

Rapporto fra flusso espiratorio forzato tra 25% e 75% della capacità vitale e FVC determinante della reattività e sensibilità delle vie aeree alla metacolina*

Annie Lin Parker, MD, FCCP; Muhanned Abu-Hijleh, MD;
F. Tennis McCool, MD, FCCP

Obiettivo dello studio: Si pensa che il rapporto fra flusso espiratorio forzato tra 25% e 75% della capacità vitale (FEF_{25-75}) e FVC rifletta la disanapsi tra il diametro delle vie aeree e il volume polmonare. Un basso rapporto FEF_{25-75}/FVC si associa, in uomini di mezza età o più anziani, con il grado di reattività delle vie aeree alla metacolina. Questo studio è stato condotto al fine di verificare tale correlazione in soggetti maschi e femmine di tutte le classi di età.

Disegno dello studio: Analisi dei dati raccolti in 7 anni su soggetti con riduzione $\geq 20\%$ del FEV_1 dopo ≤ 189 unità cumulative di metacolina.

Pazienti: Un totale di 764 soggetti di età compresa tra 4 e 91 anni (media \pm DS, $40,8 \pm 19,6$ anni). Di cui 223 maschi (29,3%) e 540 femmine (70,7%).

Misure e risultati: La reattività delle vie aeree è indicata come la pendenza dose-risposta della riduzione del FEV_1 basale in funzione di una dose cumulativa di metacolina per via inalatoria. Indicatore della sensibilità delle vie aeree è la dose cumulativa di metacolina che causa il 20% di riduzione del FEV_1 (PD_{20}). In un modello di regressione lineare che comprende età, altezza e percentuale del predetto del FEV_1 , al rapporto FEF_{25-75}/FVC è attribuibile il 7,6% della variabilità nella reattività delle vie aeree ($p < 0,0001$, $r^2 = 0,076$). I soggetti con maggiore sensibilità, indicata da una più bassa PD_{20} , hanno anche un più basso rapporto FEF_{25-75}/FVC .

Conclusioni: Un basso rapporto FEF_{25-75}/FVC , che indica un ridotto diametro delle vie aeree relativo al volume del polmone, è associato con una maggiore sensibilità e reattività alla metacolina delle vie aeree di soggetti suscettibili. (CHEST Edizione Italiana 2003; 3:13-19)

Parole chiave: reattività delle vie aeree; sensibilità delle vie aeree; disanapsi; metacolina

Abbreviazioni: cu = unità cumulative; DRS = pendenza dose-risposta; FEF_{25-75} = flusso espiratorio forzato tra 25% e 75% della capacità vitale; PD_{20} = dose cumulativa di metacolina che causa una riduzione del 20% del FEV_1 ; PFT = test di funzionalità polmonare; $Pst[L]_{50}$ = pressione ritorno elastico statico del polmone al 50% della capacità vitale; VC = capacità vitale; $\dot{V}_{max_{50}}$ = flusso massimo al 50% della capacità vitale

Una delle caratteristiche dell'asma è l'iperresponsività delle vie aeree a stimoli variabili.¹ Il diametro delle vie aeree è un fattore che può determinare l'iperresponsività ad agenti broncospasmi

come la metacolina. Il diametro delle vie aeree è variabile da un individuo all'altro e questa variabilità non può essere attribuita esclusivamente alle differenze di volume polmonare.^{2,3} Il termine disanapsi è stato proposto per descrivere l'accrescimento sproporzionato, ma fisiologicamente normale delle vie aeree rispetto al parenchima polmonare. Dato che spesso non è possibile effettuare *in vivo* misure dirette del diametro delle vie aeree e del volume polmonare, è stato impiegato come misura sostitutiva della disanapsi il rapporto tra 25% e 75% della capacità vitale (FEF_{25-75}) e FVC (rapporto FEF_{25-75}/FVC).⁴⁻⁶ Gli individui con bassi rapporti FEF_{25-75}/FVC avranno un minor diametro delle vie aeree rispetto al volume polmonare ed un rischio maggiore di limitazione al flusso espiratorio rispetto ad

*Dal Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Memorial Hospital of Rhode Island and Brown Medical School, Providence, RI, USA.

Manoscritto ricevuto il 28 novembre 2001; revisione accettata il 6 gennaio 2003.

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

Corrispondenza: Annie Lin Parker, MD, FCCP, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Memorial Hospital of Rhode Island, 111 Brewster St, Pawtucket, RI 02860; e-mail: Annie_Parker@brown.edu

(CHEST 2002; 124:63-69)

individui con rapporto più elevato. In uno studio che ha riguardato soggetti di età compresa fra i 7 e i 29 anni, è stato visto che un basso rapporto è un predittore dell'iperresponsività delle vie aeree in seguito ad iperventilazione eucapnica con aria fredda.⁶ Più di recente, in uno studio su 929 uomini dai 50 anni in su, Litonjua e coll.⁷ hanno trovato una relazione inversa tra questo rapporto e il grado di responsività delle vie aeree alla metacolina. Uno studio epidemiologico europeo⁸ ha anche proposto che il diametro delle vie aeree possa giocare un ruolo importante sull'incidenza di asma.

Questo studio è stato condotto per valutare la relazione tra rapporto FEF_{25-75}/FVC e responsività delle vie aeree alla metacolina a tutte le età, in un gruppo di soggetti che comprende donne e bambini. La responsività delle vie aeree alla metacolina è definita: (1) reattività, stimata dalla pendenza della curva dose-risposta alla metacolina; (2) sensibilità, espressa dalla dose cumulativa di metacolina necessaria a causare una riduzione del 20% del FEV_1 (PD_{20}).⁹

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che tra gennaio 1993 e settembre 2000 presentavano una riduzione $\geq 20\%$ del FEV_1 dopo ≤ 189 unità cumulative (cu) di metacolina. Sono stati esclusi i soggetti con accertate malattie interstiziali polmonari, neuromuscolari o paralisi diaframmatica. Tutti gli studi sono stati effettuati presso il Pulmonary Function Laboratory del Memorial Hospital di Rhode Island.

Test di funzionalità polmonare

La spirometria è stata effettuata secondo le tecniche standard (Transfer Test Model C Apparatus; Morgan Scientific; Haverhill, MA, USA). Sono state effettuate almeno tre spirometrie in modo tale da soddisfare i criteri di accettabilità e riproducibilità della manovra dell'FVC dettati dall'American Thoracic Society.¹⁰ L'FVC basale è stato ottenuto dalla spirometria con più alto valore di FVC e il FEV_1 basale da quella con più alto valore di FEV_1 . Tutte le altre misure di base sono state ricavate dalla spirometria con la più alta somma fra FVC e FEV_1 .¹⁰ Dopo la spirometria, sono stati determinati i volumi polmonari e la conduttanza specifica delle vie aeree attraverso la pletismografia corporea a pressione variabile (Warren E. Collins; Braintree, MA, USA).^{10,11} I dati raccolti nei test di funzionalità polmonare (PFT) sono stati espressi come percentuale dei valori normali predetti.^{12,13}

Protocollo di broncospirazione alla metacolina

Sono state preparate diluizioni seriate di metacolina cloruro (Provocholine; Methapharm; Branford, ON, Canada) in soluzione salina normale contenente fenolo allo 0,4% (pH 7,0) e passate attraverso filtri antibatterici con porosità di 0,2 μm . La

metacolina per aerosol è stata somministrata tramite il dosimetro nebulizzatore Rosenthal French (Laboratorio di Immunologia Applicata; Baltimore, MD) e un nebulizzatore DeVilbiss (DeVilbiss; Somerset, PA) per 0,6-s con output di 7,4 L per somministrazione. Tutti i test sono stati effettuati utilizzando la stessa apparecchiatura dagli stessi due tecnici. Dopo l'inalazione di diluente di controllo, ciascun paziente effettuava tramite il dosimetro cinque inalazioni lente dalla capacità funzionale residua alla capacità polmonare totale partendo da una concentrazione di 0,025 mg/mL. Veniva quindi effettuata una manovra FVC entro 5 minuti dall'inalazione di metacolina. Se la riduzione del FEV_1 era $< 20\%$ del basale, venivano somministrate cinque inalazioni di metacolina a concentrazioni crescenti, 0,25 mg/mL, 2,5 mg/mL, 10 mg/mL e 25 mg/mL. L'intervallo fra le dosi era < 3 minuti. Le dosi totali corrispondenti sono 0,125 cu, 1,4 cu, 64 cu e 189 cu, considerando un'unità dose come l'inalazione di 1 mg/mL. Lo studio terminava quando il FEV_1 si riduceva $\geq 20\%$ a qualunque concentrazione o quando veniva somministrata la dose massima di metacolina (189 cu).

Analisi dei dati

La reattività delle vie aeree è stata ottenuta come variabile continua dalla pendenza della curva dose-risposta. La pendenza dose-risposta (DRS) è definita come la riduzione del FEV_1 di base dopo l'ultima dose di metacolina inalata diviso la dose cumulativa inalata. La DRS è espressa in unità percentuali di riduzione del FEV_1 per micromole di metacolina. A causa della sua distribuzione ampiamente variabile, è stato utilizzato per tutte le analisi il logaritmo (\log_{10}) della DRS. Per eliminare lo zero e i valori leggermente negativi è stata sommata, a ciascun valore di DRS, una piccola costante (0,3).^{7,14} È stato quindi messo a punto un semplice modello di regressione lineare per rapporto FEF_{25-75}/FVC e reattività delle vie aeree ($\log_{10}DRS$) con $\log_{10}DRS$ come variabile dipendente.

In un'altra analisi, è stato creato un modello di regressione lineare multipla con $\log_{10}DRS$ come variabile dipendente includendo età, altezza e FEV_1 percentuale del predetto ed è stato calcolato il coefficiente di determinazione (r^2). È stato quindi aggiunto a questo modello il rapporto FEF_{25-75}/FVC ed ottenuto un nuovo r^2 . La differenza fra questi due coefficienti (r^2) spiegava l'influenza del rapporto FEF_{25-75}/FVC sulla variabilità nella reattività alla metacolina, indipendentemente da età, altezza e FEV_1 . Le analisi sono state quindi ripetute per entrambi i sessi e quattro differenti classi di età (≤ 25 , $> 25 \leq 45$, $> 45 \leq 65$ e > 65 anni).

La sensibilità delle vie aeree è stata stimata attraverso la PD_{20} . I soggetti venivano classificati in quattro gruppi in base alla propria PD_{20} : $\leq 1,4$ cu, $> 1,4 \leq 14$ cu, $> 14 \leq 64$ cu e > 64 cu ≤ 189 cu. L'unità cumulativa soglia per ciascun gruppo si trovava in coincidenza degli incrementi della concentrazione di metacolina utilizzati nel nostro protocollo. Sono state calcolate con l'analisi della varianza e il test di comparazione multipla della differenza minima significativa di Fisher le differenze nei rapporti FEF_{25-75}/FVC tra i gruppi. Le differenze erano considerate significative per $p < 0,05$. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando Statview (SAS Institute; Cary, NC, USA).

RISULTATI

In quest'analisi sono stati inclusi un totale di 764 soggetti, 61 dei quali hanno effettuato solo la spirometria; dei restanti 703 abbiamo raccolto, oltre ai dati spirometrici, anche i volumi polmonari. L'età

Tabella 1—Caratteristiche dei soggetti e dati dei PFT di base*

Variabili	Media ± DS	Range	N.
Età, anni	40,8 ± 19,6	4–91	764
Altezza, pollici	63,6 ± 4,6	43–75	764
Peso, libbre	164,4 ± 49,4	38–460	764
TLC, % predetto	103,9 ± 14,5	60–169	703
FRC, % predetto	98,1 ± 22,9	45–260	703
RV, % predetto	104,1 ± 33,4	27–269	703
FVC, % predetto	98,4 ± 14,1	49–142	764
FEV ₁ , % predetto	93,9 ± 15,1	44–136	764
FEF ₂₅₋₇₅ , % predetto	81,6 ± 26,3	16–185	764
sGaw, % predetto	85,8 ± 26,2	20–201	761
FEV ₁ /FVC	79,4 ± 8,0	50–99	764
FEF ₂₅₋₇₅ /FVC	0,77 ± 0,27	0,14–1,79	764

*TLC = capacità polmonare totale; FRC = capacità funzionale residua; RV = volume residuo; sGaw = conduttanza specifica delle vie aeree.

dei soggetti era compresa tra 4 e 91 anni (media ± DS, 40,8 ± 19,6 anni). I pazienti erano 224 maschi (29%) e 540 femmine (71%). I valori dei PFT basali tutti nei limiti della norma (Tabella 1).

Attraverso una semplice regressione lineare con log₁₀DRS come variabile dipendente si è trovata un'associazione significativa tra rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC e reattività delle vie aeree (p < 0,0001, coefficiente di determinazione r² = 0,058). Una volta creato un modello di regressione lineare multipla con log₁₀DRS come variabile dipendente includendo età, altezza e percentuale del predetto del FEV₁, l'r² era 0,073 (p < 0,0001). Quando è stato aggiunto al modello il rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC l'r² è passato da 0,073 a 0,149 con un incremento di 0,076; perciò, il rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC spiega il 7,6% della variabilità nella reattività delle vie aeree alla metacolina, indipendentemente da età, altezza e FEV₁. L'analisi è stata poi ripetuta eliminando i soggetti con dati spirometrici di base suggestivi di manifesta ostruzione delle vie aeree (FEV₁/FVC < 70%). L'associazione tra rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC e log₁₀DRS è rimasta comunque altamente significativa nei 679 soggetti con FEV₁/FVC ≥ 0,70 (Tabella 2).

Quando il gruppo è stato diviso in base al sesso, si è visto che i maschi presentavano un FEF₂₅₋₇₅/FVC minore rispetto alle femmine (0,70 ± 0,25 vs 0,80 ± 0,27). L'associazione tra rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC e log₁₀DRS era significativa sia per i maschi che per le femmine (Tabella 2). L'r² era maggiore nei maschi (0,146 vs 0,049), ma ciò era probabilmente attribuibile alla minore ampiezza del campione (224 maschi vs 540 femmine). I gruppi sono stati quindi divisi in quattro classi di età: i rapporti FEF₂₅₋₇₅/FVC erano più bassi nei gruppi di età più avanzata (0,94 ± 0,27 per età ≤ 25 anni, 0,80 ± 0,23 per età > 25 fino ≤ 45 anni, 0,68 ± 0,24 per età > 45 fino a ≤ 65 anni e 0,55 ± 0,23 per età > 65 anni). Coerentemente i maschi presentavano un più basso rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC rispetto alle femmine in tutti i gruppi di età. L'associazione tra rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC e reattività delle vie aeree è rimasta significativa in tutte le classi di età, con r² compreso tra 0,052 e 0,136 (Tabella 3). Considerata la mancanza di dati sull'abitudine al fumo dei soggetti, non è stato possibile effettuare l'analisi dividendo i fumatori dai non fumatori.

Quando l'analisi è stata ripetuta per FEV₁ percentuale del predetto e log₁₀DRS con log₁₀DRS come variabile dipendente si è trovata ancora un'associazione significativa, ma con più basso r² (0,038; p < 0,0001). Vi era una modesta correlazione tra rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC e FEV₁ percentuale del predetto (r = 0,47, p < 0,0001). Come ci si aspettava, la correlazione era più forte tra FEF₂₅₋₇₅ e rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC (r = 0,84). Nei modelli di regressione lineare entrambi presentavano un'associazione significativa con log₁₀DRS (r² = 0,10 per FEF₂₅₋₇₅); tuttavia, una volta messo a punto un modello di regressione multipla che includeva età, altezza, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ e rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC con log₁₀DRS come variabile dipendente, solo il rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC aveva un valore p significativo (p = 0,02), ma non il FEV₁ (p = 0,21) né il FEF₂₅₋₇₅ (p = 0,61).

Quando i soggetti sono stati raggruppati in base alla loro sensibilità delle vie aeree misurata con la PD₂₀, sono comparse differenze significative nei rapporti FEF₂₅₋₇₅/FVC fra i gruppi (Tabella 4).

Tabella 2—Relazione tra rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC e reattività delle vie aeree (Log₁₀DRS)*

Variabili	Pazienti, N.	Età, anni	Altezza, pollici	FEV ₁ , % predetto	FEF ₂₅₋₇₅ /FVC	r ² †
Tutti i soggetti	764	40,8 ± 19,6	63,6 ± 4,6	93,9 ± 15,1	0,77 ± 0,27	0,076
FEV ₁ /FVC ≥ 0,70	679	38,5 ± 18,7	63,5 ± 4,7	95,9 ± 13,8	0,82 ± 0,23	0,042
Maschi	224	38,4 ± 19,7	67,0 ± 5,4	91,1 ± 15,3	0,70 ± 0,25	0,146
Femmine	540	41,8 ± 19,5	62,3 ± 3,4	95,0 ± 14,9	0,80 ± 0,27	0,049

*I dati sono presentati come media ± DS.

†Differenza di r² quando il rapporto FEF₂₅₋₇₅/FVC è stato aggiunto al modello di regressione lineare di base che comprendeva età, altezza e FEV₁ percentuale del predetto. Tutti p < 0,0001.

Tabella 3—Relazione tra rapporto FEF_{25-75}/FVC e reattività delle vie aeree ($\text{Log}_{10}DRS$) per classi di età e sesso*

Classi di età, anni	Pazienti, N.	Età, anni	Altezza, pollici	FEV_1 , % predetto	FEF_{25-75}/FVC	r^2 †
≤ 25	187	16,4 ± 5,5	62,0 ± 6,3	101,4 ± 12,4	0,94 ± 0,27	0,052
Maschi	61	15,4 ± 5,7	63,4 ± 8,1	99,1 ± 12,5	0,86 ± 0,25	0,049
Femmine	126	16,9 ± 5,4	61,4 ± 5,1	102,5 ± 12,3	0,98 ± 0,24	0,043
> 25 ≤ 45	289	35,9 ± 5,5	65,1 ± 3,7	94,1 ± 13,0	0,80 ± 0,23	0,083
Maschi	92	35,9 ± 5,5	69,0 ± 2,8	94,0 ± 12,4	0,72 ± 0,18	0,245
Femmine	197	35,9 ± 6,1	63,3 ± 2,6	94,2 ± 13,4	0,84 ± 0,24	0,044
> 45 ≤ 65	182	54,5 ± 5,7	63,6 ± 3,7	89,0 ± 14,4	0,68 ± 0,24	0,064
Maschi	43	53,1 ± 6,1	68,3 ± 3,4	83,4 ± 14,4	0,60 ± 0,22	0,195
Femmine	139	55,0 ± 5,6	62,2 ± 2,3	90,7 ± 14,0	0,70 ± 0,24	0,038
> 65	106	73,9 ± 5,8	62,4 ± 3,1	88,3 ± 19,6	0,55 ± 0,23	0,136
Maschi	28	74,8 ± 6,3	65,8 ± 2,4	75,8 ± 15,0	0,43 ± 0,20	0,132
Femmine	78	73,6 ± 5,6	61,1 ± 2,3	92,8 ± 19,1	0,59 ± 0,22	0,147

*I dati sono presentati come media ± DS.

†Differenza di r^2 quando il rapporto FEF_{25-75}/FVC è stato aggiunto al modello di regressione lineare di base che comprendeva età, altezza e FEV_1 percentuale del predetto. Tutti $p < 0,05$ tranne per i maschi ≤ 25 anni ($p = 0,055$).

I soggetti con valori di PD_{20} più bassi, indicanti maggiore sensibilità delle vie aeree alla metacolina, avevano rapporti FEF_{25-75}/FVC più bassi. Quando i soggetti sono stati divisi in quattro quartili in base al loro rapporto FEF_{25-75}/FVC , con un ugual numero di pazienti per ogni quartile, i soggetti del quartile con più basso rapporto FEF_{25-75}/FVC avevano valori significativamente più bassi di PD_{20} rispetto ai soggetti degli altri tre quartili (tutti $p \leq 0,0001$) [Fig 1]. Quando è stata effettuata l'analisi in base a $\text{log}_{10}DRS$ e PD_{20} ($r = 0,79$, $p < 0,0001$) si è notata una correlazione significativa tra reattività delle vie aeree e sensibilità alla metacolina.

DISCUSSIONE

L'analisi di questo gruppo di 764 soggetti ha mostrato un'associazione significativa tra rapporto FEF_{25-75}/FVC e reattività e sensibilità delle vie aeree. I soggetti con più basso rapporto FEF_{25-75}/FVC hanno una più alta reattività delle vie aeree e sensibilità alla metacolina, come indicato dalla DRS

Tabella 4—Relazione tra FEF_{25-75}/FVC e sensibilità delle vie aeree (PD_{20})*

PD_{20} , cu	Pazienti, N.	Età, anni	Altezza, pollici	FEF_{25-75}/FVC †
≤ 1,4	52	43,5 ± 19,6	63,5 ± 4,5	0,61 ± 0,24
> 1,4 ≤ 14	226	38,9 ± 20,7	63,0 ± 5,0	0,71 ± 0,29
> 14 ≤ 64	233	40,7 ± 19,0	63,7 ± 4,6	0,79 ± 0,24
> 64 ≤ 189	253	42,1 ± 19,1	64,2 ± 4,1	0,84 ± 0,26

*I dati sono presentati come media ± DS.

†Tutti $p < 0,05$.

e dalla PD_{20} . Questa associazione sussiste sia per i maschi che per le femmine, per i soggetti di diverse classi di età e rimane significativa dopo aver escluso i soggetti con manifesta ostruzione delle vie aeree.

L'iperresponsività delle vie aeree è considerata una delle caratteristiche dell'asma.¹ Sebbene possa essere dimostrata in soggetti asintomatici, non asmatici, vi è evidenza che l'iperresponsività delle vie aeree possa precedere i sintomi e la diagnosi clinica di asma sia nei bambini che negli adulti.¹⁵⁻¹⁷ Questi risultati suggeriscono che l'iperresponsività delle vie aeree abbia un ruolo nella patogenesi dell'asma. Identificare le componenti della funzionalità polmonare associate ad iperresponsività delle vie aeree può aiutare a comprendere i meccanismi che predispongono un soggetto all'asma. I risultati del nostro studio, nel mettere in evidenza un'associazione significativa fra rapporto FEF_{25-75}/FVC e reattività e sensibilità delle vie aeree, suggeriscono che vie aeree con diametro ridotto rispetto al volume polmonare siano una caratteristica che predispone all'asma.

La responsività delle vie aeree alla metacolina è spesso studiata come sensibilità e reattività delle vie aeree. La sensibilità delle vie aeree è definita come la dose soglia di metacolina che porta ad un determinato livello di restringimento. I fattori che possono influenzare la sensibilità delle vie aeree possono essere: proprietà intrinseche della muscolatura liscia delle vie aeree, tono simpatico e parasimpatico e stato infiammatorio. Una volta scatenata la broncocostrizione, in risposta ad una più alta dose di metacolina si può verificare un ulteriore restringimento. La reattività delle vie aeree rappresenta il grado di ulteriore restringimento e può essere definito come la pendenza della relazione dose cumulativa di metacolina/riduzione del FEV_1 . La reattività

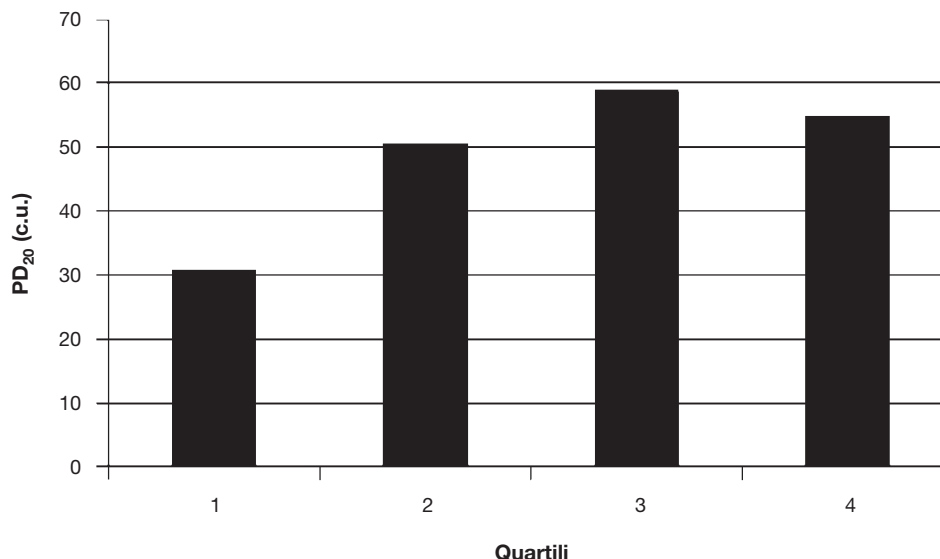


FIGURA 1. Relazione tra FEF_{25-75}/FVC e sensibilità delle vie aeree (PD_{20}). Tutti i soggetti sono stati classificati in quattro gruppi in base al loro rapporto FEF_{25-75}/FVC con ugual numero di soggetti in ciascun gruppo (quartili). Le misure medie della PD_{20} per ciascun quartile erano 30,7 cu, 50,5 cu, 58,7 cu e 54,7 cu. I soggetti che presentavano un più basso rapporto FEF_{25-75}/FVC nel quartile inferiore avevano anche una PD_{20} significativamente più bassa rispetto ai soggetti degli altri tre quartili (tutti $p \leq 0,0001$).

delle vie aeree può dipendere da diversi fattori come la sintesi di prostaglandine¹⁸ o la stimolazione dei recettori irritativi delle vie aeree¹⁹ e può essere indipendente dai fattori che determinano la sensibilità delle vie aeree. Per esempio, il blocco β -adrenergico modifica la soglia, ma non la pendenza delle curve dose-risposta all'acetilcolina.²⁰

Alcuni ricercatori hanno studiato la relazione tra diametro delle vie aeree ed iperresponsività.^{7,21-22} Britton e coll.²¹ hanno misurato la reattività delle vie aeree alla metacolina in un ampio campione randomizzato di adulti di età compresa tra 18 e 70 anni. Essi hanno dimostrato che ad una data età, il calibro delle vie aeree, indicato dal FEV_1 basale in termini assoluti o percentuale del predetto, e l'atopia erano i principali determinanti dell'iperreattività delle vie aeree nella popolazione generale. Kanner e coll.²² hanno trovato una simile associazione tra FEV_1 ed iperresponsività delle vie aeree alla metacolina in un gruppo di fumatori di età compresa tra 35 e 60 anni con BPCO moderata. L'associazione positiva tra FEV_1 percentuale del predetto e $\log_{10}DRS$, trovata nel nostro studio, è in accordo con i risultati precedenti.

Abbiamo scelto di studiare ulteriormente l'associazione tra diametro delle vie aeree e reattività considerando il diametro delle vie aeree in proporzione al volume polmonare. Green e coll.⁴ hanno ipotizzato differenze sostanziali inter-individuali nel diametro delle vie aeree indipendentemente dal

volume del parenchima polmonare. Queste differenze possono essere su base embriologica perché riflettono un accrescimento delle vie aeree e del parenchima polmonare fisiologicamente normale, ma sproporzionato. Essi hanno denominato tale fenomeno *disanapsi* e hanno ipotizzato che le differenze nella relazione vie aeree-parenchima potessero influenzare la patogenesi delle malattie delle vie aeree. Mead⁵ successivamente ha mostrato che la disanapsi si manifesta come relazione inversa tra capacità vitale (VC) e prodotto del rapporto di flusso massimo al 50% della VC ($\dot{V}_{max_{50}}$) diviso la VC e la pressione di ritorno elastico statico polmonare al 50% della VC ($Pst[L]_{50}$) [$\dot{V}_{max_{50}}/Pst[L]_{50}$]. Un basso rapporto ($\dot{V}_{max_{50}}/VC \times Pst[L]_{50}/VC$) indicherebbe vie aeree piccole relativamente al parenchima polmonare. Una misura meno invasiva di disanapsi è il rapporto FEF_{25-75}/FVC .⁴⁻⁶ Il principale vantaggio di usare il rapporto FEF_{25-75}/FVC è che entrambi i parametri possono essere ricavati da una curva flusso-volume espiratoria massima.

Alcuni lavori hanno studiato la relazione tra rapporto FEF_{25-75}/FVC e reattività delle vie aeree. Litonjua e coll.⁷ hanno trovato che il rapporto FEF_{25-75}/FVC si associa negativamente con il grado di reattività delle vie aeree alla metacolina (in base alla pendenza della relazione \log_{10} dose e FEV_1) in un gruppo di 929 uomini di mezza età (età media, $60,5 \pm 7,7$ anni; range, 41-86 anni). Nel loro studio, il rapporto FEF_{25-75}/FVC spiega circa il 5,1%

della variabilità del \log_{10} DRS. Essi hanno concluso che gli individui con vie aeree piccole rispetto alla dimensione del polmone hanno maggiore probabilità che queste siano anche iperresponsive rispetto a soggetti senza disanapsi.

Abbiamo esteso le osservazioni di Litonjua e coll.⁷ ad un gruppo di soggetti che comprendeva donne e giovani. Abbiamo confermato i loro risultati, trovando che il rapporto FEF_{25-75}/FVC è un determinante della reattività delle vie aeree alla metacolina. In entrambi gli studi, malgrado la differenza delle popolazioni in esame, i coefficienti di correlazione erano compresi in un range simile (5,1% vs 7,6%). Abbiamo anche trovato che il rapporto FEF_{25-75}/FVC è un determinante più forte di reattività delle vie aeree del FEV_1 . Nei modelli di regressione semplice il valore r^2 per il rapporto FEF_{25-75}/FVC è maggiore dell' r^2 per il FEV_1 (0,058 vs 0,038). Data la forte correlazione attesa tra FEF_{25-75} e rapporto FEF_{25-75}/FVC , ci si potrebbe aspettare lo stesso risultato per FEF_{25-75} . Certamente è stata notata un'associazione significativa anche fra FEF_{25-75} e reattività delle vie aeree. Tuttavia nel modello di regressione lineare multipla che includeva età, altezza, FEV_1 , FEF_{25-75} e rapporto FEF_{25-75}/FVC con \log_{10} DRS come variabile dipendente, solo il rapporto FEF_{25-75}/FVC presenta un valore p significativo. Questi risultati suggeriscono che il diametro delle vie aeree relativo al volume polmonare sia un determinante di maggiore importanza di reattività delle vie aeree rispetto al diametro assoluto delle vie aeree.

Un'altra caratteristica della risposta delle vie aeree a stimoli vari è la sensibilità. Abbiamo valutato la sensibilità delle vie aeree con la PD_{20} . Quando i soggetti venivano classificati in quattro gruppi in base alla loro PD_{20} , quelli che avevano bassa PD_{20} avevano un basso rapporto FEF_{25-75}/FVC . In maniera simile, quando i soggetti venivano divisi in quattro gruppi in base al loro rapporto FEF_{25-75}/FVC , i soggetti con più basso rapporto avevano anche la più bassa PD_{20} . Entrambi i risultati supportano l'ipotesi che i soggetti più sensibili alla metacolina presentano un minore diametro delle vie aeree rispetto al volume polmonare.

La disanapsi tra diametro delle vie aeree e volume del polmone può essere su base embriologica,⁴ ma fattori acquisiti che influenzano lo spessore della parete bronchiale, come il fumo o l'infiammazione, possono alterare la relazione tra diametro delle vie aeree, volume polmonare e basso rapporto FEF_{25-75}/FVC . Non abbiamo potuto verificare quest'affermazione riguardo l'abitudine al fumo o il livello di infiammazione bronchiale perché questi dati non erano disponibili; tuttavia Litonjua e coll.⁷ hanno

trovato che l'associazione tra rapporto FEF_{25-75}/FVC e risposta delle vie aeree alla metacolina non viene influenzata dal pack/years, dalla conta eosinofila o dal titolo delle IgE. Questi risultati suggeriscono che la disanapsi, nella forma di ridotto diametro delle vie aeree rispetto al volume polmonare, sia intrinseca che su base acquisita, conduce ad una maggiore reattività e sensibilità delle vie aeree alla metacolina.

I dati epidemiologici sulla prevalenza dell'asma dimostrano una differenza fra i sessi che varia con l'età. L'asma o il wheezing sono più prevalenti nei ragazzi rispetto alle ragazze.^{23,24} Durante la pubertà, c'è un'inversione della prevalenza fra i sessi;^{25,26} dopo la pubertà, le donne hanno maggiore prevalenza e tasso di morbilità per asma rispetto agli uomini.^{8,27} Una delle possibili spiegazioni di questo fenomeno può essere la differenza fra i sessi del ritmo di crescita polmonare e del diametro delle vie aeree.²⁸ Rispetto ai maschi, le bambine hanno vie aeree più ampie proporzionalmente al volume polmonare.²⁹ Durante l'infanzia e l'adolescenza, la crescita delle vie aeree, rispetto al parenchima polmonare, avviene più velocemente nei ragazzi rispetto alle ragazze.^{30,31} Questi risultati suggeriscono che le vie aeree più piccole possono essere responsabili della maggiore prevalenza di asma e wheezing nei maschi in età prepuberale; in seguito, la crescita più veloce delle vie aeree nei maschi adolescenti rispetto alle femmine può in parte spiegare l'inversione fra i sessi nella prevalenza di asma dopo la pubertà. I maschi del nostro studio presentano un più basso rapporto FEF_{25-75}/FVC rispetto alle femmine in tutte le classi di età. I nostri soggetti sono un gruppo selezionato di pazienti sintomatici con iperresponsività delle vie aeree; perciò non possiamo estendere alla popolazione generale l'assunto che i maschi abbiano costantemente un basso rapporto FEF_{25-75}/FVC . Tuttavia il fatto che l'associazione tra basso rapporto FEF_{25-75}/FVC e maggiore reattività e sensibilità delle vie aeree si manifesti in entrambi i sessi e a tutte le età, suggerisce che l'associazione tra disanapsi e iperreattività delle vie aeree possa rappresentare un possibile collegamento tra variabilità anatomica e sviluppo clinico di asma.

Concludendo, il rapporto FEF_{25-75}/FVC è un determinante della reattività delle vie aeree alla metacolina. Un basso rapporto FEF_{25-75}/FVC , che indica un ridotto diametro delle vie aeree rispetto al volume polmonare, si associa a maggiore sensibilità e reattività alla metacolina in soggetti suscettibili.

RINGRAZIAMENTO: Gli autori ringraziano Gail Dusseault e Laureen Sheehan per il loro supporto tecnico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225–244
- 2 Martin TR, Castile RG, Fredberg JJ, et al. Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. *J Appl Physiol* 1987; 63:2042–2047
- 3 Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, et al. Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1988; 64:1050–1054
- 4 Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; 37:67–74
- 5 Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:339–342
- 6 Tager TB, Weiss ST, Muñoz A, et al. Determinants of response to eucapnic hyperventilation with cold air in a population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:502–508
- 7 Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST. The FEF_{25–75}/FVC ratio is associated with methacholine airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1574–1579
- 8 de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. The European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:68–74
- 9 Orehek J, Gayraud P, Smith AP, et al. Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects: distinction between bronchial sensitivity and reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:937–943
- 10 Standardization of spirometry, 1994 update: statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
- 11 Standardized lung function testing: official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 16): 1–100
- 12 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
- 13 Goldman I, Becklake M. Respiratory function tests. *Am Rev Respir Dis* 1959; 76:457–467
- 14 O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, et al. Analysis of dose-response curves to methacholine: an approach suitable for population studies. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1412–1417
- 15 Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, et al. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:2–8
- 16 Carey VJ, Weiss ST, Tager IB, et al. Airways responsiveness, wheeze onset, and recurrent asthma episodes in young adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:356–361
- 17 Sparrow D, O'Connor GT, Brasner RC, et al. Predictors of the new onset of wheezing among middle-aged and older men. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:367–371
- 18 Orehek J, Douglas JS, Bouhuys A. Contractile responses of guinea-pig trachea in vitro: modification by prostaglandin synthesis-inhibiting drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 194:554–564
- 19 Mills JE, Sellick M, Widdicombe JG. Activity of lung irritant receptors in pulmonary microembolism, anaphylaxis and drug-induced bronchoconstriction. *J Physiol* 1969; 203:337–357
- 20 Orehek J, Gayraud P, Grimaud C, et al. Effect of β -adrenergic blockade on bronchial sensitivity to inhaled acetylcholine in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55:164–169
- 21 Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre. *Eur Respir J* 1994; 7:881–887
- 22 Kanner RE, Connett JE, Altose MD, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:956–961
- 23 Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:567–575
- 24 Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheezing, doctor diagnosed asthma, and cough in pre-school children in Leicestershire. *BMJ* 1993; 306:1386–1390
- 25 Venn A, Lewis S, Cooper M, et al. Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *BMJ* 1998; 316:1945–1946
- 26 Yunginger JW, Reed CE, O'Connor EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964–1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888–894
- 27 Skobeloff EM, Spivey WH, St. Clair SS, et al. The influence of age and sex on asthma admission. *JAMA* 1992; 268:3437–3440
- 28 Redline S, Gold D. Challenges in interpreting gender differences in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1219–1221
- 29 Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, et al. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:513–519
- 30 Pagtakhan RD, Bjelland JC, Landau LI, et al. Sex differences in growth patterns of the airways and lung parenchyma in children. *J Appl Physiol* 1984; 56:1204–1210
- 31 Merkus PJFM, Borsboom GJJM, van Pelt W, et al. Growth of airways and air spaces in teenagers is related to sex but not to symptoms. *J Appl Physiol* 1993; 75:2045–2053