Glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg/dL: categoria diagnostica o convenzione operativa?

Data 12 aprile 2026
Categoria metabolismo

Riflessioni sul pre-diabete, sul rischio assoluto e sui limiti inferenziali dell'epidemiologia osservazionale nella costruzione delle soglie diagnostiche

Avvertenza
Questa pillola propone una lettura critica del concetto di pre-diabete e delle soglie glicemiche attualmente in uso. Si tratta di una riflessione argomentata su alcuni presupposti epidemiologici e clinici spesso dati per acquisiti. L'obiettivo non è negare il ruolo della glicemia come fattore di rischio metabolico, ma discutere il grado di solidità con cui traduciamo un continuum biologico in categorie diagnostiche discrete e le implicazioni di tale processo nella comunicazione al paziente.

Il caso clinico

Una donna di 70 anni clinicamente asintomatica esegue degli esami ematochimici. Risulta una glicemia a digiuno di 107 mg/dl e una emoglobina glicata di 5,7%. Entrambi gli esami sono segnati da un asterisco. La cosa strana è che per la emoglobina glicata vengono riportati anche i valori in mmol/l = 38 (normale fino a 42). La signora non capisce perchè venga segnato con l'asterisco il valore in mg e non quello in mmol. Contatta quindi il medico curante, una dottoressa che la segue da più di 15 anni. Trova però un giovane sostituto che la spaventa dicendole che è in uno stato di prediabete e le propone una dieta, attività fisica e forse anche un trattamento farmacologico. La signora però ha un BMI di 22 e già pratica attività fisica sotto forma di camminata veloce di 8-10 km per quattro o cinque volte alla settimana. Al ritorno della dottoressa titolare dalle ferie, la nostra signora si presenta in studio sottoponendole gli esami e riferendo quanto le aveva detto il sostituto. La dottoressa sorride, le dice di non preoccuparsi troppo di quei valori, di continuare la sua solita vita. Le fa presente che già nel 2009 aveva eseguito una glicemia che risultava di 109 mg/dl ma allora il valore considerato normale dal laboratorio era di 110. Questo dato di sostanziale stabilità lascia pensare che lei abbia semplicemente un set-point glicemico leggermente più elevato e che il rischio di evoluzione verso il diabete sia sostanzialmente basso.
Da questo caso clinico sono nate le considerazioni che seguono.

Glicemia come variabile continua

La glicemia a digiuno è una variabile continua. Il rischio cardiovascolare e le complicanze metaboliche ad essa associate si distribuiscono lungo un gradiente, senza discontinuità biologiche nette a specifici valori soglia. Le soglie attualmente in uso — 100 mg/dL per la normalità e 126 mg/dL per la diagnosi di diabete — sono il risultato di decisioni operative basate su dati epidemiologici e su esigenze pratiche di classificazione, non la descrizione di salti biologici reali.
La storia di queste soglie è istruttiva. Prima del 1997, la diagnosi di diabete richiedeva una glicemia a digiuno superiore a 140 mg/dL. L'American Diabetes Association, con il rapporto dell'Expert Committee del 1997, abbassò la soglia a 126 mg/dL, correlando questo valore con il rischio di retinopatia. Contestualmente, il valore di normalità scese da 110 a 100 mg/dL — sebbene l'OMS e la International Diabetes Federation abbiano a lungo mantenuto la soglia a 110 mg/dL . Lo iato tra queste posizioni non è di natura semantica: riflette incertezza reale sulla robustezza della soglia stessa.
All'interno della categoria di pre-diabete coesistono individui con valori molto diversi — ad esempio 102 vs 124 mg/dL — con profili di rischio e condizioni metaboliche potenzialmente eterogenee. Questa eterogeneità interna limita la capacità della categoria di rappresentare con accuratezza il rischio individuale. È improbabile che esista una rilevanza biologica nella differenza tra 98 e 105 mg/dL; è invece certo che all'interno della stessa categoria diagnostica convivano persone con rischi molto diversi.

Rischio relativo e rischio assoluto: il denominatore mancante

Le associazioni tra glicemia nel range 100–125 mg/dL e aumento del rischio cardiovascolare sono generalmente espresse in termini di rischio relativo. Tali stime sono metodologicamente corrette, ma potrebbero risultare clinicamente fuorvianti se non accompagnate da una contestualizzazione in termini di rischio assoluto.
Consideriamo un esempio concreto. Una donna di 50 anni, normopeso, non fumatrice, con pressione arteriosa normale e profilo lipidico nella norma, ha un rischio cardiovascolare a 10 anni dell'ordine del 3–4%. Un incremento relativo del 15% — stima coerente con la letteratura per questa fascia glicemica — porta il rischio a circa il 3,5–4,6%. In termini assoluti, la differenza è di 5–6 eventi in più ogni 1.000 persone simili, nell'arco di un decennio. Si tratta di un dato reale, ma di entità modesta, che deve essere messo in relazione con qualsiasi decisione clinica.
Questo ha implicazioni dirette sul numero necessario da trattare (NNT). Su differenze di rischio assoluto dell'ordine di 1–2 punti percentuali su 10 anni, qualsiasi intervento — farmacologico o di sorveglianza intensificata — avrà NNT nell'ordine di centinaia. Il che significa accettare costi, effetti avversi e medicalizzazione di molte centinaia di persone

per prevenire un singolo evento in una. In soggetti a profilo di rischio complessivamente basso, questo bilancio merita un'analisi esplicita che raramente viene condotta.
La letteratura sulla comunicazione del rischio ha documentato estensivamente come la presentazione isolata del rischio relativo distorca sistematicamente la percezione del pericolo, sia nei pazienti sia nei clinici. Una comunicazione clinica rigorosa dovrebbe includere sistematicamente il rischio assoluto e il contesto individuale. Nella pratica quotidiana, questo accade raramente.

I limiti associati ai fattori di confondimento

Gran parte delle evidenze che collegano il pre-diabete agli esiti cardiovascolari deriva da studi osservazionali. Gli strumenti di aggiustamento statistico — regressione multivariata, propensity score matching, standardizzazione — sono potenti e legittimi, ma correggono per variabili misurate, non per quelle non misurate, misurate con errore o non adeguatamente modellate. Il confounding residuo rappresenta un limite strutturale difficilmente eliminabile.
Tra le variabili più critiche vi è l'alimentazione. Nella maggior parte degli studi di coorte, l'intake dietetico è stimato tramite questionari autoriportati, notoriamente soggetti a errori sistematici, bias di desiderabilità sociale e limitata accuratezza del ricordo. Poiché l'alimentazione influenza sia i livelli glicemici sia il rischio cardiovascolare, una sua misurazione imprecisa introduce un confounding residuo difficile da quantificare. Analoghe criticità riguardano l'attività fisica reale, l'adiposità viscerale, lo stress cronico e la qualità del sonno — variabili che raramente vengono catturate in modo adeguato nelle coorti di grandi dimensioni.
Vi è inoltre il problema della causalità inversa: la glicemia in questa fascia potrebbe essere un marker di una disfunzione metabolica subclinica più ampia — insulinoresistenza, infiammazione cronica a basso grado, disfunzione endoteliale — che è il vero determinante del rischio cardiovascolare. In questo caso, trattare il marker non equivale a trattare la causa. Queste limitazioni non invalidano gli studi osservazionali, ma impongono cautela nell'interpretazione causale delle associazioniosservate.

Le evidenze sperimentali e il problema degli endpoint

Esistono trial randomizzati condotti in soggetti con alterazioni glicemiche intermedie. Il Diabetes Prevention Program (DPP) americano e il Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) sono i più rilevanti: entrambi dimostrano una riduzione significativa e duratura della progressione al diabete di tipo 2 attraverso interventi sullo stile di vita, con effetti superiori a quelli della metformina. Questi risultati sono robusti e clinicamente importanti.
Tuttavia, né il DPP né il Finnish DPS erano dimensionati per valutare gli eventi cardiovascolari maggiori come endpoint primario. Il dato più significativo proviene dal DPP Outcomes Study (DPPOS): 3.234 partecipanti seguiti per una mediana di 21 anni non hanno mostrato una riduzione significativa di infarto, ictus o morte cardiovascolare né con metformina né con l'intervento intensivo sullo stile di vita, nonostante la documentata riduzione della progressione al diabete. Lo stesso schema emerge nel Finnish DPS a 10 anni: nessuna differenza significativa nella morbilità cardiovascolare tra gruppo di intervento e controllo.
Questo dato deve essere interpretato con la dovuta cautela metodologica: l'assenza di evidenza di beneficio sugli endpoint cardiovascolari non equivale a evidenza di assenza, e le popolazioni incluse presentavano un rischio cardiovascolare di base relativamente basso. Ciononostante, la catena causale implicita nel concetto di pre-diabete (iperglicemia moderata → progressione a diabete → complicanze CV, quindi: abbassa la glicemia → meno diabete → meno eventi CV) non ha ancora trovato una conferma sperimentale diretta sugli endpoint clinicamente rilevanti. È una lacuna che merita di essere esplicitata, non ignorata.

Comunicazione e implicazioni cliniche

L'etichetta di pre-diabete ha implicazioni rilevanti nella percezione del paziente. Se da un lato può favorire l'adozione di comportamenti salutari, dall'altro può indurre ansia, medicalizzazione e una percezione distorta del rischio. Ricevere una diagnosi — anche di una pre-condizione — attiva processi identitari che non sempre favoriscono l'autonomia: il paziente può interiorizzare il ruolo del malato e ridurre la propria percezione di controllo sulla salute.
Due individui con la stessa glicemia a digiuno possono avere rischi profondamente diversi in funzione di altri fattori: adiposità viscerale, pressione arteriosa, assetto lipidico, abitudine al fumo, stile di vita. La categoria diagnostica tende ad appiattire queste differenze; la pratica clinica dovrebbe valorizzarle. Comunicare a un paziente che è pre-diabetico senza contestualizzare il suo rischio assoluto complessivo, senza esplicitare il peso reale di quella glicemia nel suo profilo specifico, è tecnicamente non falso. È clinicamente incompleto.

Cosa rimane valido e cosa andrebbe ripensato

Non vogliamo mettere in discussione il ruolo della glicemia come fattore di rischio metabolico, né l'utilità degli interventi sullo stile di vita nel ridurre la progressione al diabete: su questo le evidenze sono solide. La categoria di pre-diabete mantiene una sua utilità pragmatica nella stratificazione del rischio e nella selezione di interventi preventivi, in particolare nei soggetti con profilo di rischio complessivo elevato.
Ciò che andrebbe ripensato è la comunicazione del rischio: sistematicamente contestualizzata in termini assoluti, individualizzata per profilo complessivo, esplicita riguardo ai limiti inferenziali delle associazioni su cui si fonda. Una persona con glicemia a 108 mg/dL, profilo lipidico ottimale, BMI normale e stile di vita attivo ha un profilo di rischio radicalmente diverso da una persona con la stessa glicemia, obesità addominale, ipertensione e sedentarietà. La

categoria le accomuna; la clinica dovrebbe distinguerle.
A nostro avviso, inoltre, andrebbe ripensato il processo di produzione delle linee guida con maggiore rappresentazione di metodologi ed epidemiologi clinici, con una cultura che valorizzi la revisione critica delle soglie — verso l'alto come verso il basso — con pari legittimità scientifica, con una esplicitazione chiara che un conto sono soglie pensate per popolazioni e un conto è il valore di una soglia in un singolo soggetto.

Conclusione

Ogni volta che fissiamo una soglia diagnostica su una variabile biologica continua, compiamo un atto insieme scientifico e convenzionale. La scienza descrive il gradiente di rischio; la convenzione decide dove tracciare la linea. Questa decisione non è mai neutrale: dipende dai dati disponibili, dai modelli adottati, dalla cultura della professione in un dato momentostorico.
Nel caso del pre-diabete, la base empirica è reale ma i margini di incertezza sono maggiori di quanto la pratica corrente lasci trasparire. I trial più lunghi e robusti disponibili hanno dimostrato che ridurre la progressione al diabete non si traduce automaticamente in riduzione degli eventi cardiovascolari — l'endpoint che più conta per il paziente. Questo non significa che la glicemia sia irrilevante, né che prevenire il diabete sia inutile. Significa che la catena causale su cui si fonda l'intera architettura del pre-diabete appare meno solida di quanto la necessaria semplificazione operativa delle linee guida potrebbe suggerire. Il medico che si interroga su questi presupposti non sta abdicando alla propria responsabilità clinica: sta esercitandola in modo più consapevole. Esercitare il dubbio — in senso cartesiano — rimane una pratica fondamentale anche nella medicina contemporanea.
Riconoscere la natura convenzionale di alcune definizioni non indebolisce la pratica clinica. Al contrario, la rende più precisa, più onesta nei confronti del paziente e più adeguata alla complessità del rischio individuale.

RenatoRossi

Bibliografia

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20(7):1183-1197.

World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: WHO; 2006.

Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. Arch Intern Med. 2004;164(19):2147-2155.

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care. 1999;22(2):233-240.

Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping doctors and patients make sense of health statistics. Psychol Sci Public Interest. 2007;8(2):53-96.

Chatellier G, Zapletal E, Lemaire M, Ménard J, Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. BMJ. 1996;312(7028):426-429.

Greenland S, Morgenstern H. Confounding in health research. Annu Rev Public Health. 2001;22:189-212.

Ioannidis JP. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005;2(8):e124.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-2559.

Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. Overdiagnosed: Making People Sick in the Pursuit of Health. Boston: Beacon Press;2011.

Brownlee S. Overtreated: Why Too Much Medicine Is Making Us Sicker and Poorer. New York: Bloomsbury; 2007.

Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.

Goldberg RB, Orchard TJ, Crandall JP, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of long-term metformin and lifestyle interventions on cardiovascular events in the Diabetes Prevention Program and its Outcome Study. Circulation. 2022;145(23):1632-1641.

Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes

Prevention Study — secondary analysis of the randomized trial. PLoS One. 2009;4(5):e5656.