

Suhkurtõve immunoloogilisi aspekte

Liina Salur, Raivo Uibo – TÜ ÜMPI immunoloogia õppetool, molekulaarse ja
kliinilise meditsiini keskus

diabetes mellitus, autoantikehad, HLA

Suhkurtõve enam levinud vormideks on 1. tüüpi ehk autoimmuunne (T1DM) ja 2. tüüpi (T2DM) diabeet. Lisaks esineb osal T2DM haigetel (erinevates populatsioonides 6–50%) autoimmuunsele diabeedile iseloomulikke autoantikehi. Sellist suhkurtõve vormi nimetatakse latentseks autoimmuunseks täiskasvanute diabeediks (LADA). T1DM immunoloogilisteks markeriteks on autoantikehad, mille määramine võimaldab prognoosida haiguse teket enne selle kliinilist avaldumist ja aitab eristada diabeedi erinevaid vorme. Diabeeti haigestumist mõjutavad kindlad HLA II klassi DR ja DQ alleelid, mille kindlakstegemisel saab vähendada populatsioonis jälgimist vajavat riskirühma.

Diagnoosi *diabetes mellitus* alla kuulub hulk hüperglükeemiaga kulgevaid haigusi, mis tekivad insuliini puuduliku sekretsiooni või insuliini resistentsuse tõttu (1). Haiguse patogeneetilised mehhanismid on erinevad ja sageli esineb ühel patsiendil nii insuliini sekretsiooni häireid kui ka insuliinresistentsust, ning pole selge, kumb neist ja kas ainult üks on hüperglükeemia põhjuseks. Diabeedi enam levinud vormideks on 1. tüüpi diabeet (endise nimega insuliinsõltuv suhkurtõbi) ja 2. tüüpi diabeet (insuliinsõltumatu suhkurtõbi). Endiste nimetuste kasutamist enam ei soovitata, sest enamasti näitab selline diagnoos, kas patsient sai insuliinravi või mitte. Kui traditsiooniliselt on peetud 1. tüüpi diabeeti (T1DM) laste ja teismeliste diabeedi vormiks, siis nüüd diagnoositakse üha enam pankrease beeta-rakkude autoimmuunse kahjustusega kulgevat vormi ka täiskasvanutel. Seoses ülekaaluliste laste hulga kasvuga ei ole 2. tüüpi diabeet (T2DM) enam ainuomane täiskasvanutele. Lisaks on ka haigeid, kellel kliinilise pildi alusel diagnoositakse T2DM, kuid kellel esinevad autoimmuunsele diabeedile iseloomulikud autoantikehad. Erinevates populatsioonides võib olla selliseid esialgu T2DM diagnoosi saanud patsiente 6–50% ja seda vormi nimetatakse latentseks autoimmuunseks täiskasvanute diabeediks (ingl *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) (2). Seetõttu on vajalik testida autoantikehade

olemasolu kõigil diabeetikutel, et tagada õige diagnoos ja ravi ning vältida haiguse hiliskomplikatsioone.

Esimest tüüpi diabeet on organspetsiifiline geneetiliselt determineeritud autoimmuunhaigus, kus insuliini produtseerivad pankrease beeta-rakud hävitatakse autoreaktiivsete T-lümfotsüütide poolt (3). Haiguse progresseerumise kiirus on erinev ning beeta-rakkude häving algab tavaliselt aastaid enne haiguse kliinilist avaldumist ja diagnoosimist. Seetõttu on raske leida protsessi vallandavat tegurit. Haigestumist soodustavaid genee on erinevate uurimistulemuste põhjal samuti palju (15–20) (3). Vastavad geenid on polümorfsed ja koosnevad paljudest üksteisest funktsionaalsete näitajate poolest erinevatest alleelivariantidest. Iga sellise alleeli esinemissagedus rahvastikus on üle 1%. Kuus protsenti 1. tüüpi diabeeti põdevate laste vendadest-õdedest haigestub diabeeti 30. eluaastaks, kusjuures elanikkonna haigestumissagedus samas vanuses on 0,6%. Kui lapse vanemad on diabeetikud, suureneb haigestumise risk 3–6%. Riski suurus sõltub ka vanema soost. Kui 1. tüüpi diabeet on isal, siis lapse risk haigestuda on 1–9%, haige ema korral 1–4% (4). Miks see nii on, pole täpselt teada. Pakutud on erinevaid põhjuseid: diabeeti põdevatel emadel esineb rohkem raseduse iseeneslikku katkemist; haige ema organism suudab loodet diabeedi vastu kaitsta; ema diabeeti soodustavatel geenidel on isa omadest väiksem mõju (4).

Kõige enam mõjutab T1DM teket HLA geenide kompleks. Kui geneetilised tegurid mõjutavad diabeedi teket umbes 50% ulatuses, siis HLA osa võiks olla sellest 25% (3). HLA on 6. kromosoomi lühikese õla (6p21) 3500 Kb suurune segment, mis koosneb paljudest geenidest. Enamik neist on seotud immuunvastuse regulatsiooniga. Diabeedi tekkes mängivad suuremat rolli HLA II klassi DR ja DQ alleelid. HLA alleelid võivad diabeedi teket soodustada, avaldada kaitsvat mõju või osutada diabeedi suhtes neutraalseteks. Diabeeti soodustavad DQA1*0301-DQB1*0302, DQA1*0501-DQB1*0201 ja DQA1*0301-DQB1*0201. Kaitset pakuvad DQA1*0101-DQB1*0602, DQA1*0501-DQB1*0301 ja DQA1*0301-DQB1*0301. Kuna HLA-DQA1 ja DQB1 vahel esineb tugev aheldatus, võib piirduda enamikul juhtudest DQB1 alleeli määramisega. Näiteks kui esineb HLA-DQB1*0302 alleel, võib eeldada, et esineb ka DQA1*0301. Samuti on DQB1*0602 alati assotsieerunud DQA1*0102, kuid ka DRB1*15 ja DRB5*0101 alleelidega. Selle tugevalt kaitsva haplotüübi edasine tüpiseerimine täiendavat informatsiooni ei annaks. Oluliseks

osutub aga DQA1 alleeli määramine DQB1*02 korral. Põhja-Euroopa valge rassi esindajatel on DQB1*02 seotud kas DQA1*0201-ga (DR7 haplotüüp, mis on kaitsev või neutraalne) või DQA1*0501-ga (DR3 haplotüüp, mis on riskialleel). Valgel rassist esinev HLA-DRB1*0403 on tugeva kaitsva toimega isegi suurt riski kandva DR3-DQ2/DR4-DQ8 genotüübi korral (5). Suhkurtõvele tähenduslike HLA alleelide esinemist eestlastel on uurinud dr Bela Adojaan, kelle andmetel oli HLA-DQB1 alleelidest väikseima insuliinsõltuva suhkurtõve riskiga HLA-DQB1*0602/0603, T1DM põdejal esines kõige sagedamini HLA-DQB1*0302, millele järgnes HLA-DQB1*0201 (6).

TÜ ÜMPI immunoloogia õppetooli laboratooriumis määratakse HLA-DQB1*02, *0301, *0302 ja *0602/3 alleele mikrotiiterplaatidel toimuva hübriidsatsioonireaktsiooniga, kasutades HLA teatud alleelide määramiseks valmistatud lantanoididega märgistatud sonde (7). Seni oleme nimetatud alleele uurinud 122 koolilapsel vanuses 9–15 aastat, 137 vastsündinul ja 70 T1DM-haigel. HLA alleelid jagati vastavalt kirjanduses esinevatele soovitudele (8) nelja rühma: suure riskiga on DQB1*02/0302, keskmise riskiga DQB1*0302/x (x=*0302 või defineerimata alleel), väiksema riskiga, kuid siiski riskialleelid DQB1*0301/0302, DQB1*02/x (x=*02 või defineerimata alleel), DQB1*0302/0602-3, DQB1*02/301 ja vähenenud riskiga DQB1*x/x, DQB1*0301/x, DQB1*02/0602-3, DQB1*0301/0602-3, kus x tähistab defineerimata alleeli (vt tabel 1).

Sii tabel 1, asub artikli lõpus

Soomlaste analoogsete uuringute andmetel esineb nende populatsioonis suure riskiga HLA alleele 3%, mõõduka riskiga 10%, väikse riskiga 24,4% ja vähenenud riskiga 62,8% (8). Nagu näha, on soomlastel võrreldes eestlastega suure ja mõõduka riskiga alleelide esinemissagedus mõnevõrra suurem (13,0% *versus* 6,1%).

Diabeedi etiopatogeneesi uurimisel pööratakse suurt tähelepanu haigust vallandavatele teguritele. Kuna beeta-rakkude hävinemine algab kaua enne haiguse diagnoosimist, on selle põhjuse leidmine raskendatud. Rohkem on uuritud viiruste, toksiinide ja lehmapiima mõju haiguse tekkele. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et diabeedi suure esinemissagedusega maades (nt Soomes ja Rootsis) on vähenenud enteroviirusinfektsioonide arv. Ka erinev enteroviiruste vastu suunatud rakulise immuunsuse tase Soome ja Eesti lastel toetab seda arvamust (9). Seega on

võimalik, et viirusinfektsioonide vähenemine elanikkonnas võib suurendada nende poolt tekitatud komplikatsioonide sagedust (nt beeta-rakkude kahjustus). Lapse esmane kokkupuude infektsiooniga tekib alles pärast ema antikehade kadumist lapse organismist või on emal antikehad üksikute serotüüpide vastu madalas tiitris. Siin on leitud sarnasust poliomieliidi (poliomieliidi viirus kuulub enteroviiruste hulka) levikuga 19. sajandi alguses, kui haigusjuhtude vähenedes kasvas paralüüside arv (10).

Hiljuti lõppenud rahvusvahelises uuringus uuriti Eesti, Leedu, Rootsi, Soome, Saksamaa, Ungari ja Venemaa ühe aasta vanuseid lapsi, koolilapsi ja rasedaid naisi enteroviirusinfektsioonide suhtes. Määrati IgG tüüpi antikehi CBV4, poliovirus tüüp 1 ja sünteetilise enteroviiruse peptiidi vastu. Antikehade esinemine erines oluliselt erinevate maade ja vanuserühmade vahel. Taustpopulatsiooni enteroviiruste vastaste antikehade esinemissagedus oli väiksem Soomes ja Rootsis, mis kinnitab diabeedi ja viiruste vahel valitsevat pöördvõrdelist seost (11).

Lehmapiimavalgu ja diabeedi seost on uuritud juba üle 15 aasta. Lastel, kes on saanud rinnapiima vähem kui 3–4 kuud või lisatoiduna enne 2–3 elukuud, on tõenäosus haigestuda diabeeti kaks korda suurem. Kuna siiski enamikul lastest ei põhjusta lehmapiima tarvitamine diabeeti, võib arvata, et vastavad seosed ning kaasnevad patogeneetilised mehhanismid on seotud oraalse tolerantsiga. Ka teised soole normaalset mikrofloorat või sealseid tsütokiinide toimeahelaid rikkuvad tegurid (nt sooletrakti põletikud) võivad mõjutada haiguse teket (9).

Diabeedi immunoloogilised markerid

Juba aastaid enne diabeedi kliinilist diagnoosimist võib leida veres suhkurtõvele iseloomulikke autoantikehi. Siiani puuduvad kindlad andmed nende osa kohta haiguse patogeneesis. Kuigi haigust peetakse T-rakkude poolt vahendatuks, on autoantikehad praegu kõige enam kasutatavad markerid beeta-rakkude hävingu määramiseks. Tänapäeval on teada üle kümne autoantigeeni, enim uuritud neist on aga insuliin, 65 kDa molekulmassiga glutamaadi dekarboksülaas (GAD65) ja türosiini fosfataas (IA-2). Kuigi ainult 10%-l esmahaigestunutest on T1DM diagnoosiga esimese astme sugulane, on kõige rohkem uuritud autoantikehade esinemise suhtes just diabeetikute sugulasi. T1DM diagnoosimisel esineb peaaegu 90%-l haigetest üks või mitu

autoantikeha (12). Esimesena hakati määrama immunofluorestsentsmeetodil saarekestevastaseid autoantikehi (ICA), mille autoantigeenideks arvatakse olevat nii GAD65 kui ka IA-2 ning lisaks veel mõni seni avastamata autoantigeen. Erinevate autoantikehade esinemissagedus on peaaegu võrdne, vähem esineb insuliinivastaseid autoantikehi (IAA). IAA-d on aga tavaliselt esimesed autoantikehad, mis leitakse diabeedi preventsooniuuringutes osalevatel lastel, kuid nad kaovad pankrease kahjustuse süvenemisel ka kõige kiiremini. IAA-de kasutamine rahvastiku sõeluuringutes on raskendatud testitulemuste raske standardimise tõttu. Nende määramine on aga otstarbekas alla 5 aasta vanustel lastel (13). Erinevates riikides kasutatakse esmaseks skriinimiseks erinevaid autoantikehi. Soomes määratakse esimesena ICA-de esinemist ja nende andmetel leitakse ICA-de abil üles 93% lastest, kellel korduvatel määramistel on positiivne vähemalt üks autoantikehade test (13). ICA-d esinevad kõrgemates tiitrites isikutel, kellel on diabeedi suhtes suurenenud riskiga HLA alleelid ja rohkem kui üks autoantikeha (14). Osa uurimisrühmi kasutab autoimmuunse protsessi uurimiseks GAD65 ja IA-2 autoantikehade määramist, millele järgneb teise sammuna ICA ja IAA määramine (15). Saksamaal kasutatakse aga autoimmuunse protsessi uurimiseks GAD65 ja ICA autoantikehade kombinatsiooni (16). Mida suurem on ühel ajal esinevate autoantikehade arv, seda suurem on tõenäosus haigestuda diabeeti. Kõik skriiningprogrammid püüavad saavutada analüüside võimalikult suurt tundlikkust ja spetsiifilisust. Ideaalset on aga raske saavutada, sest analüüsi tundlikkus väheneb spetsiifilisuse kasvuga. Kokkuvõtvalt võib öelda, et GAD65 autoantikehad on kõige stabiilsemad autoantikehad, esinevad rohkem vanemas vanuserühmas ja iseloomustavad aeglasema kuluga diabeeti (12, 14). Esineb ka seos HLA DQB1*0302 alleeli, DQB1*02/0302 genotüübi ja GAD65 vahel (14). IA-2 autoantikehade tiiter langeb haiguse arenedes ning neid esineb rohkem lastel ja teismelistel (12, 15).

Millal on õige aeg alustada autoantikehade määramisega? Esmane uuring võiks toimuda ohurühmades 1,5 aasta ning edaspidi 3, 5, 7 ja 10 aasta vanuselt (17). Teiseks küsimuseks on geneetilise testimise vajalikkus seoses haiguse skriinimisega. HLA DQB1 geenide määramisega väheneb jälgimist vajav riskirühm kuni 15%ni ja leitakse üles umbes 75% diabeedist ohustatud isikutest (17). Seega on jälgimist vajava grupi suuruse vähendamise huvides põhjendatud skriinitavate HLA DQB1 alleelide

määramine. Autoantikehi tuleks kontrollida ka noorematel 2. tüüpi diabeetikutel, kellel on väiksem kehamassi indeks ning madalam C-peptiidi tase veres ja/või esineb suguvõsas esimest tüüpi diabeeti või teisi autoimmuunhaigusi. Need patsiendid kuuluvad tõenäoliselt LADA-gruppi ja nad vajavad varem või hiljem insuliinravi (2). Nii selgus ka meie poolt üle 30aastaste Saaremaa diabeedihaigete seas korraldatud uuringutes, kus selles rühmas oli ICA autoantikehi 12,1%-l, kellest osa sai ka insuliinravi (18). Võib tekkida küsimus, kas sellised immunoloogilised uuringud pakuvad ainult teaduslikku huvi või on see oluline ka patsiendile? Loomudelitel põhjal on püstitatud hüpotees, et varajase insuliinravi abil on võimalik säilitada beeta-rakke, mis aitaks vältida hüperglükeemiast tekkivaid komplikatsioone. Kui see osutub tõeks ka inimeste puhul (esimesed katseuuringud on olnud edukad), siis võib osutada kasulikuks insuliinravi varasem kasutamine.

Lõpetuseks võib öelda, et kuigi suhkurtõbe uuritakse üle maailma väga laialdaselt, on haiguse patogeneesis palju ebaselget. Üheks põhjuseks on asjaolu, et elupuhuste pankrease morfoloogiliste uuringute teostamine on piiratud. Siiski on saadud palju kliiniliselt kasulikku informatsiooni ja see annab lootust, et haigestumist on võimalik ennustada ja tulevikus ka ära hoida või siis haiguse kulgu aeglustada.

Kirjandus

1. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S1:5–20.
2. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci* 2002;958:112–6.
3. Bach JF, Garchon HJ, van Endert P. Genetics of human type 1 diabetes. In: von Herrath MG, ed. *Molecular pathology of type 1 diabetes mellitus*. Basel: Karger; 2001. p. 1-30.
4. Hawwa MI, Beyan H, Buckley LR, Leslie RDG. Impact of genetic and non-genetic factors in type 1 diabetes. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 2002;115:8-17.
5. Ilonen J, Sjöroos M, Knip M, et al. Estimation of genetic risk for type 1 diabetes. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 2002;115:30–6.
6. Adojaan B, Podar T. Lapseeas alanud insuliinisõltuva suhkurtõve immunoloogilised ja geneetilised tegurid Eestis. *Eesti Arst* 1998;6:488–91.
7. Sjöroos M, Iitiä A, Ilonen J, Reijonen H, Lövgren T. Triple-label hybridisation assay for type-I diabetes-related HLA alleles. *Biotechniques* 1995;18:870–7.
8. Kukko M, Kimpimäki T, Kupila A, Korhonen S, Kulmala P, Savola K, et al. Signs of beta-cell autoimmunity and HLA-defined diabetes susceptibility in the Finnish population: the sib cohort from the Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetologia* 2003;46:65–70.
9. Juhela S, Hyöty H, Uibo R, Meriste SH, Uibo O, Lönnrot M, et al. Comparison of enterovirus-specific cellular immunity in two populations of young children vaccinated with inactivated or live poliovirus vaccines. *Clin Exp Immunol* 1999;117:100–5.
10. Åkeblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 2002;115:18–29.
11. Viskari HR, Salur L, Uibo R, Marciulionyte D, Hermann R, Soltesz G, et al. Enterovirus infections and type I diabetes – international comparison. Abstracts of the 37th Annual Meeting of the EASD; 2001 Sept 9–13; Glasgow, United Kingdom. *Diabetologia* 2001;44:A103.
12. Notkins AL, Lernmark Å. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest* 2001;108:1247–52.

13. Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, et al. Natural history of β -cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4572–9.
14. Kulmala P, Rahko J, Savola K, Vähäsalo P, Sjöroos M, Reunanen A, et al. β -cell autoimmunity, genetic susceptibility, and progression to type 1 diabetes in unaffected schoolchildren. *Diabetes Care* 2001;24:171–3.
15. Kulmala P, Rahko J, Savola K, Vähäsalo P, Veijola R, Sjöroos M, et al. Stability of autoantibodies and their relation to genetic and metabolic markers of Type I diabetes in initially unaffected schoolchildren. *Diabetologia* 2000;43:457–64.
16. Strebelow M, Schosser M, Ziegler B, Rjasanowski I, Ziegler M. Karlsburg type I diabetes risk study of a general population: frequencies and interactions of the four major Type I diabetes – associated autoantibodies studied in 9419 schoolchildren. *Diabetologia* 1999;42:661–70.
17. Knip M. Can we predict type 1 diabetes in the general population? *Diabetes Care* 2002;25:623–5.
18. Salur L, Nemvalts V, Adojaan B, Uibo R. HLA DQ alleles and islet cell antibodies in estonian adult diabetic patients classified as having Type 2 diabetes at diagnosis: population-based study. Abstracts of the 38th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; 2002 Sept 1–5; Budapest, Hungary. *Diabetologia* 2002;45:A479.

Summary

Immunological aspects of diabetes

The most common forms of diabetes mellitus are type 1 (autoimmune) and type 2 diabetes. Recent studies have shown that the number of people with type 2 diabetes, carrying organ-specific antibodies, is 6–50% in different populations. This specific disease form is called latent autoimmune diabetes in adults (LADA). The immunological markers of type 1 diabetes are autoantibodies which can predict type 1 diabetes in relatives of type 1 diabetic probands as well as in general population.

They also differentiate between type 1 and type 2 diabetes. There is a strong association of type 1 diabetes with the highly polymorphic HLA class II immune recognition molecules DR and DQ. Thus HLA genotyping has become an important tool for identifying subjects at risk for developing type 1 diabetes.

liinasal@ut.ee

Tabel 1. Esimest tüüpi diabeedi suhtes oluliste HLA DQB1 alleelide esinemissagedus Eesti tervetel lastel ja diabeetikutel

| | Koolilapsed ja vastündinud n (%) | Diabeetikud n (%) |
|----------------|--|----------------------|
| Suur risk | 7 (2,7) | 15 (21,4) |
| Mõõdukas risk | 9 (3,4) | 10 (14,3) |
| Väike risk | 72 (27,9) | 29 (41,4) |
| Vähenenud risk | 171 (66,0) | 16 (22,9) |

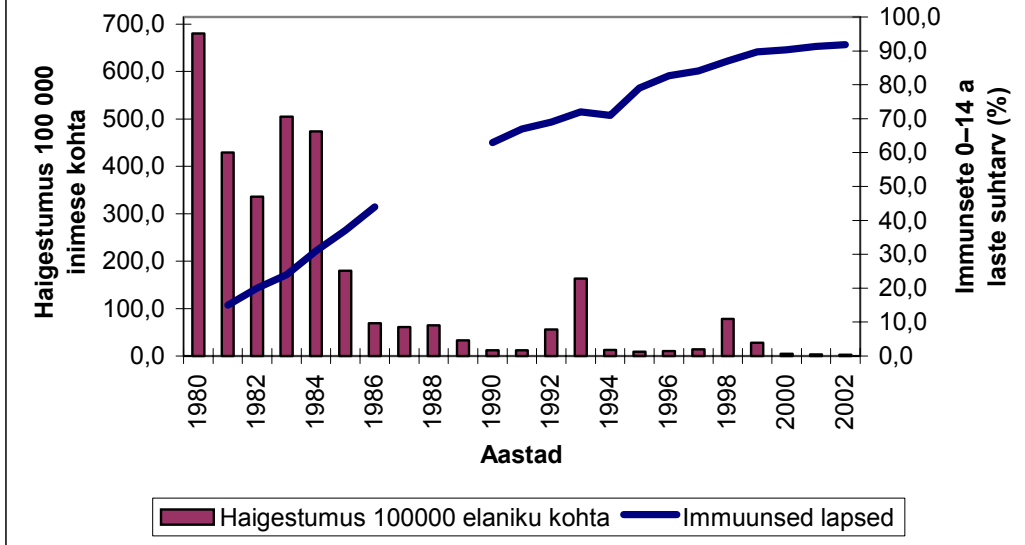
Tabel 1. Mumps. Immuunsustaust ja haigestumus 1980.–2002. A

| Aasta | Immuunsustaust (% 0–14 a lastest) | | | Haigestumise näitajad 1000 lapse kohta | | | Haigestumus 100 000 inimese kohta |
|-------|-----------------------------------|-----------------|------------------------|--|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | Haigust põdenud | Vaktsi-neeritud | Immuunseid lapsi kokku | Kuni aastased lapsed | 1 kuni 6 aastased lapsed | 7 kuni 14 aastased lapsed | |
| 1980 | 15,0 | | | 1,5 | 39,1 | 18,8 | 680,0 |
| 1981 | 13,0 | 2,0 | 15,0 | 0,9 | 32,4 | 10,1 | 429,0 |
| 1982 | 14,0 | 6,0 | 20,0 | 1,2 | 23,6 | 9,1 | 336,0 |
| 1983 | 13,0 | 11,0 | 24,0 | 1,0 | 36,3 | 13,5 | 505,0 |
| 1984 | 12,0 | 19,0 | 31,0 | 1,1 | 29,8 | 15,3 | 474,0 |
| 1985 | 11,0 | 26,0 | 37,0 | 0,4 | 11,8 | 5,0 | 180,0 |
| 1986 | 9,0 | 35,0 | 44,0 | 0,2 | 4,8 | 1,6 | 69,0 |
| 1987 | | | | 0,2 | 3,4 | 2,3 | 61,0 |
| 1988 | | | | 0,05 | 3,0 | 2,7 | 65,0 |
| 1989 | | | | 0,1 | 1,8 | 1,2 | 33,0 |
| 1990 | 5,0 | 58,0 | 63,0 | 0,05 | 0,8 | 0,4 | 12,0 |
| 1991 | 4,0 | 63,0 | 67,0 | 0,05 | 0,5 | 0,4 | 12,0 |
| 1992 | 3,0 | 66,0 | 69,0 | 0,2 | 1,3 | 3,5 | 56,0 |
| 1993 | 3,0 | 69,0 | 72,0 | 0,3 | 3,5 | 9,5 | 163,0 |
| 1994 | 2,0 | 69,0 | 71,0 | 0,08 | 1,0 | 0,4 | 13,0 |
| 1995 | 1,6 | 77,4 | 79,0 | 0 | 0,7 | 0,3 | 9,0 |
| 1996 | 1,1 | 81,6 | 82,7 | 0 | 0,5 | 0,4 | 10,0 |
| 1997 | 0,8 | 83,3 | 84,1 | 0 | 0,4 | 0,7 | 14,0 |
| 1998 | 0,9 | 86,1 | 87,0 | 0 | 1,5 | 3,9 | 78,0 |
| 1999 | 0,8 | 88,9 | 89,7 | 0 | 0,7 | 0,6 | 28,0 |
| 2000 | 0,6 | 89,7 | 90,3 | 0 | 0,3 | 0,2 | 4,4 |
| 2001 | 0,4 | 90,9 | 91,3 | 0,08 | 0,2 | 0,07 | 3,3 |
| 2002 | 0,3 | 91,5 | 91,8 | 0 | 0,2 | 0,05 | 2,6 |

Tabel 2. Punetised. Immuunsustaust ja haigestumus 1992.–2002. a

| Aasta | Immuunsustaust (% 0–14 a lastest) | | | Haigestumise näitajad 1000 lapse kohta | | | Haigestumus 100 000 inimese kohta |
|-------|-----------------------------------|-----------------|------------------------|--|---------------------|----------------------|-----------------------------------|
| | Haigust põdenud | Vaktsi-neeritud | Immuunseid lapsi kokku | 0-aastased lapsed | 1-6 aastased lapsed | 7-14 aastased lapsed | |
| 1992 | | 0,2 | | 6,8 | 4,8 | 4,2 | 100,0 |
| 1993 | | 1,0 | | | | 70,6 | 1547,0 |
| 1994 | 13,0 | 12,0 | 25,0 | 12,6 | 9,5 | 3,3 | 109,0 |
| 1995 | 12,0 | 25,0 | 37,0 | 10,4 | 3,2 | 0,9 | 36,0 |
| 1996 | 11,0 | 37,0 | 48,0 | 9,3 | 2,3 | 0,5 | 26,0 |
| 1997 | 9,0 | 50,0 | 59,0 | 8,5 | 1,6 | 0,4 | 19,0 |
| 1998 | 8,0 | 61,0 | 69,0 | 5,6 | 2,3 | 1,3 | 32,0 |
| 1999 | 7,0 | 69,0 | 76,0 | 5,2 | 1,4 | 0,5 | 17,0 |
| 2000 | 5,0 | 75,0 | 80,0 | 3,9 | 1,8 | 1,1 | 26,0 |
| 2001 | 4,0 | 81,0 | 85,0 | 3,5 | 1,2 | 0,8 | 20,0 |
| 2002 | 3,0 | 85,0 | 88,0 | 2,5 | 0,6 | 0,1 | 7,0 |

Joonis 1. Mumps. Immuunsustaust ja haigestumus 1980.–2002. a.



Joonis 2. Punetised. Immuunsustaust ja haigestumus 1992.–2002. a.

