

Stili di vita ed inquinanti ambientali come fattore di rischio per la fertilità

Sala Imbarcadero, Castello Estense

Ferrara, 25 maggio 2018

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

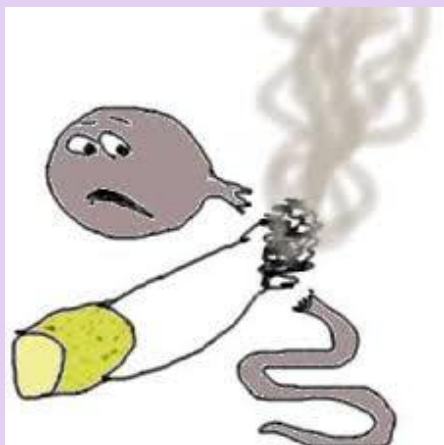


Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Infertilità maschile e femminile: fattori che possono incidere sulla fertilità



Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Infertilità maschile e femminile: fattori che possono incidere sull'infertilità

Fumo di sigaretta:

- Nel 13% dei casi, l'infertilità può essere collegata agli effetti dei composti chimici presenti nelle sigarette
- nelle donne fumatrici, il rischio di infertilità è 1,6 volte aumentato
- interferisce con quantità e qualità degli spermatozoi
- aumenta il rischio di aborti e gravidanze extrauterine
- anticipa la comparsa della menopausa

Alcol:

l'abuso può causare:

- ipogonadismo
- diminuzione degli ormoni sessuali
- riduzione del numero e della quantità di spermatozoi
- diminuzione dei livelli di ormoni sessuali
- irregolarità o scomparsa del ciclo mestruale

Disturbi del comportamento alimentare:

obesità o eccessiva magrezza rappresentano il 12% delle cause di infertilità

Fattori ambientali come materie plastiche, pesticidi e sostanze inquinanti

Tumori:

Il cancro e le terapie oncologiche possono compromettere la fertilità,

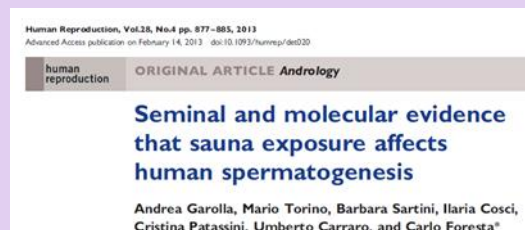
- Trattamenti antitumorali diffusi come la radioterapia esterna determinano un alto rischio di amenorrea (assenza di mestruazioni)
- Il 25% dei pazienti trattati con chemioterapia soffre di azoospermia

MST: possono determinare

- Sterilità
- Gravidanze extrauterine
- Aborti pretermine

Caldo

FONTI: Dati Ministero della Salute- Piano nazionale per la Fertilità



Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



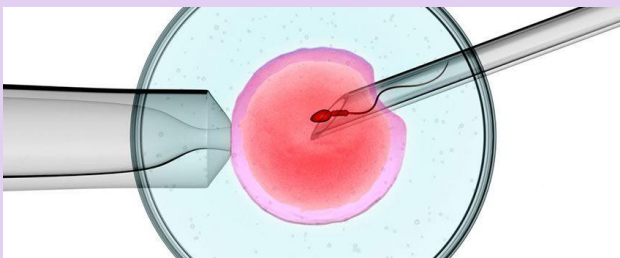
Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

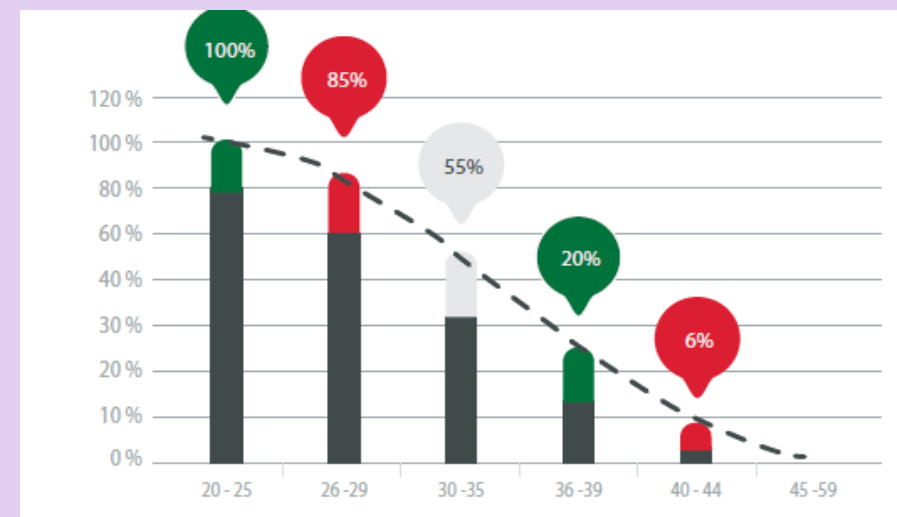
- La Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), omologa ed eterologa,

è stata inserita nell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) garantiti dal SSN



=> può facilitare e risolvere
alcuni fattori di sterilità
MA

non può arrestare la
diminuzione della
quantità e qualità degli
ovociti legata all'età



FONTI: Dati Ministero della Salute- Piano nazionale per la Fertilità

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Infertilità maschile e **femminile**: la Procreazione Medicalmente Assistita

- 1 coppia su 4 che intraprende il percorso di PMA ottiene una gravidanza
- Le probabilità di successo variano in funzione dell'**età della donna**:
 - 35% se la donna ha un'età <34aa;
 - 27% se l'età è compresa tra i 35 ed i 39;



- 15% se tra i 40 e i 42;
- 6% se l'età della donna è ≥ 43



FONTE: Dati Ministero della Salute

Piano nazionale per la Fertilità

Dott. ssa Roberta Capucci



L'età fertile femminile

I determinanti biologici del declino della fertilità femminile associato all'invecchiamento possono essere individuati in una serie di fattori:

- Mancato rinnovo del pool di ovociti durante la vita
- Diminuzione progressiva del numero dei follicoli e conseguentemente degli ovociti
- Diminuzione progressiva della qualità degli ovociti, soprattutto dal punto di vista genetico.

Il numero degli ovociti diminuisce negli anni secondo una dinamica esponenziale prevedibile.

La qualità ovocitaria correla prevalentemente con l'età della paziente e influenza la fecondità per tutti gli aspetti disfunzionali dell'ovocita correlati con l'invecchiamento, a partire da quelli genetici.

Altri aspetti della qualità ovocitaria che possono peggiorare con l'età sono: maturazione ovocitaria, formazione del fuso, utilizzo dei nutrienti.

Relazione tra patrimonio follicolare e fertilità



Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara

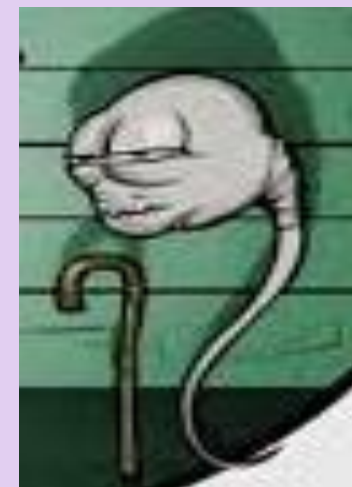


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Infertilità nell'uomo: ETA'

L'età paterna determina:

- Maggior tempo per ottenere una gravidanza
- Diminuzione della motilità e della morfologia degli spermatozoi
- Alterazioni cromosomiche strutturali e numeriche
- Aumento alterazioni autosomiche dominanti in uomini con età >40aa
- Il 25% degli uomini infertili hanno elevati livelli di ROS nel liquido seminale ed è risaputo che la spermatogenesi è molto sensibile allo stress ossidativo



Fonte dati: G. Beretta -terapie antiossidanti, alimentazione, stile di vita e benessere riproduttivo

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Infertilità maschile

Per alcuni aspetti l'infertilità maschile presenta alcune caratteristiche peculiari, proprie della genesi e dello sviluppo dell'apparato riproduttivo maschile che lo rendono suscettibile all'azione di:

- inquinanti ambientali
- Inquinanti derivanti da scorretti stili di vita quali il tabagismo e l'alcolismo.
- il fumo ha effetti nocivi sulla salute riproduttiva maschile agendo a diversi livelli, dalla riduzione del potenziale di fertilità alla induzione e trasmissione di alterazioni ereditarie
- Lo sviluppo del gamete maschile

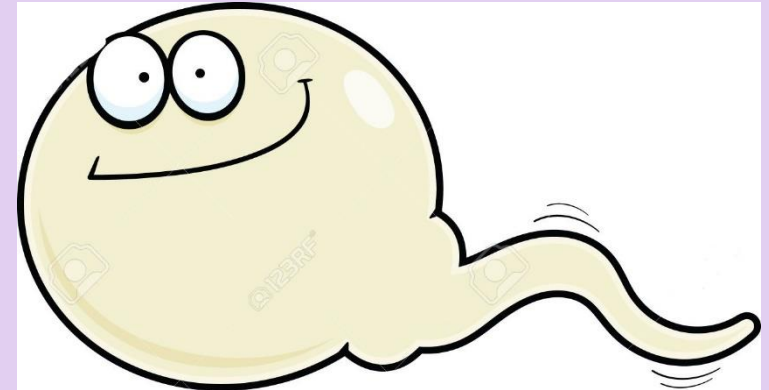
Dott. ssa Roberta Capucci



Stile di vita e fertilità nell'uomo: OBESITA'

Tra le condizioni è necessario considerare l'obesità. In letteratura sono presenti diverse evidenze che mostrano come i soggetti obesi abbiano un rischio raddoppiato di essere infertili e dati che mostrano un'associazione tra densità spermatica e BMI.

- Una metanalisi di 13077 uomini ha mostrato come **obesità e sovrappeso** siano associati ad un aumento e prevalenza di **azoospermia e oligospermia**.
- In un'ampia review del 2015 è stato riportato che la probabilità di infertilità aumenta del 10% per ogni incremento ponderale di 10kg.
- Si ritiene inoltre che l'**impatto** dell'obesità sia di tipo **multifattoriale**, per **implicazioni genetiche, endocrine e fattori ambientali**; traducendosi in una minore motilità degli spermatozoi, peggiore morfologia spermatica e maggior presenza di frammentazione del DNA.



Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Stile di vita e fertilità nell'uomo: ALTE TEMPERATURE

Tra i fattori ambientali che influiscono sulla fertilità, la temperatura ricopre un ruolo molto importante. In condizioni fisiologiche, i testicoli presentano una temperatura inferiore di circa 2°C rispetto al resto del corpo, ed è stato dimostrato che una delle cause delle alterazioni della spermatogenesi in presenza di criptorchidismo, obesità e varicocele è la temperatura.

In uno studio per misurare la t scrotale in soggetti obesi attraverso la temperatura con un termochip, registrando la temperatura ogni 20 minuti per 24 ore è stato osservato un aumento di temperatura scrotale costante rispetto al controllo. Nello studio sull'utilizzo della sauna finlandese è stato osservato che l'esposizione a temperature alte induceva un danno significativo (seppur reversibile) alla spermatogenesi; determinando alterazione dei parametri seminali, delle funzioni mitocondriali e della struttura del DNA spermatico.



Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Infertilità femminile e stili di vita

L'età sempre più avanzata alla quale le donne iniziano a desiderare una gravidanza ha progressivamente aumentato la finestra temporale nella quale numerosi fattori legati allo stile di vita possono esercitare la propria influenza sull'apparato riproduttivo, sui gameti e sullo stato di salute in generale.

BMI: Il peso corporeo in età adolescenziale, al momento in cui l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi raggiunge la maturità funzionale è cruciale; studi epidemiologici hanno dimostrato che essere sottopeso ($BMI < 18,5$) comporta un prolungamento del 25% nel tempo di ricerca della gravidanza rispetto a coetanee normopeso.

Una moderata e controllata attività fisica è associata ad un lieve aumento della fertilità. Sovrappeso ed obesità sono correlati ad una riduzione della fertilità spontanea e anche ad un minore successo dei trattamenti di PMA. L'obesità è associata ad iperinsulinemia, alterazione delle citochine (determinanti uno stato di infiammazione cronica) e le conseguenze di questo si riflettono sia sul numero di ovulazioni (in particolare associazione con PCOS) sulla qualità degli ovociti e sulla recettività dell'endometrio.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

«Un Interferente Endocrino è una sostanza esogena, o una miscela **che altera la funzionalità del sistema endocrino,** causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie»

European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Gli **interferenti endocrini**:

Sono sostanze potenzialmente in grado di alterare la funzionalità del sistema endocrino causando in tal modo effetti avversi anche sulla salute riproduttiva.

Possono essere disperse nell'ambiente o mediante inquinamento atmosferico

- possono agire a diversi livelli:
- simulando l'azione degli ormoni prodotti dal sistema endocrino e inducendo quindi reazioni biochimiche anomale;
- bloccando i recettori delle cellule che riconoscono gli ormoni (recettori ormonali) e impedendo la normale azione degli ormoni prodotti dal sistema endocrino;
- interferendo sulla sintesi, sul trasporto, sul metabolismo e sull'escrezione degli ormoni naturali, alterandone così la concentrazione.

Fonte dati: Ministero dell'ambiente, del territorio e del mare

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Nell'ottobre 2012 il Ministero dell'Ambiente e per la Tutela del Territorio e del Mare, con la consulenza scientifica dell'ISS, ha prodotto e diffuso l'opuscolo

«*Conosci, riduci, previeni gli interferenti endocrini. Un decalogo per il cittadino*»

con l'obiettivo di informare il cittadino su comportamenti da adottare in merito alla possibile esposizione a taluni interferenti endocrini largamente presenti in oggetti di uso quotidiano.



Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Interferenti endocrini ed infertilità

Il sistema riproduttivo è il bersaglio principale della maggior parte degli interferenti endocrini (IE); un sostanzioso numero di studi mettono in relazione elevati livelli di esposizione a IE persistenti (ad es., PCB, diossine, pesticidi organoclorurati) ed aumentato rischio di infertilità maschile.

Tuttavia, studi più recenti puntano l'attenzione verso composti meno persistenti, ma tuttora largamente utilizzati nelle filiere produttive di alimenti e prodotti di consumo. Si tratta, quindi, non di un problema di bioaccumulo, ma di un'esposizione costante, ripetuta e prolungata.



A. Mantovani, S. Tait, Infertilità maschile e fattori di rischio prevenibili: dati recenti sugli interferenti endocrini

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Infertilità nell'uomo: ROS e danni al DNA spermatico

Uno stadio estremamente sensibile al danno genomico è costituito dalla lunga fase di maturazione postmeiotica.

Durante questa fase infatti, l'eventuale presenza di elevati livelli di specie chimiche reattive dell'ossigeno (ROS) di natura endogena ed esogena ed il processo di sostituzione delle proteine nucleari, che implica l'introduzione di rotture della doppia elica di DNA, concorrono a favorire la formazione di rotture nella molecola di DNA.

A causa della progressiva perdita delle funzioni enzimatiche di riparazione del DNA, queste rotture non possono essere riparate efficacemente, pertanto le lesioni indotte in queste ultime fasi della spermatogenesi possono persistere fino alla fecondazione causando alterazioni genetiche nello zigote.

Le aberrazioni cromosomiche strutturali e le mutazioni geniche sembrano avere una prevalente origine paterna.

Dott. ssa Roberta Capucci



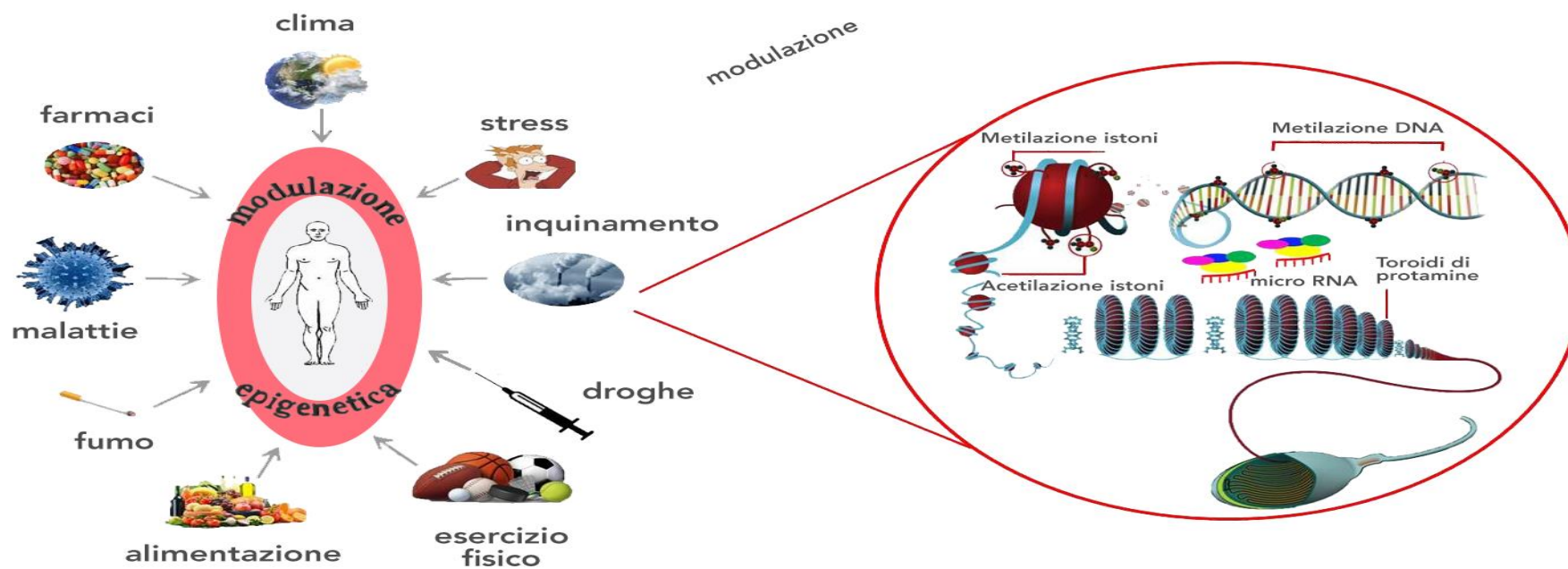
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara



Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Interferenti endocrini ed infertilità maschile

Alcuni esempi recenti di studi di monitoraggio biologico:
alti livelli urinari di **bisfenolo A** (BPA), additivo delle plastiche in policarbonato e considerato un **IE ad azione simil-estrogenica**, sono associati a significativi **effetti avversi sulla qualità del seme maschile**. L'effetto principalmente osservato, in uno studio effettuato su pazienti in cura per infertilità, era sulla **concentrazione** del liquido seminale. Ad ogni modo, nella popolazione generale non è stata riscontrata una netta correlazione fra livelli di BPA ed effetti avversi sul DNA spermatico



A. Mantovani, S. Tait, Infertilità maschile e fattori di rischio prevenibili: dati recenti sugli interferenti endocrini.

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Interferenti endocrini ed infertilità maschile

Nello stesso gruppo di pazienti di infertili, sono stati indagati anche gli effetti dell'esposizione a **parabeni**: si tratta di conservanti utilizzati nei cosmetici, farmaci, alimenti e bevande, e per alcuni dei quali è **sospettata un'azione estrogenica**. Benché i livelli urinari di parabeni mostrino un'esposizione diffusa, non è stata riscontrata alcuna associazione con la qualità dello sperma. Per contro, il **butilparaben** è risultato positivamente associato con il **danno al DNA spermatico**, con un ulteriore **possibile effetto additivo** con i livelli di BPA.



A. Mantovani, S. Tait, Infertilità maschile e fattori di rischio prevenibili: dati recenti sugli interferenti endocrini

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara



Interferenti endocrini ed infertilità maschile

Va sottolineato che gli studi indicati sono stati effettuati su soggetti adulti per verificare la possibile associazione di effetti sulla fertilità con esposizioni in atto in maschi adulti. Per contro, la gran parte delle evidenze sperimentali indica che **l'esposizione dell'organismo in via di sviluppo (vita intrauterina o prima infanzia) può avere effetti più marcati e persistenti.**

A. Mantovani, S. Tait, Infertilità maschile e fattori di rischio prevenibili: dati recenti sugli interferenti endocrini

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Interferenti endocrini: esposizione in utero ai POPs

I risultati dei principali studi indicano che la barriera placentare riduce solo parzialmente il trasporto al feto dei POPs esaminati. Alcuni componenti e/o metaboliti possono essere più concentrati nel compartimento fetale per il rallentato metabolismo e/o per la presenza di attività metabolica nel tessuto placentare (HCB, PCBs, PBDE).

I POPs sono presenti nel meconio, nel liquido amniotico e nel sangue del cordone ombelicale



*Effect of in vitro 118, 138, 153, and 180 PCB congeners,
p,p-DDE and MIX exposure on the PHA- induced proliferative response of normal
human PBMC.*

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Interferenti endocrini: esposizione in utero ai POPs

Il **liquido amniotico** prelevato durante amniocentesi rappresenta il campione biologico ottimale per quantificare l'esposizione in utero agli inquinanti persistenti.

Esiste una **correlazione lineare** tra livelli dei **POPs** (PCBs, pesticidi organoclorurati, PCDFS, diossine) nel **sangue materno e in quello del cordone**.



Octavio P.Luzardo et al. 2009

Abballe A, et al 2008 , Murphy V, et al 2006

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Interferenti endocrini: poliabortività e POPs

In uno studio caso-controllo non è stata riscontrata **nessuna associazione significativa** tra livelli di PCB, esaclorobenzene e DDE e aborto ricorrente.



Sugiura-Ogasawara et al AJRI 2003

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

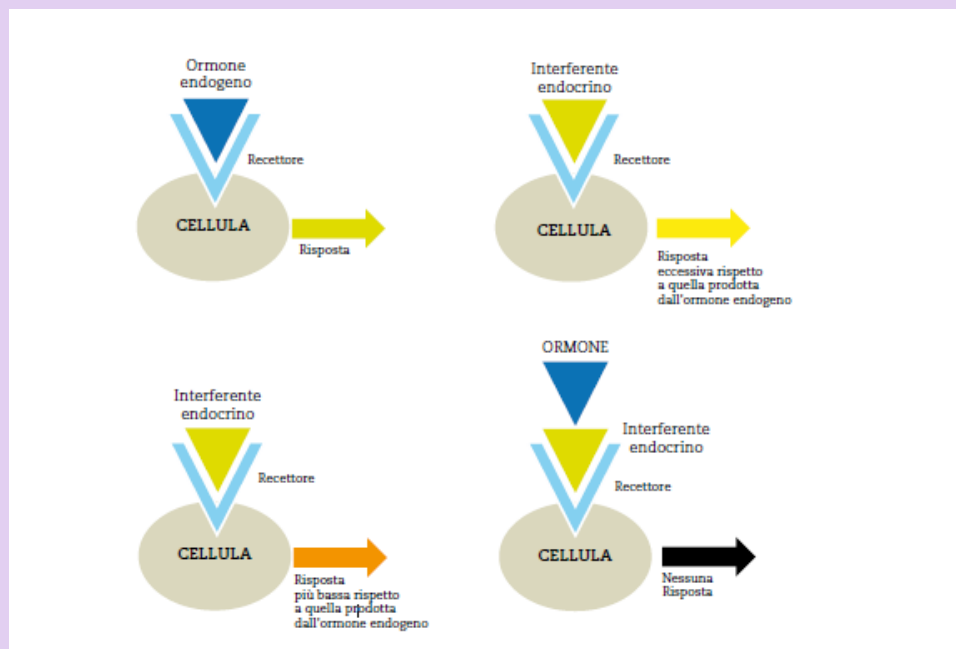


Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Come agisce un'interferente endocrino?



La comunità internazionale sta affrontando il problema e l'Unione Europea, in particolare, attraverso il regolamento REACH, ha promosso un programma di regolamentazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche presenti sul mercato, anche allo scopo di sostituire quelle maggiormente preoccupanti, come gli IE.

REACH.GOV.IT
Prodotti Chimici: informiamo i cittadini

Governo italiano

Martedì 22 Maggio 2018

Home Reach in sintesi Chi Siamo Commissione Europea ECHA Contatti Glossario

Informazione
per il Cittadino
per l'Impresa
per le Amministrazioni Pubbliche
Strumenti di Comunicazione
Help Desk

Il portale "REACH - Prodotti Chimici: informiamo i cittadini", nasce dall'esigenza di coordinare e rendere accessibili al pubblico, le informazioni sulle attività del Comitato tecnico di Coordinamento per l'attuazione del **Regolamento (CE) n. 1907/2006** concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (regolamento REACH) composto da Ministero della Salute, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Economia e Finanze, Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento Politiche Europee, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale - ISPRA, Istituto Superiore di Sanità -ISS e rappresentanti della Conferenza Stato-Regioni.

Il portale è quindi lo strumento attraverso il quale il Comitato tecnico di Coordinamento fornisce un'informazione puntuale, omogenea e dettagliata in materia di sostanze chimiche costituendo un'esperienza di coordinamento unica a livello europeo.

Il Comitato Tecnico di Coordinamento
Gruppi di lavoro

Attività ECHA
Guide
Strumenti di Informazione

Conosci, riduci, previeni gli interferenti endocrini.

Un decalogo per il cittadino.

Ministro dell'ambiente e della tutela del territorio e del mare

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

POPs: inquinanti organici persistenti

PCB: policlorobifenili

PFOS/PFOA/PFC: perfluorati

PBDE: eteri bifenili polibromurati

DEHP: ftalati

Dott. ssa Roberta Capucci



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Grazie per l'attenzione

Dott. ssa Roberta Capucci