

Hüper-IgE-sündroom – primaarse immuunpuudulikkuse haruldane vorm

Kärt Simre¹, Tiia Voor^{1, 2}, Silvi Plado³, Krista Ress⁴, Kai Kisand⁵

Hüperimmunoglobuliin-E-sündroom (HIES) on primaarse immuunpuudulikkuse haruldane vorm, millele on iseloomulik klassikaline sümptomitriaad: nahalööve, korduv raske pneumoonia ning seerumi üld-IgE-sisalduse suurenemine. Nelja-aastasel tüdrukul, kes põdes raskeid hingamisteede infektsioone, kandidoosi ja kelle vereseerumi üld-IgE-sisaldus oli suurenenud, diagnoositi HIES, kuigi tal tüüpilist löövet ei olnud. Tegemist on Eestis esimest korda geneetiliselt kinnitatud hüperimmunoglobuliin-E-sündroomiga.

Hüperimmunoglobuliin-E-sündroom (HIES) on üks paljudest primaarse immuunpuudulikkuse vormidest, mida esimest korda kirjeldati 1966. aastal kahel punapäisel tüdrukul. Neil esines sümptomitriaad: ekseem, korduvad sinopulmonaarsed infektsioonid ning stafülokoki põhjustatud nn külmad nahaabstsessid. Abstsessid nimetati külmadeks seetõttu, et tüüpilisi põletikusümptomeid ei olnud. Algul nimetati haigus Piibli tegelase Iiobi (ingl Job) järgi Jobi sündroomiks, sest Iiobi raamatus laseb saatan katta kogu Iiobi keha paistetega (1). Buckley koos kaastöötajatega kirjeldas 1972. aastal samalaadset Buckley sündroomi, mille puhul patsiendil olid peale paistete iseloomulikud jämedad näojooned ja tema vereseerumi immuunglobuliin (Ig) E sisaldus oli suurenenud (2). Hiljem leiti, et Jobi ja Buckley sündroom on üks ja sama haigus, mis nimetati hüper-IgE-sündroomiks (3).

Tegemist on haruldase haigusega, mille esinemissageduseks peetakse 1 juhtu 1 miljoni inimese kohta (4). On kirjeldatud nii autosoom-dominantset (AD-HIES) kui ka autosoom-retsessiivset (AR-HIES) vormi. Oluliselt rohkem on kirjeldatud AD-HIESi, mille puhul esineb peamiselt STAT3-geeni (*signal transducer and activator of transcription 3*) mutatsioon (5, 6). STAT3 on signaaliülekandevalk, mis osaleb mitme tsütokiini sekretsioonis ja signaali ülekandes, kusjuures mõjutatud on nii põletiku tekkes osalevad (nt interelukiin 6 (IL-6)) kui ka põletikuvastased tsütokiinid (nt IL-10) (4). Grimbacher leidis, et tegemist on mitut elundisüsteemi haarava haigusega, mille

sagedasemad sümptomid on mõõdukas kuni raske ekseem, abstsessid, respiratoorsed infektsioonid, mukokutaanne kandidoos, seerumi IgE sisaldus üle 2000 IU/ml ja eosinofiilia (7). Haigetel on iseloomulikud näojooned: väljavõlvuv otsmik ja lõug, lai silmade vahe ning kõrge suulagi (7). AD-HIESi diagnoosimiseks töötasid Grimbacher ja kaastöötajad välja punktisüsteemi (vt tabel 1). Üle 40 punkti saamise korral on AD-HIESi diagnoos väga tõenäoline, samas vähem kui 20 punkti korral on haiguse tõenäosus väike (7).

AD-HIESi ravi seisneb peamiselt infektsioonide agressiivses ravis ning korralikus nahahoolduses. Haiguse korral ei pruugi infektsiooni tüüpilised põletikutunnused olla vastavuses selle raskusega, seega on väga olulised põhjalik anamnees ja läbi vaatatus ning asjakohane piltdiagnostika (4).

Haiguse autosoom-retsessiivse vormi puhul on kirjeldatud enamasti DOCK8-geeni (*dedicator of cytokinesis 8*) mutatsioone (8). DOCK8 kuulub 11-liikmelisse valguperekonda DOCK180. Need valgud on seotud tsütoskeleti ümberkorraldamisega, võimaldades rakkude migreerumist, adhesiooni ja kasvamist. Erinevalt AD-HIESist ei esine AR-HIESi korral sidekoe ja skeleti haaratust, rohkem tuleb ette viiruste põhjustatud nahainfektsioone, neuroloogilisi sümptomeid ja autoimmuunseid haigusi (9).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

TÜ Kliinikumi lastekliinikusse pöördui 2010. aasta augustis kahe aasta ja kahe kuu vanuse tütarlapsena, kellel oli pool aastat kestnud rõgane kõha. Laps oli heas üldseisundis,

Eesti Arst 2014;
93(9):521–525

Saabunud toimetusse:
04.07.2014
Avaldamiseks vastu võetud:
11.08.2014
Avaldatud internetis:
31.10.2014

¹ TÜ Kliinikumi lastekliinik,
² TÜ lastekliinik,
³ Tallinna Lastehaigla,
⁴ Ida-Tallinna Keskhaigla
sisehaiguste keskus,
⁵ TÜ bio- ja siirdemeditsiini
instituut

Kirjavahetajaautor:
Kärt Simre
kart.simre@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
hüperimmunoglobuliin-
E-sündroom, primaarne
immuunpuudulikkus, geeni
STAT3 mutatsioon

ent kopsude auskultatsioonil kuuldi suuremullilisi räginaid ja kiuneid. Raviks määrati inhalatsioonid salbutamooliga. Suus märgati tal rohket soori, mida esineb pigem imikueas. Oli teada, et tütarlaps oli sündinud komplikatsioonideta kulgenud rasedusest ning sünnitus oli normaalne. Lapse areng oli eakohane ning ta oli vaksineeritud, lähtudes immuniseerimiskavast. Kolmekuusena oli tal suus olnud ulatuslik suu limaskesta kandidoos ehk soor, mille tõttu määrati süsteemne seenevastane ravi. Esimesel eluaastal diagnoositi patsiendil kolmel korral otiiti, 18-kuusena avati käsivarrel karbunkul ning kahe aasta ja ühe kuu vanusena põdes ta aftooset stomatiiti.

Edasi suunati laps allergoloogi konsultatsioonile astma kahtluse tõttu. Allergoloogi tehtud nahatorketestid allergeenide suhtes olid negatiivsed ning jäi mitteallergilise astma kahtlus. Prooviravi alustati inhaleeritava flutikasoonpropionaadiga.

Enne kui laps jõudis allergoloogi korduskonsultatsioonile inhaleeritava hormooni toime hindamiseks, hospitaliseeriti ta oktoobri lõpus kahepoolse kopsupõletiku ja vasempoolse pleuriidi tõttu (vt pilt 1). Lastekliiniku erakorralisse vastuvõtuosakonda jõudes oli laps raskes üldseisundis: südamelöögisagedus 140 korda minutis, kehatemperatuur 36,6 kraadi, väljendunud hingamispuudulikkus (SpO₂ 87%), ähkv



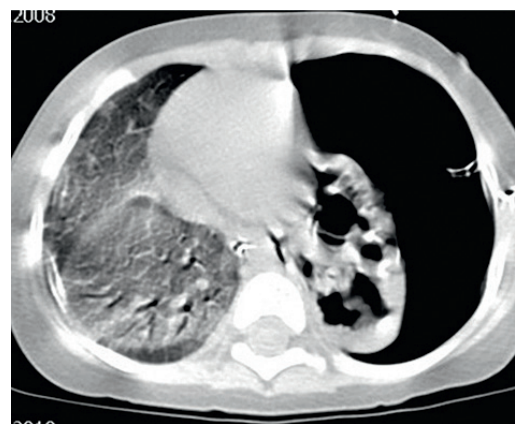
Pilt 1. Röntgenipilt rindkerest – bilateraalne pneumoonia ja vasakpoolne pleuriit. Kopsuturse.

ja pindmine hingamine, tahhünoe 70–80 korda minutis. Seisundi kiire halvenemise tõttu hospitaliseeriti tütarlaps lasteintensiivraviosakonda.

Intensiivraviosakonnas alustati kohe kopsude kunstlikku ventilatsiooni, mis kestis 38 päeva. Hingamispuudulikkuse tõttu raviti last ka surfaktandiga ning pneumoonia tõttu rakendati pikka aega laiatoimelist antibakteriaalset ravi. Röntgenoloogiliselt kujunes välja nn valge kops. Pulmonaalhüpertensiooni tõttu vajab patsient ravi inhaleeritava lämmastikoksiidi (iNO) ja sildenafiliga, mille foonil oksügenisatsioon paranes. Ühel korral külvati trahhea aspiraadist välja *Staphylococcus aureus* ja *Candida albicans*. Pneumoonia kulg oli väga tüsilik – kujunes mõlemapoolne pleuraefusioon ning korduvalt pingeline pneumotooraks. Novembri keskel tehtud KT-uuringul (vt pilt 2) ilmnes vasaku kopsu alasagara destruktsioon, mistõttu see resekteeriti. Laps oli intensiivravil 55 päeva.

Äärmiselt raskelt kulgenud pneumoonia tõttu tekkis kopsupatoloogia või immuunpuudulikkuse kahtlus. Tsüstiline fibroos ja alfa-1-antitrüpsiini puudulikkus välistati. HIV 1. ja 2. tüübi vastased antikehad ja p24-antigeen seerumis olid negatiivsed. Algul määratud immuunglobuliinide sisaldus (IgA 0,35 g/l, IgM 0,79 g/l, IgG 9,4 g/l), NBT-test (nitrosinise tetrasooli test) ja IgG-alaklassid olid normis. Vere lümfotsüütide alaklassid jäid normi piiresse.

2011. aasta jaanuaris murdis laps kodus jalalt kukkudes kodarлуу ning tal esines ka pseudogünekomastia. Tekkis endokriinpatoloogia kahtlus, analüüsid seda aga ei kinnitanud.



Pilt 2. KT kopsudest – vasaku alasagara destrueeriv protsess.

Tütarlaps põdes 2011. aasta esimesel poolel veel kord pneumooniat ning paaril korral ka bronhiiti, mille tõttu ta vajab korduvalt antibakteriaalset ravi. Pärast ravi tekkis nii patsiendi häbememokkadele kui ka suhu kandidoos. Eelneva tõttu mõeldi kroonilise mukokutaanse kandidoosi võimalikkusele, kuid süljes olid IL-17A, IL-17F ja IL-22 normis.

Peale kandidoosi oli patsiendi seerumi üld-IgE-sisaldus kõrge (812 kU/l, norm < 45 kU/l) ning tal oli ka eosinofiilia (7%), seetõttu tekkis hüper-IgE-sündroomi

kahtlus. Hüper-IgE-sündroomi diagnoosi toetasid ka varasem raske stafülokokki põhjustatud pneumoonia, korduvad ülemiste hingamisteede infektsioonid, kandidoos suus ja häbememokkadel, sügaval asetsevad silmad ja lai ninajuur, karbunkul jäsemel ja luumurd väikese trauma korral. Selle sündroomi korral sageli kirjeldatud ekseemi ei esinenud. AD-HIESi punktisüsteemi alusel sai laps 37 punkti.

Edasi saadeti laps geneetiku konsultatsioonile, kelle tehtud submikroskoopilise

Tabel 1. Punktisüsteem kliinilise ja laboratoorse leiu hindamiseks hüperimmugoglobuliin-E-sündroomi kahtluse korral

Kliiniline leid	Punktid									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Seerumi IgE suurim sisaldus (IU/ml)	< 200	200–500			501–1000				1001–2000	> 2000
Nahaabstsessid	Mitte ühtegi		1–2		3–4				> 4	
Pneumoonia (haigestumisi elu jooksul)	Mitte ühtegi		1		2		3		> 3	
Kopsu parenhümaalsed anomaaliad	Puuduvad						Bronhi-ektaasiad		Pneumatotseele	
Piimahammaste arv	Mitte ühtegi	1	2		3				> 3	
Skolioos (maksimaalne kurratuur)	< 10°		10–14°		15–20°				> 20°	
Luumurrud väikese trauma korral	Mitte ühtegi				1–2				> 2	
Eosinofiilide suurim hulk (rakke/μl)	< 700			700–800			> 800			
Iseloomulikud näojooned	Puuduvad		Mõõdukalt				Olemas			
Keskjoone anomaalia	Puudub						Olemas			
Löve vastsündinuna	Puudub					Olemas				
Ekseem (raskusaste)	Puudub	Kerge	Keskmine		Raske					
Ülemiste hingamisteede infektsioone aastas	1–2	3	4–6		> 6					
Kandidoos	Puudub	Suus	Küüntel		Süsteemne					
Teised rasked infektsioonid	Puuduvad				Olemas					
Fataalsed infektsioonid	Puuduvad				Olemas					
Liigete ülepaanduvus	Puudub				Olemas					
Lümfoom	Puudub				Olemas					
Lai ninajuur	< 1 SD	1–2 SD		> 2 SD						
Kõrge suulagi	Puudub		Olemas							
Lapse iga	> 5 aasta			2–5 aastat		1–2 aastat		Alla ühe aasta		

Tabel 2. Eosinofiilide ja IgE-sisalduse muutumine

Lapse vanus	3 aastat	3 aastat ja 10 kuud	4 aastat ja 4 kuud	4 aastat ja 5 kuud	4 aastat ja 7 kuud	5 aastat ja 6 kuud
Eosinofiilid (% kõigist leukotsüütidest)	0,16 x 10 ⁹ /l (2,1%)	3,69 x 10 ⁹ /l (21,5%)	0,49 x 10 ⁹ /l (6,1%)	1,25 x 10 ⁹ /l (14,3%)	8,39 x 10 ⁹ /l (44,8%)	
IgE	812 kU/l	1976 kU/l	2807 kU/l	2731 kU/l		3011 kU/l

kromosoomianalüüsi kohaselt lapse genoomis HumanCytoSNP-12-kiibi ja analüüsil kasutatava programmi abil nähtavaid kromosomaalseid aberratsioone ei leitud. Pärast seda saadeti vereanalüüs immunoloogide abil HIESi kahtluse tõttu Eesti geenivaramusse, kus geeni STAT3 20. eksonis leiti uus seni kirjeldamata mutatsioon Arg609Gly (A>G, AGA>GGA). Lapse emal ega isal seda mutatsiooni ei leitud – tõenäoliselt on tegemist *de novo* mutatsiooniga.

Pärast rasket pneumooniat on laps korduvalt põdenud veniva kuluga bronhiite ja kopsupõletikku, mille tõttu on ta vajanud antibakteriaalset ravi. Märtsis 2012 tekkis tema paremale õlavarrele pärast pneumokoki polüsahhariidvaktsiini kolmandat doosi kuumav abstsess ja nekroos ning kujunes sepsisesarnane kliiniline pilt. Nekroosikolle püsis kaks kuud. 2012. aasta novembris alustati profülaktilist ravi sulfametoksasool-trimetoprimiga (450 mg/m²). Profülaktilise ravi ajal põdes laps aasta jooksul mitmel korral rögase kõhaga bronhiiti, mille kulg oli varasematega võrreldes kergem. 2013. aasta detsembris tehtud kopsu KT-uuringul oli paremas üla- ja kesksagaras näha fibroosseid alasid ja traktsioonbronhektease ning paremas alasagaras kopsusong. Sama aasta märtsis põdes laps Ebsteini-Barri viiruse põhjustatud infektsiooni ning sellest ajast peale on püsima jäänud neutropeenia, mille tõttu alustati 2013. aasta juulis profülaktilist ravi flukonasooliga. Selle toimel limaskestade kandidoosi sümptomeid pole ilmnenu. Analüüside põhjal on lapsel olnud eosinofiilia ja üld-IgE-sisaldus on aja jooksul suurenenud (vt tabel 2). Hilisemates analüüsides on IgG olnud IgG, arvel pidevalt üle normi. Juunis 2013 murdis laps mänguväljakul kukkudes küünarluu, mille tõttu uuriti sama aasta sügisel lapse luutihedust ning selgus, et see oli vähenenud, ning raviskeemi lisati D-vitamiin ja kaltsium.

ARUTELU

Primaarse immuunpuudulikkuse diagnoosimine ei ole alati väga lihtne, sest spetsiifilised sümptomid puuduvad ning pealegi on tegemist väga heterogeense haigusrühmaga. Eristatakse kaheksat primaarse immuunpuudulikkuse põhitüüpi: peamiselt antikehade puudulikkus, fagotsüütide häired, kombineeritud B- ja T-rakuline

immuunpuudulikkus, komplemendipuudulikkus, immuundüsregulatsioonisündroom, autoinflammatoorne sündroom, loomuliku immuunsuse defekt ning teised täpselt määratletud immuunpuudulikkussündroomid (10). Kui jätta kõrvale IgA-puudulikkus, peetakse primaarset immuunpuudulikkust harva esinevaks. Kui võtta aga kokku kõigi nende haiguste esinemissagedused, esineb neid 1 juht 2000 kuni 10 000 elussünni kohta (11, 12). Nende haiguste varajane avastamine on väga oluline, et oleks võimalik patsientidele pakkuda õigeaegset ravi enne üldseisundit mõjutavate raskete tüsistuste tekkimist (13).

USA *National Primary Immunodeficiency Resource Center* on välja töötanud kümme ohumärki, mis võivad hõlbustada primaarse immuunpuudulikkuse diagnoosimist (14):

- neli või rohkem uut otiiti ühe aasta jooksul;
- kaks või rohkem sinusiiti ühe aasta jooksul (kui ei ole allergiat);
- kaks või rohkem kuud antibakteriaalset ravi on olnud ebatõhus;
- kaks või rohkem pneumooniat ühe aasta jooksul;
- kaaluibepuudulikkus või kaalulangus ja kasvuhäired;
- korduvad naha või siseelundite abstsessid;
- naha ja limaskestade korduvad seeninfektsioonid;
- infektsioonist tervenemiseks on vajanud intravenooset antibakteriaalset ravi;
- on olnud kaks või enam invasiivset infektsiooni (k.a septitseemia);
- perekonna anamneesis on kindlaks tehtud primaarne immuunpuudulikkus.

Primaarset immuunpuudulikkust peaks kaaluma, kui patsiendil leitakse kaks või rohkem ohumärki. Kuigi ohumärkide alusel oli põhjust arvata, et kirjeldatud patsiendil on immuunpuudulikkus, osutus sündroomi täpsem kindlakstegemine aeganõudvaks ja keerukaks. Eeltoodud haigusjuhu puhul oli peale väga raske kopsupõletiku n-ö juhtlõngaks ebatüüpilises eas põetud püsiv kandidoos, mida võib küll ette tulla imikueas, mitte aga suurematel tervetel lastel, veniva kuluga bronhiidid ning omapärane fenotüüp. Nende sümptomite koosesinemise diferentsiaaldiagnostika viiski mõtte HIESile, mille geneetiline diagnostika on maailmas olnud võimalik alates 2007. aastast ning nüüd tänu Eesti geenivaramule ka meil (5, 6).

Kokkuvõtteks võib tõdeda, et primaarse immuunpuudulikkusele tuleks mõelda, kui lapsel esinevad rasked ja ebatüüpilised haigused ning korduvad sama tekitaja põhjustatud kroonilise kuluga infektsioonid. Oluline on haiguse varajane diagnoosimine, et patsient saaks õigeaegset adekvaatset ravi ja ta hea elukvaliteet oleks tagatud.

TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad kolleege TÜ Kliinikumi lasteintensiivravi osakonnast, dr Inna Justust, dotsent Tanel Laisaart ja kõiki teisi, kes olid ja on abiks lapse ravimisel, ning Aleksander Maastikku keelenõuannete eest.

SUMMARY

The first case of genetically confirmed hyper-IgE syndrome in Estonia

Kärt Simre¹, Tiia Voor^{1,2}, Silvi Plado³, Krista Ress⁴, Kai Kisand⁵

Hyper-IgE syndrome (HIES) is a rare primary immunodeficiency syndrome characterized by a triad of symptoms: skin rash, severe recurrent pneumonia and elevated total IgE level in serum. The HIES was diagnosed in a girl with serious airway infections, candidiasis and an elevated total IgE serum level in spite of the absence of typical skin rash. This is the first case of genetically confirmed HIES in Estonia.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013-5.
- Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972;49:59-70.
- Hill HR, Quie PG. Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974;1:183-7.
- Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005;203:244-50.
- Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058-62.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1608-19.
- Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702.
- Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006;25:745-55.
- Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-9.
- de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) Members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167:108-19.
- Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Espanol Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol* 1997;17:333-9.
- Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988;8:479-85.
- Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S571-S581.
- National Primary Immunodeficiency Resource Center (10.12.2013). <http://cp0120.edgewebhosting.net/about/PI/index.cfm?section=aboutPI&content=warningsign>
- Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:747-55.

¹ Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Department of Paediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia,
³ Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia,
⁴ East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia,
⁵ Institute of Biomedicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kärt Simre
kart.simre@kliinikum.ee

Keywords: hyper-IgE syndrome, primary immunodeficiency, STAT 3 gene mutation

Punase veini tervist säästev toime eakatele ei leidnud kinnitust

Resveratroolile – polüfenoolile, mida leidub rohkesti viinamarjades, punaveinis ja šokolaadis –, omistatakse eksperimentaalsete uuringute järgi põletikuvastaseid ja kasvjavastaseid omadusi ning seda peetakse pikaealisuse üheks garantiiks.

Punasele veinile peetakse omaseks ka kardioprotektiivset toimet inimesele. Tuntud on nn prantsuse paradoks – väike haigestumus koronaarhaigusesse vaatamata sellele, et rahvas sööb pigem

toitu, mis sisaldab rohkesti kolesterooli ja rasvhappeid. Selle põhjuseks peetakse veini rohket tarvitamist. Põhiliseks punase veini toimeaineks on resveratrool.

Itaalias korraldatud uuringusse kaasati 2001. aastal 926 isikut, kes olid 65aastased või vanemad ning kel jälgiti resveratrooli sisaldust uriinis ning seostati seda kardiovaskulaarsete haiguste ja kasvajate kujunemisega. Uurimisaluseid isikuid jälgiti alates 2001. aastast 3, 6 ja 9 aasta järel. Nad olid tavalisel dieedil.

Vaatlusalustest suri jälgimisperioodi vältel 268 isikut (34,2%). Analüüsil ei ilmnenud seost uriini

resveratrooli sisalduse ja kõikidel põhjustel suremuse vahel. Samuti ei ilmnenud resveratrooli sisalduse seost haigestumusega kardiovaskulaarsetesse haigustesse ja pahaloomulistesse kasvajatesse.

Uuring näitab, et tavalise dieediga saadav resveratrooli hulk ei mõjuta suremust, haigestumist vähki ega kardiovaskulaarsetesse haigustesse. Sel puudub seos eluea pikkusega.

ALLIKAS

Samba RD, Ferruci L, Bartali B, et al. Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern Med* 2014 doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1582.

LÜHIDALT