

## Razionale e frequenza dell'automonitoraggio glicemico nei pazienti diabetici

Grazia Ferrai<sup>1</sup>, Renata Paleari<sup>2</sup> per il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete Mellito

<sup>1</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

<sup>2</sup>Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME), Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Milano

### ABSTRACT

**Rationale and frequency of self-monitoring of blood glucose in diabetic patients.** Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is considered by the current recommendations of the American Diabetes Association (ADA) on glyce-mic control as an integral part of any management strategy directed toward the achievement of near-normoglycemia. If used properly, SMBG gives an effective reflection of immediate plasma glucose concentrations, thus allowing patients to evaluate their individual response to therapy and to guide adjustments in pharmacological and nutritional therapies. SMBG is recommended for all insulin-treated diabetic patients on the basis of major clinical trial results, supporting a positive effect of regular SMBG for improving glycemia and HbA<sub>1c</sub> levels. For most patients with type 1 diabetes, SMBG is recommended three or more times daily, although the frequency can vary in relation to the treat-ment and the instability of glycemia. For patients with type 2 diabetes treated with oral agents or lifestyle modifica-tions, the real efficacy of SMBG for improving glyce-mic control is still a controversial issue. According to the ADA position, SMBG is useful in achieving glyce-mic goals, but no optimal timing and frequency of monitoring is suggested for these patients. Literature evidences are very controversial on the role of SMBG in outcome in patients with type 2 diabetes. However, there is consensus that SMBG can be useful in special circumstances, such as during inter-current illness, in initiating or changing therapy, or in situations with increasing risk with hypoglycemia.

### INTRODUZIONE

Il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico è uno dei principali obiettivi del trattamento dei pazienti diabetici. Importanti studi clinici hanno infatti dimostrato in maniera definitiva il ruolo del controllo glicemico nel definire il rischio di complicanze sia nel diabete di tipo 1 che tipo 2, dimostrando che il mantenimento di livelli glicemici vicini ai valori fisiologici, la cosiddetta "near-normoglycemia", è in grado di ridurre efficacemente lo sviluppo e la progressione delle complicanze croniche tipiche del diabete (1,2). Uno stretto controllo glicemico risulta quindi essenziale per migliorare la prognosi della malattia. I valori di glicemia che attualmente si consiglia di ottenere nei pazienti diabetici sono riportati nella Tabella 1 (3).

Il raggiungimento della "near-normoglycemia" richiede l'attuazione di programmi terapeutici intensivi che comprendono interventi sia di tipo farmacologico che correttivi dello stile di vita (4). In particolare, viene raccomandato che tali programmi, adattati in base alle esigenze dei singoli pazienti, includano i seguenti punti: a) appropriata frequenza di automonitoraggio della glicemia,

b) terapia nutrizionale, c) regolare esercizio fisico, d) schemi "fisiologici" di trattamento insulinico per i diabetici di tipo 1 e per alcuni diabetici di tipo 2, e) trattamenti insulinici meno complessi od utilizzo di ipoglicemizzanti orali nei diabetici di tipo 2, f) prevenzione e trattamento degli episodi di ipoglicemia, g) rivisitazione periodica degli obiettivi terapeutici.

L'automonitoraggio della glicemia (SMBG) viene quindi considerato uno strumento essenziale per migliorare il controllo glicometabolico permettendo la verifica del raggiungimento degli obiettivi glicemici programmati e l'adeguamento della terapia a tale scopo. Un efficace programma di SMBG permette infatti di conoscere le fluttuazioni giornaliere della glicemia, di individuare i punti critici ipoglicemici ed iperglicemici e di valutare come il paziente risponde alla terapia. Sulla base dei risultati della SMBG è quindi possibile portare gli opportuni cambiamenti nella terapia farmacologica e nutrizionale o nello stile di vita in modo da attuare uno schema di terapia personalizzato che tenga conto delle necessità particolari di ogni singolo paziente. Lo SMBG risulta quindi particolarmente utile per i pazienti in trattamento insulinico intensivo o portatori di strumenti per infusione sottocutanea continua di insulina ed anche per i soggetti che sono predisposti ad episodi di chetoacidosi severa o di ipoglicemia asintomatica (5,6).

Le indicazioni e la frequenza dello SMBG possono variare in relazione al tipo di diabete e di terapia ipoglicemizzante prescritta. In particolare, per quanto riguarda le indicazioni, l'American Diabetes Association (ADA) elenca le seguenti situazioni in cui lo SMBG può svolgere un ruolo importante (7): a) raggiungere e mantenere il con-

**Tabella 1**

Obiettivi del controllo glicemico nei pazienti diabetici

Parametri	Valori desiderabili
Glicemia a digiuno	90-130 mg/dL
Glicemia post-prandiale	<180 mg/dL
HbA <sub>1c</sub>	<7,0%

trollo glicemico, b) prevenire e rivelare gli episodi di ipoglicemia asintomatici, c) evitare la comparsa di iperglicemia severa, d) adattare la terapia in risposta a cambiamenti nello stile di vita, e) determinare la necessità di iniziare il trattamento con insulina nel diabete gestazionale.

Nella più recente versione delle linee guida per il trattamento del diabete pubblicate dall'ADA (8) sono fornite alcune raccomandazioni riguardo lo SMBG che sono riportate nella Tabella 2. Secondo l'attuale posizione dell'ADA, lo SMBG è considerato un vero e proprio strumento terapeutico che con il trattamento farmacologico, la dieta e l'attività fisica favorisce il raggiungimento degli obiettivi glicemici. Lo SMBG viene raccomandato per tutti i pazienti con diabete in trattamento insulinico e viene considerato utile anche per i diabetici di tipo 2, indipendentemente dalla terapia da essi seguita e per i soggetti che manifestano picchi iperglicemici post-prandiali. Poiché l'accuratezza dei risultati dello SMBG dipende oltre che dalle caratteristiche analitiche dello strumento anche dall'abilità dell'operatore (5,9), è necessario un addestramento del paziente riguardo le operazioni connesse con la misura della glicemia. Tale addestramento da parte dell'equipe specialistica di cura, è presupposto indispensabile per far sì che il paziente possa essere in grado di passare dall'automonitoraggio della glicemia all'autogestione della terapia.

## RAZIONALE PER L'AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO

La concentrazione di glucosio nel sangue è in stretto rapporto con l'introduzione degli alimenti. In riferimento all'assunzione del cibo, Monnier et al. (10) distinguono tre distinti momenti metabolici: il periodo post-prandiale, il periodo post-assorbimento e il periodo di digiuno. Il periodo post-prandiale corrisponde al periodo di 4 ore che segue, dal suo inizio, l'ingestione di cibo. Durante questo periodo, i carboidrati introdotti con la dieta vengono progressivamente idrolizzati ed assorbiti determinando un rapido aumento della concentrazione di glucosio nel sangue che si riporta poi gradualmente a concentrazioni basali entro le ore successive. Al periodo post-prandiale segue un periodo di 6 ore che corrisponde al periodo post-assorbimento durante il quale la concentrazione del glucosio nel sangue si mantiene a livelli basali grazie alla produzione epatica di glucosio che deriva prevalentemente dal catabolismo del glicogeno (glicogeno-

lisi) immagazzinato durante il precedente periodo post-prandiale. Lo stato di digiuno vero e proprio incomincia solo alla fine del periodo post-assorbimento, approssimativamente 10 ore dopo l'inizio dell'introduzione dell'ultimo pasto. Durante lo stato di digiuno, nei soggetti non diabetici, il livello di glucosio nel sangue è mantenuto entro l'intervallo fisiologico per azione sia della glicogenolisi che della gluconeogenesi a cui è dovuta la produzione di glucosio nelle situazioni di digiuno prolungato.

Nella Figura 1 sono schematizzati i periodi della giornata in relazione all'introduzione di cibo, per soggetti non diabetici che assumono tre pasti al giorno a orari relativamente fissi (colazione alle 8:00, pranzo alle 12:00 e cena alle 19:00). Considerando la sovrapposizione tra i periodi post-prandiali e post-assorbimento, la durata cumulativa del periodo post-prandiale è di circa 12 ore (dalle 8:00 alle 16 e dalle 19:00 alle 23:00), mentre il periodo di post-assorbimento ricopre 2 intervalli, dalle 16:00 alle 19:00 e dalle 23:00 alle 5:00. Il periodo di digiuno è limitato ad un intervallo di 3 ore alla fine della notte. Questi tre periodi metabolici sono presenti anche nei pazienti diabetici, nei quali, tuttavia, la concentrazione di glucosio post-prandiale aumenta usualmente di più e più a lungo ed ha generalmente più grande variabilità che nei soggetti non diabetici. Il profilo ideale per valutare le variazioni della glicemia nella giornata dovrebbe includere almeno un punto di monitoraggio in corrispondenza di ciascuno di questi 3 periodi metabolici (10).

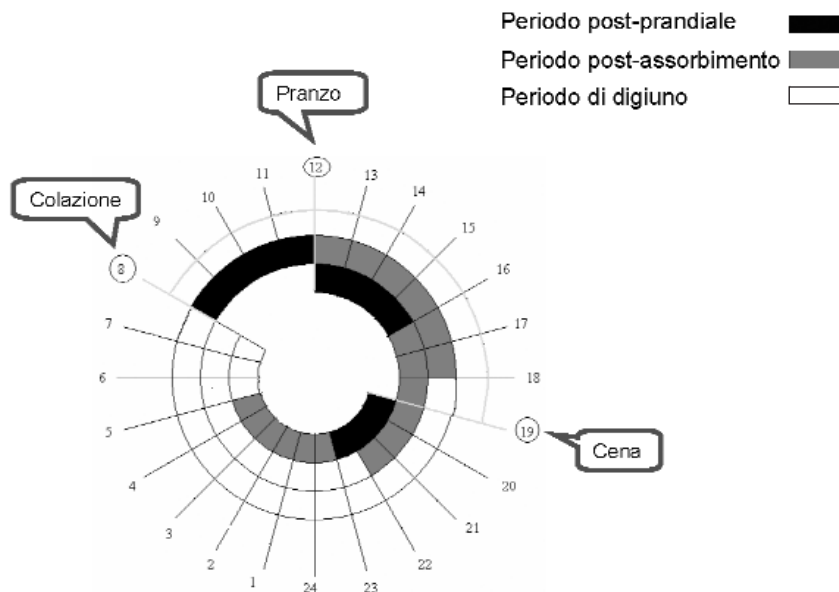
## FREQUENZA ED ORARI A CUI EFFETTUARE L'AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO

Lo SMBG è raccomandato per tutti i pazienti diabetici in terapia insulinica. In questi pazienti, l'efficacia dello SMBG per il raggiungimento e mantenimento degli obiettivi terapeutici è stata chiaramente dimostrata da importanti studi clinici nei quali la maggiore frequenza dell'automonitoraggio era associata ad un migliore controllo glicometabolico, come dimostrato dalla diminuzione dei valori di HbA<sub>1c</sub> (1, 11-13). La frequenza e l'orario a cui effettuare lo SMBG può variare in rapporto agli obiettivi del singolo paziente, ma per la maggior parte dei soggetti con diabete di tipo 1 stabile, l'ADA raccomanda almeno 3 determinazioni della glicemia al giorno (6, 8). Il numero dei controlli deve essere aumentato in particolari condizioni, come ad esempio durante la messa a punto o la modifica della terapia, in condizione di squilibrio gli-

**Tabella 2**

*Raccomandazioni per l'automonitoraggio della glicemia (SMBG) (da rif. 7)*

- Nei pazienti trattati con insulina lo SMBG è parte integrante della strategia terapeutica.
- Per i pazienti che seguono terapie che prevedono iniezioni multiple di insulina al giorno, lo SMBG deve essere effettuato 3 o più volte al giorno.
- Per pazienti sottoposti ad un numero inferiore di iniezioni di insulina o trattati con farmaci orali o solamente con terapia nutrizionale, lo SMBG è utile per raggiungere gli obiettivi glicemici assegnati.
- Lo SMBG può essere utile per mantenere determinate concentrazioni post-prandiali di glicemia.
- E' necessario istruire i pazienti all'autocontrollo della glicemia e valutare periodicamente la tecnica utilizzata dal paziente e la sua capacità di aggiustare la terapia sulla base dei dati rilevati.



**Figura 1**

*Suddivisione dell'arco della giornata in periodi metabolici in relazione all'assunzione del cibo: periodo post-prandiale (durata di 4 ore dall'assunzione del pasto), post-assorbimento (durata di 6 ore dopo il periodo post-prandiale), digiuno.*

cemico, in caso di malattie concomitanti o in gravidanza. È da notare che non vengono fornite indicazioni riguardo gli orari a cui effettuare le determinazioni.

Nello studio "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) ai pazienti con diabete di tipo 1 trattati con terapia intensiva veniva richiesto un SMBG a 4-5 punti che prevedeva la misura della glicemia prima di ogni pasto e all'ora di coricarsi. Una volta alla settimana era prevista una misura alle 3:00 del mattino e occasionalmente veniva consigliato un controllo post-prandiale (14). I risultati ottenuti in questo studio (riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> di circa il 2%) hanno fatto ritenere tale programma di SMBG a 4-5 punti come il miglior compromesso tra benefici e disagi per i pazienti. Un lavoro dettagliato sulla frequenza e gli orari a cui effettuare il SMBG è stato condotto da Monnier et al. (10), che hanno ritenuto criticabile il precedente programma di SMBG in quanto non include nessun punto che fornisca una stima della glicemia post-prandiale che è attualmente ritenuta meglio correlata alla HbA<sub>1c</sub> che non la glicemia misurata in altri momenti della giornata (15, 16). D'altra parte, il monitoraggio dei 3 periodi post-prandiali porterebbe a 8 il numero di determinazioni giornaliere della glicemia rendendo il programma di SMBG poco praticabile a lungo termine per l'elevato disagio causato ai pazienti e per gli elevati costi. Questo tipo di SMBG a 8 punti viene quindi considerato il massimo in termini di frequenza, da raccomandare quando viene iniziata una nuova terapia con insulina o, più in generale, in caso di scarso controllo glicemico. Nella Figura 2 sono riportati gli schemi di SMBG in relazione al controllo glicemico raccomandati da Monnier (10).

## EFFICACIA DELL'AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO NEL DIABETE DI TIPO 2

Per i pazienti diabetici di tipo 2 trattati con ipoglicemizzanti orali e soprattutto per i soggetti in sola terapia nutrizionale, l'utilità dello SMBG nel migliorare il controllo glicemico non è ancora stata adeguatamente dimostrata. Il ruolo dello SMBG in questi pazienti è attualmente molto controverso come dimostrato dai dati di letteratura non sempre concordanti (17, 18). Degli 11 studi pubblicati tra il 1976 e il 1996 che sono stati presi in esame da Faas et al. (19) al fine di valutare l'efficacia dello SMBG nei diabetici di tipo 2, solamente uno riportava un effetto positivo dello SMBG sul controllo glicemico. Una meta-analisi condotta sui risultati ottenuti da 4 studi che confrontavano l'effetto del monitoraggio della glicemia con l'assenza di monitoraggio ha mostrato che il controllo glicemico tra i due gruppi di trattamento, valutato in termini di riduzione dei valori di HbA<sub>1c</sub>, non era differente (20). Nessuna evidente correlazione tra frequenza dello SMBG e miglioramento della HbA<sub>1c</sub> è stata inoltre riscontrata da Harris nel "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) (21). Simili conclusioni sono state raggiunte da numerosi altri Autori, tra cui Franciosi et al. che segnalavano tra l'altro che l'esecuzione dello SMBG con la frequenza di almeno un esame al giorno era significativamente correlata a più elevati livelli di stress, preoccupazione e sintomi depressivi nei pazienti (22-24).

Studi effettuati più recentemente sono, tuttavia, più positivi a questo riguardo. Sarol et al. (25) hanno valutato 8 studi randomizzati per un totale di circa 1300 sog-

**Diabete di tipo 1**

Ore	8	10	12	14	17	19	21	23	02	Controllo glicemico
□	■	▨	■			■	■	▨	■	Scarso
□		▨				■		▨	■	Buono

**Diabete di tipo 2**

Ore	8	10	12	14	17	19	21	23	02	Controllo glicemico
□	■				■					Scarso
					■					Buono

□ Esame a digiuno

■ Esame durante il periodo post-prandiale (2 ore dopo il pasto)

▨ Esame durante il tardo periodo post-prandiale (4 ore dopo il pasto)

■ Esame durante il periodo post-assorbimento

**Figura 2**

Programmi di controllo glicemico in soggetti diabetici in relazione al grado di controllo glicemico (da rif. 10).

getti diabetici di tipo 2, concludendo che i trattamenti che includevano lo SMBG come parte della strategia terapeutica comportavano un'ulteriore riduzione della HbA<sub>1c</sub> di 0,39 % rispetto ai trattamenti dove lo SMBG non era previsto. Una simile riduzione della HbA<sub>1c</sub> (0,4%) è stata riportata da Karter et al. (11) in uno studio osservazionale di ampie dimensioni, sia per casistica che per numero di soggetti, nel quale lo SMBG veniva raccomandato con una frequenza di almeno una volta al giorno. In una rassegna della letteratura sono stati individuati 6 studi randomizzati (18), tra cui lo studio ASIA ("Auto-Surveillance Intervention Active") (26), che provavano un effetto positivo dello SMBG sul controllo glicemico con una diminuzione di HbA<sub>1c</sub> di 0,39%. Tale diminuzione è ritenuta clinicamente rilevante, essendo associata ad una riduzione di circa il 14% delle complicanze microvascolari (27). Recentemente, è stato pubblicato uno studio retrospettivo che ha arruolato 3269 pazienti a partire dalla diagnosi di diabete (tra il 1995 ed il 1999 fino al 2003) e valutato la morbilità correlata alla malattia. I risultati dello studio hanno evidenziato che l'automonitoraggio è associato ad una significativa riduzione della morbilità e della mortalità (28). È noto, inoltre, che l'iperglicemia post-prandiale concorre allo sviluppo delle complicanze vascolari, perciò lo SMBG da una a due ore dopo il pasto acquista una notevole importanza nel paziente diabetico (29, 30).

Nell'ultima versione delle sue linee guida (8), l'ADA ritiene utile lo SMBG per il raggiungimento degli obiettivi glicemici assegnati per tutti i diabetici di tipo 2, qualunque sia la terapia da essi seguita, ma non raccomanda una specifica frequenza a cui effettuare le misure. In questo contesto la Società Italiana di Diabetologia e l'Associazione Medici Diabetologi suggeriscono che (31):

- in pazienti in terapia insulinica intensiva di regola devono essere eseguiti 4 controlli al giorno in condi-

zioni ordinarie, ma è necessario un numero superiore di controlli in condizioni di scompenso glicemico o di malattie intercorrenti sino alla risoluzione dell'evento;

- in pazienti in terapia insulinica non intensiva è consigliato un numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni più 20% in condizioni ordinarie, ma è necessario un numero superiore di controlli in condizioni di scompenso glicemico o di malattie intercorrenti, sino alla risoluzione dell'evento;
- in pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali con secretagoghi è consigliato un numero di controlli pari ad un profilo settimanale su 4 punti in condizioni ordinarie, sino a 2 controlli al giorno in presenza di rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronopatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) ed, ugualmente, è necessario un numero superiore in condizioni di scompenso glicemico o di malattie intercorrenti sino alla risoluzione dell'evento;
- in pazienti in terapia dietetica o con farmaci insulino-sensibilizzanti, l'efficacia dello SMBG non è stata ancora dimostrata.

**RINGRAZIAMENTI**

Si ringrazia la Prof.ssa Annunziata Lapolla (Università degli Studi di Padova) per i preziosi consigli e per la revisione del manoscritto.

**BIBLIOGRAFIA**

- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.

- N Engl J Med 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
  3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1):S4-41.
  4. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2001;24(suppl 1):S33-43.
  5. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
  6. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S91-3.
  7. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994;17:81-6.
  8. American Diabetes Association. Standards of the medical care in diabetes-2006 (Position statement). *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):S4-42.
  9. Skeie S, Thue G, Nerhus K, et al. Instruments for self-monitoring of blood glucose: comparison of testing quality achieved by patients and a technician. *Clin Chem* 2002;48:994-1003.
  10. Monnier L, Colette C, Lapinski H, et al. Self-monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple. *Diabetes Metab* 2004;30:113-9.
  11. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
  12. Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, et al. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control: observation study with diabetes database. *Br Med J* 1999;319:83-6.
  13. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1759-63.
  14. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 1996;38:530-45.
  15. Landgraf R. The relationship of postprandial glucose to HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(suppl 2):S9-12.
  16. Monnier L, Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose to haemoglobin A1c. *Endocr Pract* 2006;12(suppl 1):42-6.
  17. Saudek CD, Deer RI, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and HbA<sub>1c</sub>. *JAMA* 2006;295:1688-97.
  18. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7.
  19. Faas A, Schillevis FG, Van Eijk JT. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997;20:1482-6.
  20. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, et al. Self-monitoring in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000;17:755-61.
  21. Harris MI. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:979-82.
  22. Franciosi M, Pellegrini F, De Bernardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001;24:1870-7.
  23. Kennedy L. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:977-8.
  24. Gallichan M. Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice. *Br Med J* 1997;314:964-7.
  25. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005;21:173-84.
  26. Guerci B, Drouin P, Grange V, et al. ASIA Group. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: The Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) Study. *Diabetes Metab* 2003;29:587-94.
  27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:405-12.
  28. Martin S, Schneider B, Heinemann I, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006;49:271-8.
  29. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:846-54.
  30. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
  31. Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia. Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia, 2003. [www.siditalia.it/Pubblicazioni/autocontrollo.pdf](http://www.siditalia.it/Pubblicazioni/autocontrollo.pdf)