durante i primi 3 s dell'FVC ( $1 - FEV_3$ /FVC) per ricavare la frazione di crescita delle unità polmonari a lenta costante di tempo.

**Disegno:** Analisi del database della Terza Indagine Nazionale su Salute e Nutrizione (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) su non fumatori e fumatori.

**Partecipanti:** In totale 5938 adulti non fumatori e 3570 fumatori del NHANES III, i cui dati spirometrici soddisfacevano gli standard dell'American Thoracic Society.

**Misure e risultati:** Dopo aver creato nuovi database di soggetti non fumatori e fumatori, abbiamo calcolato la media e il valore LLN del  $FEV_3$ /FVC per i non fumatori ed identificato le alterazioni spirometriche dei fumatori. Nei soggetti di età più avanzata,  $FEV_3$ /FVC si riduce e  $1 - FEV_3$ /FVC aumenta dato che  $FEV_1$ /FVC si riduce. Con queste misure, si è visto che in media la condizione dei fumatori peggiora circa 20 anni più rapidamente di quella dei non fumatori di mezza età. Se per identificare queste alterazioni si fosse utilizzato un valore < 80% della media del predetto del  $FEF_{25-75}$ , più di un quarto di tutti i non fumatori sarebbero stati identificati impropriamente come non sani. Utilizzando i limiti di confidenza al 95%, il 42% di 683 fumatori con ridotto  $FEV_1$ /FVC e/o  $FEV_3$ /FVC sarebbero stati giudicati sani in base al  $FEF_{25-75}$ .

**Conclusioni:**  $FEV_1$ /FVC,  $FEV_3$ /FVC e  $1 - FEV_3$ /FVC caratterizzano bene l'ostruzione espiratoria. Al contrario, la misura del  $FEF_{25-75}$  può essere fuorviante e determinare un numero elevato e non accettabile di probabili risultati falsi-negativi e falsi-positivi.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 2:9-17)

**Parole chiave:** analisi demografica;  $FEV_3$ /FVC; valori di flusso espiratorio forzato; malattia ostruttiva delle vie aeree; valori di riferimento; fumo; spirometria

**Abbreviazioni:** ATS = American Thoracic Society;  $FEF_{25-75}$  = flusso espiratorio forzato nella fase medio-espiratoria;  $FEF_{75}$  = flusso istantaneo dopo che il 75% dell'FVC è stato espirato;  $FEV_3$  = volume espiratorio forzato in 3 s;  $1 - FEV_3$ /FVC = porzione di FVC non espirata durante i primi 3 s dell'FVC;  $FEV_6$  = volume espiratorio forzato in 6 s; LLN = limiti di confidenza al 95% del limite inferiore di normalità; NHANES III = Terza Indagine Nazionale su Salute e Nutrizione (Third National Health and Nutrition Examination Survey)

**D**a quando Hutchinson nel 1846 ha introdotto la spirometria,<sup>1</sup> sono state elaborate molte misure, quali volumi, flussi, costanti di tempo e rapporti al fine di distinguere la normalità dalla patologia. Cinquant'anni fa Lueallan e Fowler<sup>2</sup> hanno introdotto, allo scopo di valutare l'ostruzione aerea espiratoria, il flusso massimale medio-espiratorio, più tardi chiamato flusso espiratorio forzato nella fase medio-espiratoria ( $FEF_{25-75}$ ). Nel 1967, Macklem e

Mead<sup>3</sup> hanno distinto le resistenze delle vie aeree nelle loro componenti centrali e periferiche. Dopo la caratterizzazione strutturale della malattia delle piccole vie aeree,<sup>4-5</sup> molte pubblicazioni hanno riportato i valori di riferimento non solo per FVC,  $FEV_1$  e  $FEV_1$ /VC, ma anche per  $FEF_{25-75}$ .<sup>14</sup>

Nel 1972, una pubblicazione dal titolo, "Una riduzione del valore del flusso massimo medio-espiratorio: una manifestazione spirometrica della malattia

delle piccole vie aeree,<sup>15</sup> ha definito anormale la condizione di 53 fumatori sintomatici il cui  $FEF_{25-75}$  era < 80% del predetto, senza badare al loro  $FEV_1/FVC$ . Ulteriore confusione è nata dalla pratica comune di riportare i valori spirometrici come percentuale del valore predetto, mettendo in risalto i valori < 80%. Malgrado le evidenze a favore dell'alta variabilità dei valori di  $FEF_{25-75}$  e la raccomandazione degli esperti di utilizzare i limiti di confidenza al 95% del limite inferiore di normalità (LLN) di derivazione statistica,<sup>14,16-20</sup> si è continuato a far diagnosi di malattia delle piccole vie aeree per valori di  $FEF_{25-75}$  < 75-80% della percentuale media del predetto, e  $FEV_1$  o  $FEV_1/FVC$  > 75-80% della percentuale media del valore predetto.<sup>21</sup>

Nel 1981 e 1985, rispettivamente, Crapo e coll.<sup>22</sup> e Miller e coll.<sup>23</sup> hanno pubblicato equazioni di riferimento per soggetti adulti bianchi che comprendevano il volume espiratorio forzato in 3 s ( $FEV_3$ ) ed il rapporto  $FEV_3/FVC$ . Nonostante ciò, una recente ricerca su PubMed ha trovato 695 citazioni di "FEF<sub>25-75</sub>", che superano abbondantemente le 22 citazioni trovate per "FEV<sub>3</sub>/FVC".

Nella Terza Indagine Nazionale su Salute e Nutrizione (NHANES III),<sup>24</sup> sono stati raccolti i valori spirometrici di FVC, picco di flusso, volume espiratorio forzato in 0,5 s,  $FEV_1$ ,  $FEV_3$ , volume espiratorio forzato in 6 s ( $FEV_6$ ),  $FEF_{25-75}$ , flusso dopo che il 75% dell'FVC è stato espirato ( $FEF_{75}$ ), e durata dell'FVC in più di 20000 residenti negli Stati Uniti secondo gli standard dell'American Thoracic Society (ATS). Utilizzando questo database, Hankinson e coll.<sup>25</sup> hanno analizzato e riportato le formule per la media e il LLN di  $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_1/FEV_6$  e  $FEF_{25-75}$ , ma non di  $FEV_3$  o  $FEV_3/FVC$ , per pazienti sani non fumatori, afro-americani e messicani-americani maschi e femmine, dall'infanzia fino all'età di 80 anni.

Con i dati della stessa fonte il NHANES III,<sup>24-26</sup> abbiamo fatto quanto segue: (1) calcolato i valori di media e LLN per  $FEV_3/FVC$  in questi gruppi di non fumatori; (2) confrontato la variabilità dei valori

di  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_3/FVC$  e  $FEF_{25-75}$  in non fumatori e fumatori; e (3) valutato le variazioni associate con età e fumo. Abbiamo ipotizzato che la porzione di FVC che non è stata espirata durante i primi 3 s dell'FVC ( $1 - FEV_3/FVC$ ) misuri l'aumento delle unità polmonari a lenta costante di tempo associato con età e fumo, e perciò aggiunga valore alla valutazione spirometrica della limitazione al flusso aereo. Abbiamo inoltre ipotizzato che il  $FEV_3/FVC$  sia un complemento del  $FEV_1/FVC$  e che entrambi siano superiori al  $FEF_{25-75}$  nell'identificare e caratterizzare l'ostruzione espiratoria al flusso aereo.

## MATERIALI E METODI

### Soggetti

Sono stati estratti i dati del NHANES III<sup>24</sup> di uomini e donne ≥ 20 anni di età dei seguenti gruppi etnico-razziali: bianchi (Bianchi), afro-americani (Neri) e messicani-americani (Latini). Questi dati, di soggetti non identificabili, sono stati ottenuti con modalità etiche e con l'approvazione del Comitato Etico Istituzionale. Il termine non fumatori si riferisce ad individui che non hanno fumato in tutta la loro vita pipa, sigaro o > 100 sigarette, ed esclude quelli con disturbi respiratori, scheletrici o neurologici noti. Il termine *fumatore* comprende tutti gli adulti fumatori attuali senza disturbi scheletrici o neuromuscolari noti. Tutti i test spirometrici soddisfacevano gli standard ATS con almeno tre espirazioni forzate riproducibili e punteggi massimi di qualità e riproducibilità. L'età è stata registrata in mesi, l'altezza in incrementi di 0,1 cm, il peso in incrementi di 0,1 kg, i volumi in millilitri e i flussi in millilitri al secondo.

### Calcoli

Sono stati effettuati i seguenti calcoli: (1) sono stati derivati attraverso la tecnica della regressione lineare la media, la pendenza, l'intercetta, l'ES della stima, i valori LLN e i coefficienti di correlazione per  $FEV_1/FVC$  e  $FEV_3/FVC$  di uomini e donne neri, Latini, bianchi dai 20 agli 80 anni che non avevano mai fumato; (2) sono state confrontate le formule di Hankinson e coll.<sup>25</sup> con le nostre formule per  $FEV_1/FVC$ ; (3) è stato calcolato il LLN della percentuale del valore medio predetto di FVC,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_3/FVC$  e  $FEF_{25-75}$  per ciascun gruppo di non fumatori; (4) per tutti i soggetti, sono state rappresentate graficamente le deviazioni dai valori medi predetti, e sono stati identificati gli individui con valori al di sotto del LLN; e (5) sono stati calcolati i coefficienti d'età per  $FEV_1/FVC$  e  $1 - FEV_3/FVC$  dei non fumatori e fumatori.

### Analisi delle caratteristiche dei fumatori

Abbiamo collocato ciascuno dei soggetti fumatori in 1 di 16 (2<sup>4</sup>) potenziali categorie, in base al criterio che i valori di  $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$ , e  $FEV_3/FVC$  fossero al di sotto o al di sopra del LLN. Ciò ci ha permesso di stabilire se ciascun soggetto avesse riscontri spirometrici normali, un quadro ostruttivo, una probabile restrizione o una combinazione dei due, e se i valori di  $FEF_{25-75}$  confermassero la diagnosi o fossero probabilmente riscontri falsi-positivi o falsi-negativi.

\*Divisione di Medicina, Fisiologia Respiratoria e di Terapia Intensiva, Dipartimento di Medicina, Centro Medico Harbor-UCLA, Istituto Biomedico di Los Angeles presso il Centro Medico Harbor UCLA, Torrance, CA.

Questa ricerca è stata finanziata dall'Istituto Biomedico di Los Angeles presso il Centro Medico Harbor UCLA. Manoscritto ricevuto il 21 aprile 2005; revisione accettata il 27 giugno 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: James E. Hansen, MD, Box 405, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA 90509; e-mail: [jhansen@labiomed.org](mailto:jhansen@labiomed.org)

(CHEST 2006; 129:369-377)

Tranne laddove indicato, i valori vengono riportati come media  $\pm$  DS ed il 95° percentile come LLN.

RISULTATI

Nella Tabella 1 sono presentati diversi valori spirometrici chiave, in base ad etnia, sesso, età ed altezza, di non fumatori e fumatori. Il numero dei non fumatori (5938) differisce da quello di Hankinson e coll.<sup>25</sup> a causa della differenza nella scelta dell'intervallo di età e delle procedure di selezione. La Tabella 2 elenca i fattori necessari per derivare le equazioni di regressione lineare per FEV<sub>1</sub>/FVC e FEV<sub>3</sub>/FVC dei non fumatori (cioè FEV<sub>1</sub>/FVC e FEV<sub>3</sub>/FVC = costante media - costante d'età x età). La differenza assoluta media del FEV<sub>1</sub>/FVC tra le formule di Hankinson e coll.<sup>25</sup> e le nostre è stata soltanto dello 0,28% su 5938 adulti selezionati. Ciò conferma la somiglianza di queste due serie di non fumatori estratte dallo stesso database del NHA-NES III.

Applicando, nei non fumatori, i livelli di LLN per FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>3</sub>/FVC e FEF<sub>25-75</sub>, erano "alterati" (cioè vicini al valore atteso di 5,0%) i valori compresi tra 4,4 e 5,1%. Tuttavia, se impropriamente si fosse considerato come LLN per FEF<sub>25-75</sub> un valore dell'80% della media del predetto, un ulteriore 20,8% di soggetti NANHES III non fumatori sarebbe stato considerato anormale.

Nella Figura 1 sono presentate le variabilità rela-

tive di cinque misure spirometriche del più grande gruppo di non fumatori, le donne bianche. L'LLN espresso come percentuale della media predetta era circa del 94% per FEV<sub>3</sub>/FVC e dell'88% per FEV<sub>1</sub>/FVC e non si notava alcun effetto significativo con l'avanzare dell'età. Al contrario, l'LLN di FEV<sub>1</sub>, FVC e FEF<sub>25-75</sub> si è ridotto dai 20 agli 80 anni, variando dall'82 al 72% per FEV<sub>1</sub> e FVC, e dal 67 al 12% per FEF<sub>25-75</sub>. Sono stati osservati quadri simili di variabilità (non presentati) per le misure spirometriche di tutti gli altri gruppi di non fumatori.

La Figura 2 mostra le forti differenze nella variabilità di FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>3</sub>/FVC e FEF<sub>25-75</sub> nei non fumatori e fumatori per ciascun quinto percentile delle rispettive popolazioni, in relazione alla percentuale della media del valore predetto. La legenda mette in evidenza le erronee classificazioni che si avrebbero se si utilizzasse la soglia dell'80% dei valori medi.

La Figura 3 mostra, in base al sesso dei non fumatori e fumatori, la prima fase della manovra espiratoria forzata (cioè FEV<sub>1</sub>/FVC) e l'ultima fase (cioè 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC). Nell'arco di 60 anni, nei non fumatori la percentuale media di FEV<sub>1</sub>/FVC si riduce da 85,8 a 74,2%, mentre la percentuale media di 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC aumenta da 2,2 a 12,6%. Le variazioni assolute di FEV<sub>1</sub>/FVC e 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC sono quasi simili, mentre sono molto più ampie le variazioni relative di 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC (Figura 3). Le differenze per sesso sono minime e per etnia ancora minori. Perciò, la porzione di flusso espirato dopo il terzo secondo,

Tabella 1—Caratteristiche demografiche delle popolazioni dei soggetti selezionati\*

Variabili	Uomini			Donne		
	Bianchi	Neri	Latini	Bianchi	Neri	Latini
<b>Non fumatori</b>						
N.	771	623	702	1.413	1.169	1.260
Età, anni	46,6 $\pm$ 18,1	36,4 $\pm$ 14,6	36,9 $\pm$ 14,8	50,2 $\pm$ 17,7	40,1 $\pm$ 15,9	40,0 $\pm$ 15,7
Altezza, cm	176,4 $\pm$ 6,6	176,3 $\pm$ 7,0	169,5 $\pm$ 6,8	162,9 $\pm$ 6,7	162,8 $\pm$ 6,4	156,4 $\pm$ 6,1
FVC, L	4,96 $\pm$ 0,96	4,38 $\pm$ 0,79	4,76 $\pm$ 0,79	3,35 $\pm$ 0,73	3,06 $\pm$ 0,66	3,29 $\pm$ 0,64
FEV <sub>1</sub> , L	3,91 $\pm$ 0,85	3,61 $\pm$ 0,71	3,89 $\pm$ 0,72	2,70 $\pm$ 0,66	2,55 $\pm$ 0,58	2,76 $\pm$ 0,59
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	78,7 $\pm$ 6,7	82,3 $\pm$ 6,5	81,7 $\pm$ 6,5	80,2 $\pm$ 6,9	83,4 $\pm$ 7,1	82,9 $\pm$ 6,8
FEV <sub>3</sub> /FVC, %	92,8 $\pm$ 4,6	94,8 $\pm$ 3,9	94,4 $\pm$ 4,0	93,2 $\pm$ 4,5	94,8 $\pm$ 4,2	94,7 $\pm$ 4,2
FEF <sub>25-75</sub> , L/s	3,62 $\pm$ 1,36	3,78 $\pm$ 1,28	4,04 $\pm$ 1,31	2,37 $\pm$ 1,10	2,83 $\pm$ 1,10	3,04 $\pm$ 1,06
<b>Fumatori</b>						
N.	684	705	551	701	612	262
Età, anni	43,7 $\pm$ 15,4	41,5 $\pm$ 13,5	38,4 $\pm$ 14,3	42,1 $\pm$ 15,7	39,7 $\pm$ 12,8	38,4 $\pm$ 13,8
Altezza, cm	176,5 $\pm$ 6,6	176,3 $\pm$ 6,9	169,4 $\pm$ 6,2	162,9 $\pm$ 6,4	163,9 $\pm$ 6,4	157,9 $\pm$ 6,4
FVC, L	4,89 $\pm$ 0,96	4,29 $\pm$ 0,80	4,75 $\pm$ 0,80	3,44 $\pm$ 0,74	3,11 $\pm$ 0,62	3,41 $\pm$ 0,67
FEV <sub>1</sub> , L	3,67 $\pm$ 0,89	3,37 $\pm$ 0,76	3,76 $\pm$ 0,76	2,68 $\pm$ 0,72	2,50 $\pm$ 0,57	2,79 $\pm$ 0,61
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	74,8 $\pm$ 8,8	78,4 $\pm$ 8,7	79,0 $\pm$ 7,6	77,4 $\pm$ 9,3	80,3 $\pm$ 8,0	81,5 $\pm$ 7,4
FEV <sub>3</sub> /FVC, %	90,4 $\pm$ 6,2	92,2 $\pm$ 5,8	92,9 $\pm$ 5,0	92,1 $\pm$ 6,3	93,2 $\pm$ 5,2	94,3 $\pm$ 4,5
FEF <sub>25-75</sub> , L/s	3,06 $\pm$ 1,46	3,21 $\pm$ 1,46	3,64 $\pm$ 1,39	2,50 $\pm$ 1,24	2,58 $\pm$ 1,08	2,94 $\pm$ 1,10

\*I valori sono presentati come media  $\pm$  DS, tranne ove altrimenti indicato.

**Tabella 2—Formule di FEV<sub>1</sub>/FVC e FEV<sub>3</sub>/FVC per i soggetti adulti non fumatori\***

Gruppo	Fattore di età	Costante media	Costante LLN	ESS	Valore di r <sup>2</sup>
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>					
Uomini bianchi	-0,1600	86,03	76,13	6,00	0,198
Uomini neri	-0,2016	89,87	80,27	5,84	0,204
Uomini latini	-0,1947	89,09	80,25	5,38	0,222
Tutti gli uomini	-0,1952	88,38	78,36	6,09	0,220
Donne bianche	-0,2116	90,84	81,29	5,81	0,295
Donne nere	-0,1936	91,21	80,72	6,38	0,333
Donne latine	-0,2029	91,24	81,94	5,65	0,240
Tutte le donne	-0,2030	91,11	80,98	6,16	0,288
<b>FEV<sub>3</sub>/FVC</b>					
Uomini bianchi	-0,1692	100,63	95,00	3,42	0,445
Uomini neri	-0,1699	100,99	96,03	3,02	0,405
Uomini latini	-0,1773	101,02	96,58	2,70	0,485
Tutti gli uomini	-0,1756	100,86	95,56	3,22	0,449
Donne bianche	-0,1826	102,41	96,56	3,57	0,453
Donne nere	-0,1568	100,86	95,16	3,46	0,323
Donne latine	-0,1740	101,74	96,78	3,01	0,449
Tutte le donne	-0,1782	101,83	96,02	3,53	0,436

\*ESS = ES della stima. Formule: FEV<sub>1</sub>/FVC medio (%) = fattore di età x anni + costante media; LLN FEV<sub>1</sub>/FVC (%) = fattore di età x anni + costante LLN; media FEV<sub>3</sub>/FVC (%) = fattore di età x anni + costante media; LLN FEV<sub>3</sub>/FVC (%) = fattore di età x anni + costante LLN.

mentre è relativamente piccola all'età di 20 anni, aumenta considerevolmente con l'avanzare dell'età. La frazione media di aria espulsa durante il secondo e il terzo secondo dell'espirazione forzata rimane abbastanza stabile con l'età dai 20 agli 80 anni (13 ± 4%). Nella legenda della Figura 3 si fa notare come

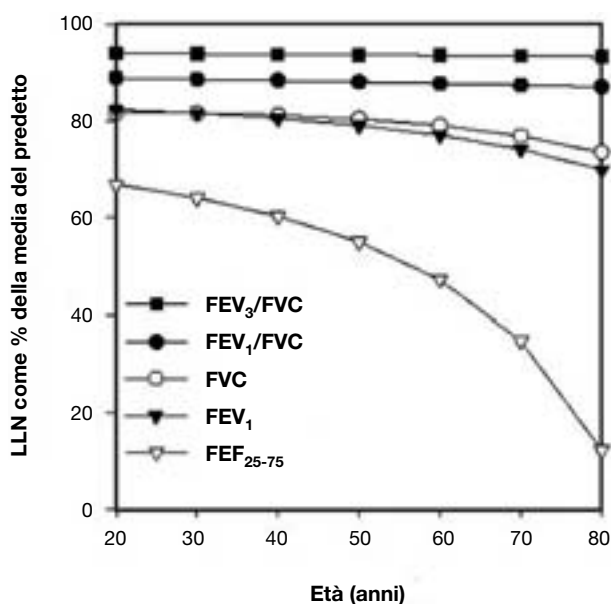


FIGURA 1. LLN come percentuale dei valori spirometrici medi predetti. I valori sono calcolati per le età tra i 20 e gli 80 anni di 1413 donne bianche non fumatrici, mantenendo costante l'altezza. Il quadro che si riscontra negli uomini o in altri gruppi etnici è simile. Al variare dell'altezza, vi sono altri piccoli aumenti della variabilità dell'LLN di FEV<sub>1</sub> e FVC, ed incrementi più ampi nella variabilità dell'LLN di FEF<sub>25-75</sub>.

la correlazione tra FEV<sub>3</sub>/FVC ed età sia maggiore di quella di FEV<sub>1</sub>/FVC. È importante sottolineare come i fumatori presentino ulteriori riduzioni significative di FEV<sub>1</sub>/FVC ed incrementi di 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC (l'ES per ciascun punto è in media < 0,5%). Nella mezza età, le frazioni di FVC dei fumatori sono equivalenti a quelle dei non fumatori 20 anni più vecchi.

### Difetti fisiologici dei fumatori

La Tabella 3 mostra gli aspetti spirometrici (normale, ostruzione espiratoria, probabile restrizione, quadro misto ed incerto) riscontrati nei singoli fumatori ed indica in quali gruppi i valori di FEF<sub>25-75</sub> sarebbero confermativi ovvero suggerirebbero interpretazioni inappropriate. Meno di 15 fumatori (21 di 2403 fumatori) presentavano soltanto FEF<sub>25-75</sub> alterati e probabilmente falsi-positivi (linea a, Tabella 3). Questi, 12 uomini e 9 donne, avevano in media un'età dai 29 ai 35 anni, rispettivamente.

In totale, 1167 (cioè la somma dei valori delle linee da b a n, Tabella 3) di 3570 fumatori presentavano quadri anormali. 801 fumatori avevano un'ostruzione espiratoria; il 66% dei fumatori (530 di 801 fumatori) [linee da d a f, Tabella 3] presentava sia un'ostruzione espiratoria precoce che tardiva con o senza una probabile restrizione; il 16% dei fumatori (130 di 801 fumatori) [linee da g a i, Tabella 3] presentava un'ostruzione espiratoria tardiva con o senza probabile restrizione; e il 18% dei fumatori (141 di 801 fumatori) [linee da j a l, Tabella 3] presentava un'ostruzione espiratoria precoce con o senza una probabile restrizione.

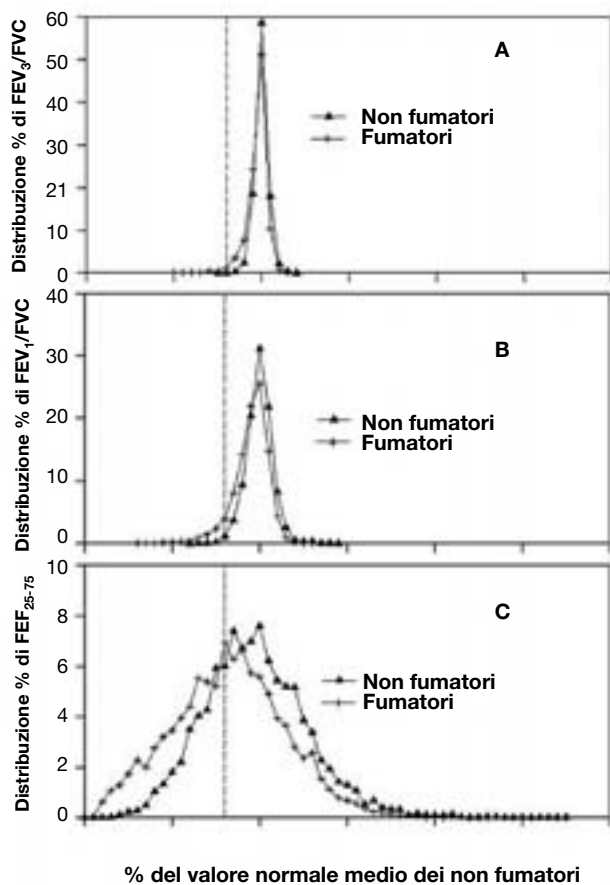


FIGURA 2. La distribuzione dei valori spirometrici come percentuale dei valori normali medi. *Alto*, A:  $FEV_3/FVC$ . *Centro*, B:  $FEV_1/FVC$ . *Basso*, C:  $FEF_{25-75}$ . I soggetti sono raggruppati per quinto percentile in base ai valori al di sopra, nell'ambito o al di sotto della normalità (in base a sesso, età, altezza ed etnia) dei dati di 5938 soggetti adulti non fumatori del NHANES III. Allo stesso modo sono raggruppati i valori dei 3570 soggetti adulti fumatori. In ciascun grafico, i simboli si estendono lateralmente finché l'incidenza non diventa zero. L'ampiezza delle distribuzioni differisce considerevolmente, minore per  $FEV_3/FVC$  e maggiore per  $FEF_{25-75}$ . Le linee verticali tratteggiate separano i soggetti con  $< 80\%$  da quelli  $> 80\%$  della media del predetto e dimostrano l'irrationalità di utilizzare  $< 80\%$  del predetto per identificare i valori spirometrici alterati. Utilizzando il criterio dell' $80\%$ , lo  $0,0\%$  dei non fumatori e l' $1,5\%$  dei fumatori avrebbero valori anormali di  $FEV_3/FVC$ ; lo  $0,6\%$  dei non fumatori e il  $7,9\%$  dei fumatori avrebbero valori alterati di  $FEV_1/FVC$ ; e il  $25,3\%$  dei non fumatori e il  $46,1\%$  dei fumatori avrebbero valori anormali di  $FEF_{25-75}$ .

Molti fumatori con ostruzione espiratoria avevano  $FEF_{25-75}$  probabilmente falsi-negativi. In totale, 683 fumatori (linee d, e, g, h, j e k, Tabella 3) presentavano un'ostruzione espiratoria ma senza restrizione, il  $42\%$  dei quali (287 di 683 fumatori) aveva  $FEF_{25-75}$  normali e probabilmente falsi-negativi. Questi casi comprendevano il  $40\%$  dei fumatori (114 di 268 fumatori) con  $FEV_1/FVC$  e  $FEV_3/FVC$  anormali

(linea d, Tabella 3) e l' $84\%$  dei fumatori (90 di 107 fumatori) con valori alterati di  $FEV_3/FVC$  (linea g), essendo entrambi i gruppi più anziani (età medie, 59 e 54 anni, rispettivamente). Tuttavia, il  $64\%$  dei fumatori (67 di 104 fumatori) [linea j, Tabella 3] con alterazioni di  $FEV_1/FVC$  e  $FEF_{25-75}$  normale o probabilmente falso-negativo tendeva verso un'età più giovane. Quindi, la misura del  $FEF_{25-75}$ , specialmente nei soggetti più anziani, spesso è in disaccordo con altre misure spirometriche a minore variabilità intrinseca.

## DISCUSSIONE

Questo studio introduce il concetto di frazione  $1 - FEV_3/FVC$  e fornisce dei dati a conferma dell'utilità del rapporto  $FEV_3/FVC$  nel valutare l'ostruzione espiratoria del flusso aereo. Ci siamo serviti dei dati demografici e spirometrici verificati del NHANES-III che erano disponibili per un'ampia e differente popolazione degli Stati Uniti, ed abbiamo esteso l'eccellente analisi precedente di Hankinson e coll.<sup>25</sup> aggiungendo i valori di riferimento normali di  $FEV_3/FVC$  per uomini e donne bianchi, neri e Latini, con età dai 20 agli 80 anni (Tabella 2). Abbiamo confermato la formula polinomiale di Hankinson e coll.<sup>25</sup> per FVC e  $FEV_1$ , ed offerto le nostre regressioni lineari per i valori di  $FEV_1/FVC$  e  $FEV_3/FVC$  di ciascun sesso o gruppo etnico in un ampio intervallo di età e di altezza. La variabilità nel gruppo e dei singoli valori di  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_3/FVC$  e  $FEF_{25-75}$ , ed i riscontri nei fumatori confermano la nostra ipotesi che il  $FEF_{25-75}$  distingue male tra valori normali e di ostruzione espiratoria (Figura 1, 2, Tabella 3). Al contrario,  $FEV_3/FVC$  si correla con l'età ancora meglio di  $FEV_1/FVC$  ed è un'eccellente misura di ostruzione espiratoria tardiva (Figura 3, Tabella 3).

Due studi precedenti<sup>22,23,27</sup> hanno fornito i valori di riferimento per  $FEV_3/FVC$ . Ciascuno di essi ha impegnato da 200 a 300 soggetti adulti bianchi non fumatori di etnia nord-europea. Su un ampio intervallo di età ed altezza, i nostri valori di  $FEV_3/FVC$  per i soggetti bianchi non fumatori sono in media dall' $1,7\%$  all' $1,0\%$  circa più bassi di quelli per uomini e donne riportati nello studio di Crapo e coll.<sup>22</sup> e  $< 1\%$  più bassi di quelli riportati nello studio di Miller e coll.<sup>23,27</sup> Queste piccole differenze possono essere dovute all'altitudine, a fattori socio-economici, o ad altri fattori sconosciuti.<sup>28</sup> Sebbene Miller e coll.<sup>27</sup> non l'abbiano messo in risalto, i loro dati su 359 fumatori hanno dimostrato che le alterazioni di  $FEV_3/FVC$  superavano quelle di  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{50-75}$ ,  $FEF_{25-75}$ ,  $FEV_1$ ,  $FEV_3$ ,  $FEF_{75}$  e flusso tra il  $75\%$  e l' $85\%$  dell'FVC ( $FEF_{75-85}$ ).

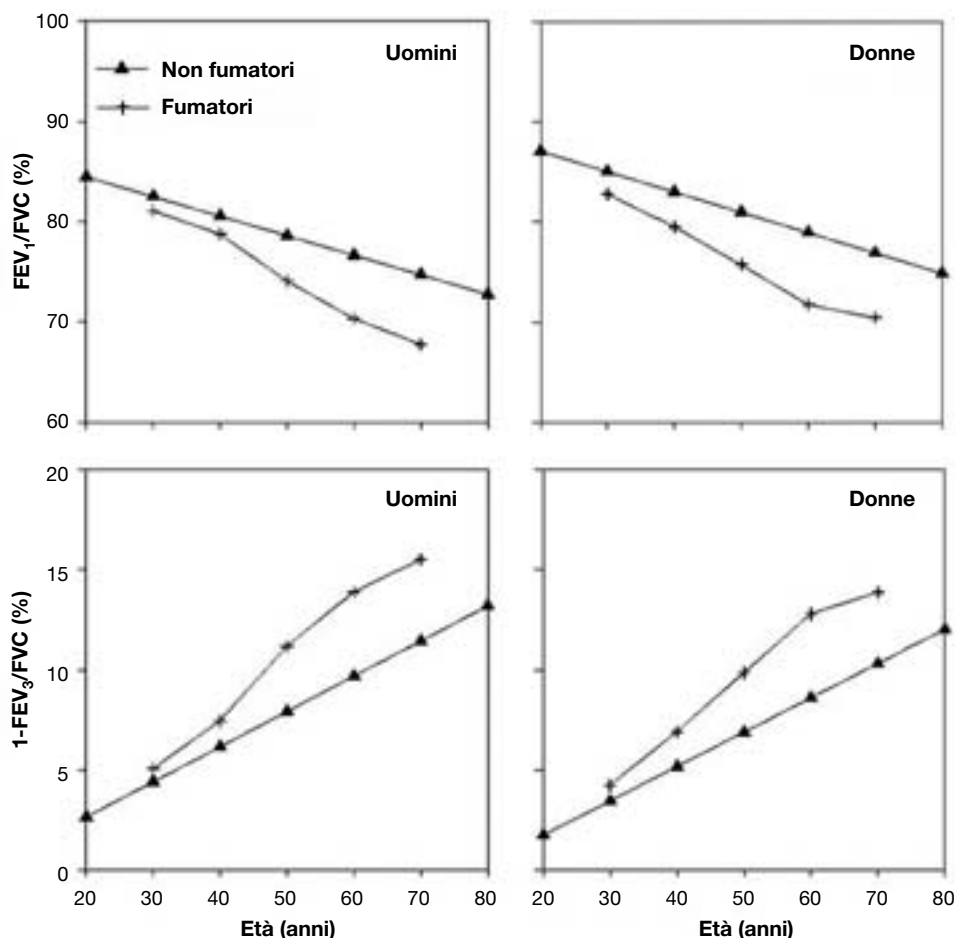


FIGURA 3. Associazione delle frazioni spirometriche con età e fumo. I valori presentati sono derivati dai dati NHANES III di FEV<sub>1</sub>/FVC (in alto a sinistra ed in alto a destra) e 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC (in basso a sinistra ed in basso a destra), per gli uomini (in alto a sinistra ed in basso a sinistra) e le donne (in alto a destra ed in basso a destra) di età compresa tra i 20 e gli 80 anni e per i 5938 non fumatori e 3570 fumatori. Per i non fumatori, le variazioni assolute di FEV<sub>1</sub>/FVC e 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC sono quasi equivalenti ma di segno opposto. Le correlazioni di FEV<sub>3</sub>/FVC con l'età (non fumatori: uomini, r<sup>2</sup> = 0,449; donne, r<sup>2</sup> = 0,437) sono molto più elevate di quelle del FEV<sub>1</sub>/FVC (non fumatori: uomini, r<sup>2</sup> = 0,220; donne r<sup>2</sup> = 0,290). In rapporto, le variazioni di 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC sono maggiori di quelle di FEV<sub>1</sub>/FVC per soggetti più anziani e fumatori. L'ESM medio dei fumatori è < 0,5%. I valori spirometrici del fumatore medio di mezza età sono simili a quelli dei non fumatori circa 20 anni più anziani.

In una dichiarazione di consenso del National Lung Health Education Program, Ferguson e coll.<sup>34</sup> hanno riferito che il 9,6% dei fumatori adulti (cioè tra i 18 e gli 89 anni di età) del NHANES III presentava quadri ostruttivi, che essi hanno identificato come valori di FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> e FEV<sub>1</sub> al di sotto del LLN. Nel nostro gruppo di 3570 fumatori tra i 20 e gli 80 anni, ha mostrato una limitazione al flusso aereo una percentuale di soggetti considerevolmente maggiore (Tabella 3), come evidenziato dalla riduzione significativa di FEV<sub>1</sub>/FVC e FEV<sub>3</sub>/FVC.

In passato, è stata prestata relativamente poca attenzione a FEV<sub>3</sub>/FVC o alla porzione di FVC che non viene espirata durante i primi 3 s di FVC (cioè 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC). Flussi più bassi in relazione all'età o a

malattia possono essere dovuti sia alle variazioni intrinseche delle vie aeree che alla perdita di ritorno elastico polmonare, che favorisce un maggiore collasso delle vie aeree durante l'espansione forzata.<sup>30-34</sup> Al contrario del FEV<sub>1</sub>/FVC, che riflette la riduzione delle aree polmonari a lenta costante di tempo, un aumento del 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC valuta l'aumento delle aree polmonari a rapida costante di tempo e di conseguenza dovrebbe essere sensibile nel rilevare lo sviluppo di una limitazione al flusso aereo. Con l'età e il deterioramento, possono aumentare in proporzione le unità polmonari a ridotto ritorno elastico ed aumentata resistenza al flusso aereo. Queste variazioni interesseranno i flussi dopo i 3 s (cioè i valori di 1 - FEV<sub>3</sub>/FVC, che aumentano in proporzione

**Tabella 3—Quadri spirometrici di normalità, ostruzione espiratoria, probabile restrizione o misti di 3570 fumatori\***

Linea e quadro spirometrico	Risultato del test				Totale	FEF <sub>25-75</sub>	
	FVC	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>3</sub> /FVC		N	A
							N
(a) Normale	N	N	N	N	2.403	2382	21†‡
(b) Probabile restrizione	A	A	N	N	167	105	62
(c) Probabile restrizione	A	N	N	N	156	155	1
(d) Ostruzione espiratoria	N	N	A	A	268	114§	154
(e) Ostruzione espiratoria	N	A	A	A	170	10§	160
(f) Ostruzione ± probabile restrizione	A	A	A	A	92	4§	88
(g) Ostruzione espiratoria tardiva	N	N	N	A	107	90§¶	17
(h) Ostruzione espiratoria tardiva	N	A	N	A	12	2§	10
(i) Ostruzione espiratoria tardiva ± probabile restrizione	A	A	N	A	11	2	9
(j) Ostruzione espiratoria precoce	N	N	A	N	104	67§#	37
(k) Ostruzione espiratoria precoce	N	A	A	N	22	4§	18
(l) Ostruzione espiratoria precoce ± probabile restrizione	A	A	A	N	15	1	14
(m) Incerto	N	A	N	N	39	21	18
(n) Tutti gli altri				4	2	2	
(o) Totale				3.570	2.959	611	

\*A = alterato; N = normale; ± = con o senza.

†Probabile risultato falso-positivo.

‡Età media 32 anni.

§Probabile risultato falso-negativo.

||Età media 59 anni.

¶Età media 54 anni.

#Età media 38 anni.

più della riduzione del FEV<sub>1</sub>/FVC (Figura 3). La variabilità molto bassa del FEV<sub>3</sub>/FVC nei soggetti sani rende ragione delle piccole deviazioni dai valori medi predetti (Figura 1-3).

Quando abbiamo valutato gli effetti del fumo di sigaretta nella popolazione del NHANES III, sono risultate evidenti sia le riduzioni di FEV<sub>1</sub>/FVC che gli aumenti di  $1 - \text{FEV}_3/\text{FVC}$  per un dato gruppo di età (Figura 3). Utilizzando entrambe le misure, rispetto ai soggetti non fumatori i rapporti peggiorano progressivamente con l'età. Di conseguenza, i fumatori di mezza età hanno valori simili a quelli dei non fumatori di circa 20 anni più vecchi (Figura 3). Sia nel nostro studio (Tabella 3) che in quello di Miller e coll.,<sup>27</sup> valori alterati di FEV<sub>3</sub>/FVC erano altrettanto comuni di quelli di FEV<sub>1</sub>/FVC. Questo suggerisce che nella valutazione dell'ostruzione espiratoria dovrebbe essere prestata pari attenzione a FEV<sub>3</sub>/FVC ed a  $1 - \text{FEV}_3/\text{FVC}$  rispetto a FEV<sub>1</sub>/FVC. Considerato che i valori di FEV<sub>1</sub>/FVC e di FEV<sub>3</sub>/FVC declinano normalmente con l'età ad un ritmo relativamente costante, dovrebbe essere evitato l'utilizzo di rapporti fissi come il 70% o il 73% per FEV<sub>1</sub>/FVC,<sup>29</sup> o qualunque altro valore di FEV<sub>3</sub>/FVC, come media o valore LLN.

Le misure (in litri al secondo) dei flussi istantanei (cioè flussi espiratori forzati al 25%, 50%, 75% o 85% dell'FVC) o del flusso medio (FEF<sub>25-75</sub> o FEF<sub>75-85</sub>)

su un dato volume dipendono necessariamente sia dalle misure di flusso che da quelle di volume. Come Miller e coll.<sup>23-27</sup> sottolineano, tali misure di flusso a differenti volumi sono intrinsecamente e necessariamente variabili.

Nella Figura 2 viene ribadita l'alta variabilità intrinseca del FEF<sub>25-75</sub>, nel gruppo sia dei non fumatori che dei fumatori. È stato confermato e sottolineato da molti esperti l'errore di utilizzare l'80% del valore medio predetto,<sup>16-20</sup> riconfermato anche dal nostro riscontro che circa il 25% dei soggetti adulti non fumatori sani del NHANES III hanno valori di FEF<sub>25-75</sub> < 80% del valore medio predetto.

Anche quando si utilizzano per FEF<sub>25-75</sub> i limiti di confidenza al 95%, un numero eccessivo di soggetti ha valori probabilmente falsi-negativi (42%) ed essi hanno chiaramente una malattia ostruttiva delle vie aeree, specialmente quelli con > 60 anni di età (Tabella 3). Valori probabilmente falsi-negativi di FEF<sub>25-75</sub> sono anche frequenti tra i soggetti con valori insolitamente bassi di FEV<sub>3</sub>/FVC (cioè quelli con un'ostruzione espiratoria tardiva ovvero ostruzione delle vie aeree a rapida costante di tempo). D'altra parte, valori di FEF<sub>25-75</sub> evidentemente falsi-positivi (Tabella 3) si riscontrano quasi esclusivamente nei giovani adulti. Il fatto che l'LLN di FEF<sub>25-75</sub> sia, in tutte le equazioni predittive, un valore assoluto piuttosto che relativo rappresenta un

**Tabella 4—FEV<sub>1</sub>/FVC e FEV<sub>3</sub>/FVC approssimati per tutti i soggetti adulti**

Età, anni	FEV <sub>1</sub> /FVC, %		FEV <sub>3</sub> /FVC, %	
	Media	LLN	Media	LLN
Uomini				
20	84,5	74,5	97,4	92,0
30	82,5	72,5	95,6	90,3
40	80,6	70,6	93,8	88,5
50	78,6	68,6	92,1	86,8
60	76,7	66,7	90,3	85,0
70	74,7	64,7	88,6	83,3
80	72,8	62,7	86,8	81,5
Donne				
20	87,1	76,9	98,3	92,5
30	84,8	74,7	96,5	90,7
40	82,6	72,4	94,7	88,9
50	80,3	70,2	92,9	87,1
60	78,1	67,9	91,1	85,3
70	75,8	65,7	89,4	83,6
80	73,6	63,5	87,6	81,8

fattore che influenza l'alta incidenza di risultati con tutta probabilità falsi-negativi.

Questo studio ha probabilmente parecchie limitazioni. Sebbene le misurazioni spirometriche abbiano seguito le linee guida dell'ATS,<sup>25</sup> è probabile che alcuni soggetti abbiano fornito dettagli anamnestici incompleti. Mentre non abbiamo dati di soggetti asiatici o di altri gruppi etnici, la somiglianza dei valori di FEV<sub>1</sub>/FVC e FEV<sub>3</sub>/FVC tra migliaia di soggetti adulti bianchi, neri e Latini degli Stati Uniti, che differivano notevolmente per altezza e stato nutrizionale, suggerisce che i valori forniti in Tabella 4 siano con tutta probabilità universalmente validi. Nella pratica clinica, qualora i riscontri spirometrici fossero equivoci esprimeremmo incertezza, ma ciò non è stato fatto di proposito in questo studio. Piuttosto, abbiamo distinto tra normalità e patologia su base puramente statistica, così come hanno fatto altri autori.<sup>27,29</sup> L'uso di un LLN a singola coda ad un livello di confidenza al 95% in una popolazione sana comporta che circa il 5% di ciascuna misura sia "anormale", sebbene il soggetto non sia realmente malato. Di conseguenza, la valutazione di quattro parametri su 3570 adulti sani ad un livello del 5% comporterebbe circa 714 valori alterati (3570 x 0,05 x 4 = 714). La restrizione polmonare non può essere diagnosticata con certezza in questo gruppo per la mancanza di misurazioni non disponibili nel database del NHANES III, sebbene Dykstra e coll.,<sup>35</sup> nel valutare pazienti con FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, abbiano riscontrato un'incidenza relativamente bassa di ridotta capacità polmonare totale. L'insufficienza ventricolare sinistra con cardiomegalia può comportare

un'alterazione spirometrica con un quadro misto ostruttivo e restrittivo. Perciò, potrebbero essere state presenti malattie cardiache significative o di altro tipo, non note agli sperimentatori. Sebbene il FEV<sub>6</sub> sia stato proposto come sostituto dell'FVC,<sup>36</sup> questo spesso supera il FEV<sub>6</sub>, soprattutto nei soggetti anziani e fumatori. Perciò, la nostra analisi non comprende i valori di FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> o FEV<sub>3</sub>/FEV<sub>6</sub>. Non è stato approfondito l'impatto sui valori spirometrici della durata o dell'intensità del fumo di sigaretta.

Raccomandiamo ai produttori di sostituire nei referti dei valori spirometrici le "percentuali del predetto" con la "media predetta, e limite inferiore della norma". Inoltre, le società di medicina toracica dovrebbero considerare l'eliminazione dai referti di FEF<sub>25-75</sub> e di altri valori di flussi espiratori forzati, e la loro sostituzione con valori più semplici, validi e facili da interpretare come il FEV<sub>3</sub>/FVC.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo progettisti, sperimentatori, tecnici e soggetti che hanno partecipato al NHANES III e i revisori dell'articolo per i loro suggerimenti.

#### BIBLIOGRAFIA

- Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory movements with the view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Trans Med Chir Soc Lond* 1846; 29:137-252
- Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. *Am Rev Tuberc* 1955; 72:783-800
- Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22:395-401
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-1360
- Macklem PT, Thurlbeck WM, Fraser RG. Chronic obstructive disease of small airways. *Ann Intern Med* 1971; 74:167-177
- Kory RC, Callahan R, Boren HG, et al. The Veterans Administration-Army cooperative study of pulmonary function: I. Clinical spirometry in normal men. *Am J Med* 1961; 30:243-258
- Birath G, Kjellmer I, Sandqvist L. Spirometric studies in normal subjects: ventilatory capacity tests. *Acta Med Scand* 1963; 173:193-198
- Dickman ML, Schmidt CD, Gardner RM, et al. On-line computerized spirometry in 738 normal adults. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100:780-790
- Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1971
- Morris JF, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:57-67
- Cherniak RM, Raber MB. Normal standards for ventilatory function using an automated wedge spirometer. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106:38-46
- Bass H. The flow volume loop: normal standards and abnormalities in obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973; 63:171-176

- 13 Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, et al. The maximal expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:587–600
- 14 Knudson RJ, Lebowitz MD. Maximal mid-expiratory flow (FEF<sub>25-75%</sub>): normal limits and assessment of sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:609–610
- 15 McFadden ERJ, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate: a spirometric manifestation of small-airways disease. *Am J Med* 1972; 52:725–737
- 16 Sobol BJ. The early detection of airway obstruction: another perspective. *Am J Med* 1976; 60:619–624
- 17 Permutt S, Menkes HA. Spirometry: analysis of forced expiration within the time domain. In: Macklem PT, Permutt S, eds. *The lung in the transition between health and disease*. New York, NY: Marcel Dekker, 1979; 124
- 18 Gelb AF, Williams AJ, Zamel N. Spirometry: FEV<sub>1</sub> vs FEF<sub>25-75</sub> percent. *Chest* 1983; 83:473–474
- 19 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. *Am Rev Respir Dis* 1981; 144:1202–1218
- 20 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
- 21 Mohsenifar Z, Jasper AJ, Mahrer T, et al. Asbestos and airflow limitation. *J Occup Med* 1986; 28:817–820
- 22 Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:659–664
- 23 Miller MR, Grove DM, Pincock AC. Time domain spirogram indices: their variability and reference values in nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1041–1048
- 24 US Department of Health and Human Services (DHHS) National Center for Health Statistics. Third national health and nutrition examination survey, 1988–1994: NHANES III raw spirometry data file. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2001
- 25 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179–187
- 26 Glantz SA, Slinker BK. *Primer of bio-statistics*. 4th ed. San Francisco, CA: McGraw-Hill, 1997
- 27 Miller MR, Pincock AC, Grove DM. Patterns of spirometric abnormality in individual smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1034–1040
- 28 Crapo RO. The role of reference values in interpreting lung function tests. *Eur Respir J* 2004; 24:341–342
- 29 Mitchell RS, Stanford RE, Johnson JM, et al. The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airways obstruction: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:137–145
- 30 Tockman M, Menkes H, Cohen B, et al. A comparison of pulmonary function in male smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:711–722
- 31 Tattersall SF, Benson MK, Hunter D, et al. The use of tests of peripheral lung function for predicting future disability from airflow obstruction in middle-aged smokers. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:1035–1050
- 32 Fry DL, Hyatt RE. Pulmonary mechanics. *Am J Med* 1960; 29:281–330
- 33 Hyatt RE, Black LF. The flow-volume curve; a current perspective. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:191–199
- 34 Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000; 117:1146–1161
- 35 Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, et al. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 115:68–74
- 36 Hankinson JL, Crapo RO, Jensen RL. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. *Chest* 2003; 124:1805–1811