

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2013/56



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0343
Naslov programa	Etiologija, zgodnje odkrivanje in zdravljenje bolezni pri otrocih in mladostnikih
Vodja programa	13023 Tadej Battelino
Obseg raziskovalnih ur	7320
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2012
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 311 Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.05 Reprodukcijska medicina
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.01
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

3. Povzetek raziskovalnega programa²

SLO

Pojasnjevanje etiologije in s tem razvijanje možnosti za zgodnje odkrivanje ter vrhunsko zdravljenje bolezni v zgodnjem obdobju človekovega razvoja je stalna prioriteta visoko razvitih družb. Raziskovanje genskega ozadja je pogosto ključno za celoten nadaljnji potek zdravstvene obravnave bolnika in njegove družine.

Program je vključeval raziskovanje sedmih sklopov bolezni, ki jih povezuje prirojena etiologija: vrojene imunske pomanjkljivosti, genske osnove zgodnjih in poznih zapletov po zdravljenju akutne limfoblastne levkemije (ALL), odprto ovalno okno pri nastanku cerebrovaskularnih zapletov, genetsko ozadje zapletov in komorbidnosti pri sladkorni bolezni tipa 1 (SBT1), dejavniki tveganja za gastroezofagealno reflukso bolezen (GERB), genetski in imunološki dejavniki avtoimunskih poliglandularnih sindromov in genetski dejavniki avtoimunskega

obolenja ščitnice. Metode dela so obsegale klinično epidemiološki pristop za postavitev podatkovnih baz, klinične preiskave vključno s kateterizacijo srca, molekularno genetske preiskave in biokemične preiskave vključno z uporabo pretočnega citometrije in tandemске masne spektrometrije. Rezultati so bili objavljeni v skupno 25 SCI člankih (povprečni IF (interval) = 3.177 (1.216-14.505)), večinoma že večkrat citirani. Na področju imunskih pomanjkljivosti je bil postavljen slovenski in mednarodni register, ki je osnova za klinično in bazično raziskovalno delo. Opredelitev genetskih polimorfizmov, ki so povezani z zapleti zdravljenja ALL, predstavljajo osnovo za genetsko individualizacijo kemoterapije rakavih boleznih. Dokaz etiološke vloge odprtega foramen ovale pri cerebrovaskularnih zapletih otrok in mladostnikov predstavlja osnovo za nov algoritem klinične obravnave te populacije bolnikov. Tudi dokaz povezave genskih polimorfizmov s funkcionalnim stanjem ožilja pri mladih bolnikih s SBT 1 in povezave med citokini in rezidualnim delovanjem beta-celic predstavlja novo pot za podrobnejšo opredelitev bolnikov s to še vedno neozdravljivo kronično boleznijo. GERB v posebnih skupinah kronično bolnih otrok se je pokazala kot pomembna komorbidnost, pri kateri trenutno zdravljenje sicer izboljša simptome, ne vpliva pa na pogostnost ali trajanje refluksa. In končno so raziskave etiologije avtoimunskega poliglandularnega sindroma tip 1 pokazale etiološko vlogo blokirajočih protitelov proti imunsko kompetentnim celicam in posameznim citokinom, kar je odprlo povsem nov pogled na etiologijo te bolezni. Ob prirojeni nagnjenosti so navedeni sklopi boleznih hkrati najpogostejše kronične bolezni v dobi otroštva in mladostništva in zato predstavljajo pomembno obremenitev za zdravstveni sistem. Rezultati raziskav so prispevali k bazičnem znanju na posameznih področjih (zaključenih 7 doktorskih disertacij), ki ga je bilo mogoče neposredno aplicirati v klinično prakso obravnave težko bolnih otrok in mladostnikov, vključno z objavo mednarodnih smernic, in s tem izboljšati kvaliteto življenja njih in njihovih družin.

ANG

The research of the etiology and thus better understanding of the molecular and biochemical bases of diseases enable early detection and state-of-the-art treatment of chronic diseases in childhood. An early and correct genetic diagnosis may crucially influence further decisions on treatment and can help in understanding the prognosis of a particular disorder.

The research program was composed of seven fields: inborn immunodeficiencies, genetic bases of complications following the treatment of acute lymphoblast leukemia, patent oval window and cerebro-vascular insults, genetic background of complications and comorbidity in diabetes, risk factors in gastro-esophageal reflux disease, genetic and immune background of autoimmune polyglandular syndromes, and genetic background in autoimmune thyroid disease.

Methods include epidemiological approaches including national database construction, clinical approaches including cardiac catheterization, genetic approaches including direct sequencing and real-time PCR, and biochemical approaches including flow cytometry and tandem-mass spectrometry.

Results from this program were published in 25 SCI articles (mean impact factor (interval) = 3.177 (1.216– 14,505)), most of them already cited. In the field of inborn immunodeficiency a Slovene and a European register was established and used as a base for further clinical and basic research. The identification of genetic polymorphisms associated with side effects of chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia represents a further step towards genetically-individualized cancer therapy. Clear demonstration of persistent foramen ovale as an etiological factor in cerebrovascular events in children modified the diagnostic algorithm in this pediatric patient population. Genetic polymorphisms were also associated with signs of vascular damage in pediatric type 1 diabetes, along with different cytokines related to the residual beta-cell function. In selected pediatric patient populations gastro-esophageal reflux represented significant comorbidity only partially resolved by the use of proton-pump inhibitors. And finally, a new etiological role of blocking auto-antibodies against immune-competent cells and cytokines was discovered in patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1. In addition to their inborn etiology the investigated diseases include the most common chronic disorders of childhood and thus represent a significant burden to the health care system. Results of proposed research add to the basic knowledge on respective fields (7

PhD theses were completed), most of which may be directly translated into clinical practice, including published clinical guidelines. This may improve the health care of chronically ill children and adolescents, and improve the quality of their life and that of their families.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu³

SLO

Od zaprosenih 6160 letnih ur v predlogu programa je bilo odobrenih 1830 ur, kar je dobrih 33% letnih sredstev. Financiranje programa je bilo odobreno le za 3 leta od zaprosenih 6, 2012 podaljšano za leto dni, torej je skupno potekalo 4 leta. Skladno s tem je bil prilagojen obseg dela.

Predlog programa je sestavljalo sedem večjih sklopov. Delo v prvem sklopu »Vloga dednih dejavnikov za razvoj motenj hranjenja v adolescenci« zaradi okrnjenega financiranja ni bilo mogoče izvesti, in je prestavljen v bodoče programe. Pri ostalih sklopih smo delo prilagodili skladno z obsegom odobrenih sredstev.

1./ Vrojene imunske pomanjkljivosti

Po vzpostavitvi slovenskega nacionalnega registra za primarne imunske pomanjkljivosti (SLO-PID register) je bilo 2011 zaključena in objavljena raziskava o genetskih in demografskih značilnostih 87 bolnikov s sindromom Wiskott-Aldrich. Iz sklopa raziskav hude kombinirane imunske pomanjkljivosti je bil pripravljen pregled kliničnih in imunoloških značilnosti 10 novih in 63 znanih bolnikov. 2012 je bil objavljen zbirni članek 2 terciarnih centrov, ki je pokazal, da odkrivanje teh bolezni lahko pomembno izboljšamo z multidisciplinarnim pristopom: Pirrone, A et al Primary Immunodeficiency Diseases in two neighboring pediatric centers : registry data bring out a wide spectrum of diseases with complex clinical presentations. Clin Immunol 2012,37(4):365-370, IF=4.046.

Tabela 1. Pregled objav SCI člankov po letih in skupno

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2010	2	1,44 in 2,901
2011	2	2,916 in 3,932
2012	1	4.046
Skupaj	5	Povprečni IF=3,047

2./ Vloga genetskih polimorfizmov pri nastanku zgodnjih in poznih zapletov po zdravljenju akutne limfoblastne levkemije(ALL) v otroštvu

Analiza genskih polimorfizmov, ki bi lahko vplivali na kardiotoksičnost zdravljenja ALL v otroštvu, je bila zaključena in objavljena. Analiza polimorfizmov, ki bi lahko vplivali na toksičnost zdravljenja ALL v otroštvu, je bila izvedena 2011 in objavljena. Dodatno je bila 2011 narejena analiza toksičnosti in preživetja, ki je ugotovila, da polimorfizem MTHFD1 1958A zmanjša tveganja za hepatotoksičnost, polimorfizem TYMS 3R pa zmanjša za leukocitopenijo in trombocitopenijo. 2012 se je delo osredotočilo na zaključek in objavo vloge polimorfizmov pri popravljanju DNA na razvoj sekundarnega raka po zdravljenju ALL: Erčulj, N et al DNA repair polymorphisms influence the risk of second neoplasm after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Cancer Res Clin Oncol, 2012,7:1609-1617. (IF=2.558) Zaključilo in objavilo se je delo na polimorfizmih folatne poti pri zdravljenju ALL z metotreksatom: Erčulj, N et al Influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk. lymphoma, 2012, 53(6):1096-1104 (IF=2.58).

Tabela 2. Pregled objav SCI člankov po letih in skupno

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2009	1	1.939
2010	1	2,397
2011	2	3,032 in 2,492
2012	2	2.558 in 2.58
Skupaj	6	Povprečni IF=2,4997

3./ Pomen odprtega ovalnega okna pri nepojasnjenih ishemičnih cerebrovaskularnih

dogodkih v otroškem obdobju

Raziskava pomena odprtega ovalnega okna je temeljila na raziskavi opravljeni pri skupini otrok z ishemičnimi možganskimi kapmi in s prehodnimi ishemičnimi napadi. Direktni dokaz paradoksnе embolije ni mogoč, zato smo ugotavljali prisotnost in stopnjo desno-levega shunta s kontrastnim transkranijskim dopplerjem z Valsalvinim manevrom. Shunt je bil signifikantno pogostejši in večji pri otrocih z nepojasnjenimi ishemičnimi možganskimi kapmi in tistih s pridruženimi protrombotskimi motnjami (OR 6.10; 95% CI 1.41 - 26.3; p=0.015). Paradokсна embolija je tako pomemben razlog za otroško ishemično možgansko kap, objavljeno 2011. Dodatno smo 2011 objavili raziskavo o nastanku aortne regurgitacije pri otrocih po perkutani zapori odprtega Botallovega voda, kjer smo ehokardiografsko spremljali nastanek in razvoj aortne regurgitacije. Ugotovili smo, da se pojavi pri približno četrtini otrok po posegu, običajno pri majhnih otrocih s pomembnimi levo-desnimi shunti. Regurgitacija je praviloma blaga in sčasoma spontano izgine. V letu 2012 je bila raziskava razširjena na skupino otrok s tranzitornimi ishemičnimi atakami (TIA). Ugotovljeno je bilo, da je TIA značilno povezana z desno-levo komunikacijo (OR 4.75, 95 % CI 1.39-16.2, p = 0.013) in hkrati s protrombotičnimi motnjami. Rezultati so bili objavljeni v Perkovič-Benedik M et al A right-to-left shunt and prothrombotic disorders in pediatric patients presenting with transient ischemic attack. Eur J Pediatr. 2013 Feb;172(2):239-45. IF=1.879

Tabela 3. Pregled objav SCI člankov po letih in skupno

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2011	2	2,616 in 2,398
2012	1	1.879
Skupaj	3	Povprečni IF=2.298

4./ Genetsko ozadje zapletov in komorbidnosti pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo (SBT1)

2009 je bil vzpostavljen register prospektivno sledenih kazalcev presnovne urejenosti in zapletov za obdobje 1999-2009 za 650 otrok, mladostnikov in mladih odraslih s SBT1. V 2010 smo podatke dopolnili z novimi kliničnimi parametri in 2011 opravili raziskavo vpliva polimorfizmov gena za eNOS v povezavi z endotelno disfunkcijo, ki je napovedni faktor za srčnožilne bolezni. V drugem delu smo vzpostavili določevanje izoprostanov v urinu s pomočjo tandemске masne spektrometrije. Metoda je zaradi visoke cene standardnih spojin zelo draga, zato smo nabavili le standarde za preiskovane parametre in postavili analizni postopek. Glede na omejena finančna sredstva smo morali analize vzorcev odložiti na novo projektno obdobje. V tretjem delu smo pri bolnikih, ki imajo sočasno SBT1 in celiakijo, poleg značilnosti genotipa glavnega histokompatibilnostnega kompleksa določili tudi KIR in MIC A in B. Raziskava je odkrila novo možnost vpliva alelov MICA*008-B*08-A1-DR3-DQ2 na razvoj celiakije pri SBT1, kjer igra pomembno vlogo tudi bližina alela B*08 neodvisno od drugega razreda HLA. V sodelovanju z evropsko raziskovalno skupino smo 2011 dokončali raziskavo vpliva različnih HLA II podskupin na izločanje c-peptida pri imunoterapiji z molekulo DiaPep 277 in ugotovili, da bolniki SBT1 in HLA z nizkim tveganjem najbolje odgovorijo na imunoterapijo, objavljeno v Diabetes (IF=8.286). V kviru iste evropske skupine smo raziskovali vpliv nivoja citokinov na izločanje c-peptida pri SBT1 in 2012 objavili povezave med visokimi nivoji adiponektina in nižjim izločanje c-peptida ter pozitivno korelacijo med leptinom in rezistinom in rezidualnim delovanjem beta-celic: Pham MN et al European C-Peptide Trial. Serum adipokines as biomarkers of beta-cell function in patients with type 1 diabetes: positive association with leptin and resistin and negative association with adiponectin. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Feb;29(2):166-70.

Tabela 4. Pregled objav SCI člankov po letih in skupno, z IF

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2010	1	2,33
2011	2	1.571 in 8.286
2012	1	3.373
Skupaj	4	Povprečni IF = 3.89

5./ Pomen nekislega gastroezofagealnega refluksa pri nastanku gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) in njegovo zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke pri otrocih in mladostnikih z dejavniki tveganja za težke oblike GERB

Potekalo je zbiranje kliničnih podatkov za vse 3 načrtovane skupine bolnikov (cerebralna

paraliza, cistična fibroza, pooperativne nepravilnosti zgornjih prebavil). Delo je bilo 2010 zaključeno v skupini bolnikov s cistično fibrozo, kjer je bilo ugotovljeno in objavljeno, da je refluks neodvisen od kašlja in da ima kar ena tretjina bolnikov v slini prisotne žolčne kisline. Dodatno bila izvedena in objavljena raziskava kostne gostote pri bolnikih s celiakijo, ki imajo nižjo kostno gostoto tudi če se strogo držijo diete zaradi zmanjšane dnevnega vnosa kalcija in vitamina D.

2011 je potekala raziskava vpliva premedikacije ob gastrokopiji na število zapletov med posegom. Analiziranih je bilo 211 bolnikov, povprečna starost 8,2 let. Raziskava je ugotovila zelo nizko število zapletov, od katerih ni bil nobeden resen, akutnih zapletov je bilo statistično značilno manj v skupini, ki je prejela tudi midazolam.

2012 je bila zaključena in objavljena raziskava zdravljenja z inhibitorji protonske črpalke, ki je pokazala, da ta zdravila sicer zmanjšajo kislost refleksa in spremembe na sluznici požiralnika, ne pa tudi število ali trajanje refluksa samega: Turk H et al Effect of proton pump inhibition on acid, weakly acid and weakly alkaline gastro-esophageal reflux in children. World J Pediatr. 2013 Feb;9(1):36-41.

Tabela 5. Pregled objav SCI člankov po letih in skupno

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2010	2	2,183 in 4,089
2011	1	2,18
2012	1	1.216
Skupaj	4	Povprečni IF = 2.417

6./ Opredelitev genetskih in imunoloških dejavnikov pri razlikovanju avtoimunskih poliglandularnih sindromov.

Dopolnjen je bil nacionalni register bolnikov s avtoimunskimi poliglandularnimi sindromi. V sklopu mednarodnega sodelovanja je bila opredeljena vloga nevtralizirajočih protiteles proti interferonu na ekspresijo nekaterih genov pri bolnikih z APS 1. Ugotovili in objavili smo, da sta IL-22 IL-17F ključna naravna obramba proti kronični mukokutani kandidiazi in da je imunodeficienca posledica avtoimunskega dogajanja.

Raziskava se je nadaljevala v okviru mednarodnega sodelovanja usmerjenega v raziskovanje protiteles proti citokinom pri bolnikih z APS1. Dokazali smo, da so nevtralizirajoča protitelesa proti IFN- ω , IFN- α 2a, interleukin (IL)-17A IL-22 iz razreda IgG, pretežno IgG1 in IgG4. Te ugotovitve so bile potrjene na živalskem modelu. Ugotovitve so pomembne zato, ker postavljajo tvorbo protiteles proti citokinom na sam etiološki začetek bolezenskega procesa: Kärner J et al Anti-cytokine autoantibodies suggest pathogenetic links with autoimmune regulator deficiency in humans and mice. Clin Exp Immunol. 2013 Mar;171(3):263-72. IF = 3.36

Tabela 6. Pregled objav SCI člankov po letih in skupno, z IF

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2010	1	14.505
2012	1	3.36
Skupaj	2	Povprečni IF=8,932

7./ Avtoimunske bolezni ščitnice pri slovenskih mladostnikih – prevalenca, dedna osnova in povezava z vnosom joda.

V tem sklopu je bilo končano delo na analizi gena za tireoglobulin pri bolnikih s tiroiditisom Hashimoto. Dobljeni rezultati, ki niso pokazali vzročne povezave med avtoimunskim dogajanjem v ščitnici in polimorfizmi v genu za tireoglobulin, so bili objavljeni 2010 (IF = 1,73). S tem je bil ta del raziskave zaključen.

Tabela 7. Pregled objav SCI člankov po letih in skupno

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2010	1	1.73
Skupaj	1	Povprečni IF=1.73

Zaključek

Raziskovalni program je v vseh sedmih podskupinah prinesel pomembne rezultate, ki so bili objavljeni v SCI revijah in so večinoma že citirani.

Tabela 8. Zbirna tabela vseh objav SCI člankov po letih in skupno

Leto	Število SCI člankov	Impakt faktor
2009	1	1.939
2010	8	1.44; 2.901; 2,397; 2.33; 2.183; 4.098; 14.505; 1.73
2011	9	2.916; 3.932; 3,032; 2,492; 2.616; 2.398; 1.571; 8.286; 2.18
2012	7	4.046; 2.558; 2.58; 1.879; 3.73; 1.216; 3.36
Skupaj	25	Povprečni IF (interval) = 3.177 (1.216-14.505)

25 SCI članki je glede na skupna odobrena sredstva preseženo načrtovano delo, deloma tudi na račun mednarodnega sodelovanja.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

SLO

Od zaprošenih 6160 letnih ur v predlogu programa je bilo odobrenih 1830 letnih ur, kar je dobrih 33 % letnih sredstev. Financiranje programa je bilo odobreno le za skupno štiri leta (3+1) od zaprošenih šest. Glede na to je bilo potrebno izvedbo programa in njegov obseg prilagoditi. Delo v sklopu »Vloga dednih dejavnikov za razvoj motenj hranjenja v adolescenci« zaradi okrnjenega financiranja ne bo mogoče izvesti, zato je v celoti prestavljen v bodoče programe. Pri ostalih sklopih smo delo zastavili v prilagojenem obsegu skladno z obsegom odobrenih sredstev, kot je podrobneje navedeno v poročilu o realizaciji. Opravljeno delo in skupno 25 SCI objav z povprečnim faktorjem vpliva preko 3.1 pa kaže na nepričakovano visoko stopnjo realizacije prilagojenega programa dela, ki je bila delno omogočena tudi z mednarodnim sodelovanjem.

V sedmih raziskovalnih sklopih so bili doseženi vsi raziskovalni cilji, rezultati kliničnega raziskovanja so bili prenešeni v klinično prakso in vključeni v klinične smernice, tako klinični kot predklinični rezultati pa so odprli nova vprašanja, ki so izhodišče za nadaljen raziskovalno delo.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine⁵

Razen uvodne prilagoditve programa glede na odobreno število ur (33% od skupno zaprošenih) ni bilo pomembnih sprememb raziskovalnega programa oziroma njegove skupine.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁶

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	658348 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Primarne imunske pomanjkljivosti v dveh pediatričnih centrih</p> <p>ANG Primary Immunodeficiency Diseases in two neighboring pediatric centers</p>
		<p>V zadnjih desetletjih se je spekter primarnih imunskih pomanjkljivosti (PIP) izrazito povečal in vključuje bolezni, ki na različne načine prizadenejo delovanje imunskega sistema. Objavljenih je bilo več serij posameznih bolezni, vendar ni znano kako se te spremembe odražajo v klinični praksi na pediatričnih oddelkih.</p> <p>Namen: Na osnovi podatkov iz registra PIP v dveh pediatričnih centrih v Sloveniji in Italiji, smo preučevali pogostnost posameznih bolezni PIP v različnih kategorijah ter klinične in laboratorijske značilnosti ob začetku bolezni.</p> <p>Rezultati: V obeh centrih je bila potrjena diagnoza pri 136 bolnikih z raznoliko razporeditvijo med posameznimi kategorijami PIP. Ob zadnji analizi je bilo živih 109 bolnikov, kar pomeni pogostnost teh bolezni 31 na</p>

Opis	SLO	<p>milijon prebivalcev. Pri 79 bolnikih (58,1%) je bila diagnoza genetsko potrjena, pri čemer so bile ugotovljene mutacije v 29 različnih genih. Najpogostejši simptomi ob začetku bolezni so bili ponavljajoče okužbe (52.2%), vnetne manifestacije (36.7%), specifične sindromske značilnosti (30.8%), nenavadne okužbe (1.6%) in slabo napredovanje na teži (22.8%). Zdravljenje je vključevalo antimikrobna zdravila (20), transplantacijo krvotvornih matičnih celic (17), nadomeščanje imunoglobulinov (16) in imunosupresijsko zdravljenje (9).</p> <p>Zaključek: Na pediatričnih oddelkih so obravnavani bolniki z različnimi PIP s kompleksnimi kliničnimi prezentacijami. Odkrivanje PIP lahko pomembno izboljšamo z multidisciplinarnim pristopom, pri čemer je potrebno poleg okužb upoštevati tudi ostale simptome, ki se lahko razvijejo ob okvarah imunske funkcije.</p>	
	ANG	<p>In the last decades, the spectrum of primary immunodeficiency diseases (PIDs) has greatly widened, including disorders that can variably impair different immune functions. Although several case series have been published for each disorders, no data is available on how these changes have reflected in the clinical practice of pediatric departments.</p> <p>Aim of the study: Based on the analysis of registry data, we evaluated the distribution of diagnoses among different PID categories, the clinical features and diagnostic investigations at disease onset in two pediatric departments, namely in Slovenia and in Italy.</p> <p>Results: 136 patients have been diagnosed at the two centers, with a widespread distribution into different disease categories. Considering the 109 patients who were still alive at the last follow-up, prevalence of pediatric-onset-PID in our area was roughly estimated to be around 31 per million inhabitants. Diagnosis was genetically confirmed in 79 cases (58.1%), with 29 different genes found mutated. The most common presenting symptoms were: recurrent infections (52.2%), inflammatory manifestations (36.7%), specific syndromic features (30.8%), unusual infections (1.6%) and failure to thrive/growth retardation (22.8%). Treatments at follow-up include antimicrobials (20), hematopoietic stem cell transplantation (17), immunoglobulin replacement therapy (16), and immunosuppressants (9).</p> <p>Conclusions: A huge number of different PIDs are encountered in pediatric departments, often presenting with complex clinical pictures. Our results suggest that the identification of PID may be improved by a multidisciplinary approach, attaching importance not only to infections but also to other symptoms arising from a defective immune function.</p>	
	Objavljeno v	Academic Press; Clinical immunology; 2012; Vol. 37, iss. 4; str. 365-370; Impact Factor: 4.046; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.167; A': 1; Avtorji / Authors: Pirrone Angela, Markelj Gašper, Piscianz E., Koren Anja, Valencic Erica, Debeljak Maruša, Tommasini Alberto, Avčin Tadej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	26494169	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Genetski polimorfizmi v genih, ki kodirajo antioksidantne encime, so povezani z diabetično retinopatijo pri sladkorni bolezni tip 1	
	ANG	Genetic polymorphisms in genes encoding antioxidant enzymes are associated with diabetic retinopathy in type 1 diabetes	
		Izhodišča: Oksidativni stres je pomemben dejavnik razvoja mikroangiopatskih zapletov sladkorne bolezni. Preiskovali smo polimorfizme genov, ki uravnavajo tvorbo reaktivnih kisikovih spojin v povezavi z diabetično retinopatijo. Metode: Vključenih je bilo 124 bolnikov, polovica je imela diabetično retinopatije, polovica pa so bili bolniki brez retinopatije, ki so se ujemali po starosti, spolu, trajanju sladkorne bolezni in presnovni	

	Opis	SLO	urejenosti. Rezultati: Pokazala se je pozitivna korelacija med genotipom MnSOD Val/Val (OR 2.49, 95% CI 1.00-6.16, P = 0.045) in genotipom GSTM1-1 (2.63, 1.07-6.47, P = 0.031) z diabetično retinopatijo, njiuna kombinacija pa je tveganje še povečala (4.24, 1.37-13.40, P = 0.009). Drugi preiskovani polimorfizmi niso bili povezani niti z diabetično retinopatijo niti z nefropatijo. Zaključek: Izbrani polimorfizmi genov MnSOD in GSTM1 bi lahko bili del genetskega panela za določanje tveganja za diabetično retinopatijo.
		ANG	OBJECTIVE: Oxidative stress plays an important role in the development of microangiopathic complications in type 1 diabetes. We investigated polymorphic markers in genes encoding enzymes regulating production of reactive oxygen species in association with diabetic retinopathy or diabetic nephropathy. RESEARCH DESIGN AND METHODS: A total of 124 patients with type 1 diabetes were investigated in this case-control study. All subjects were matched for sex, age, and duration of diabetes. Genotyping was conducted using real-time PCR for p.Val16Ala polymorphism in the MnSOD gene and c.C-262T in the promoter region of the CAT gene. Multiplex PCR method was used for determination of GSTM1 and GSTT1 polymorphic deletions. Fluorescence-labeled PCR amplicons and fragment analysis was used for assessing the number of pentanucleotide (CCTTT) _n repeats in inducible nitric oxide synthase. RESULTS: A positive association of MnSOD genotype Val/Val (odds ratio šORđ 2.49, 95% CI 1.00-6.16, P = 0.045) and GSTM1-1 genotype (2.63, 1.07-6.47, P = 0.031) with diabetic retinopathy but not with diabetic nephropathy was demonstrated. Additionally, the combination of the two genotypes conveyed an even higher risk (4.24, 1.37-13.40, P = 0.009). No other investigated genetic polymorphisms were associated with either diabetic retinopathy or diabetic nephropathy. CONCLUSIONS: Selected polymorphisms in genes encoding MnSOD and GSTM1 could be added to a panel of genetic markers for identification of individuals with type 1 diabetes at an increased risk for developing diabetic retinopathy.
	Objavljeno v	American Diabetes Association.; Diabetes care; 2009; Vol. 32, no. 12; str. 2258-2262; Impact Factor: 6.718; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.317; A': 1; Avtorji / Authors: Hovnik Tinka, Dolžan Vita, Bratina Nataša, Trebušak Podkrajšek Katarina, Battelino Tadej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	26737881	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kronična mukokutana kandidiaza pri bolnikih z APECED ali timomom korelira z avtoimunostjo proti Th-17 povezanim citokinom
		ANG	Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines
	Opis	SLO	Kronična mukokutana kandidiaza (MKK) je pogosto prisotna pri t-celični imunskih pomanjkljivostih. Pri avtoimunskem poliglandularnem sindromu tip 1 (APECED) je MKK pogosto prvi klinični znak. Pri teh bolnikih smo ugotovili močno zmanjšan odgovor IL-17F in IL-22 na stimulacijo z antigenom <i>Candida albicans</i> , ob tem pa smo dokazali prisotnost nevtralizirajočih protiteles. Podobno smo dokazali tudi pri redkih bolnikih s timomom. Glede na dobljene rezultate sta IL-17F in IL-22 ključna v obrambnem mehanizmu proti okužbi s <i>Candido</i> . Vzrok za razvoj MKK pri bolnikih z APECED pa je tako avtoimunske narave.
			Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is frequently associated with T cell immunodeficiencies. Specifically, the proinflammatory IL-17A-producing Th17 subset is implicated in protection against fungi at epithelial surfaces. In autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED, or autoimmune polyendocrine syndrome 1), CMC is often the first sign, but the underlying immunodeficiency is a long-standing puzzle. In

		contrast, the subsequent endocrine features are clearly autoimmune, resulting from defects in thymic self-tolerance induction caused by mutations in the autoimmune regulator (AIRE). We report severely reduced IL-17F and IL-22 responses to both <i>Candida albicans</i> antigens and polyclonal stimulation in APECED patients with CMC. Surprisingly, these reductions are strongly associated with neutralizing autoantibodies to IL-17F and IL-22, whereas responses were normal and autoantibodies infrequent in APECED patients without CMC. Our multicenter survey revealed neutralizing autoantibodies against IL-17A (41%), IL-17F (75%), and/ or IL-22 (91%) in >150 APECED patients, especially those with CMC. We independently found autoantibodies against these Th17-produced cytokines in rare thymoma patients with CMC. The autoantibodies preceded the CMC in all informative cases. We conclude that IL-22 and IL-17F are key natural defenders against CMC and that the immunodeficiency underlying CMC in both patient groups has an autoimmune basis.
	Objavljeno v	Rockefeller University Press; The Journal of experimental medicine; 2010; Letn. 207, št. 2; str. 299-308; Impact Factor: 14.776; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.875; A'': 1; A': 1; Avtorji / Authors: Kisand Kai, Trebušak Podkrajšek Katarina, Bratanič Nevenka, Battelino Tadej
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	29623001 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Učinek neprekinjenega merjenja glukoze na hipoglikemijo pri sladkorni bolezni tip 1 ANG Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes
	Opis	SLO CILJ: Oceniti učinek kontinuiranega spremljanja glukoze na epizode hipoglikemije pri osebah z sladkorno boleznijo tipa 1. ZASNOVA RAZISKAVE IN METODE: V tej randomizirani, kontrolirani in multicentrični študiji je bilo 120 otrok in odraslih na intenzivni terapiji za sladkorno bolezen tipa 1 in nivojem glikiranega hemoglobina A(1c) (HbA(1c) <7,5%, naključno dodeljenih v kontrolno skupino, ki je opravljala standardno spremljanje z merilcem krvnega sladkorja, hkrati pa so bili opremljeni s prikritim kontinuirnim merilcem glukoze vsak drugi teden za pet dni, ali pa v skupino z kontinuirnim spremljanjem glukoze v realnem času. Primarni rezultat je bil čas na dan prebit v stanju hipoglikemije (intersticijska koncentracija glukoze <63mg/dL) v času 26 tednov. REZULTATI: Čas na dan prebit v stanju hipoglikemije (povprečje +/- SD) je bil statistično značilno krajši pri skupini z kontinuiranim spremljanjem nivoja glukoze (0,48 +/- 0,57) v primerjavi z kontrolno skupino (0,97 +/- 1,55). Razmerje povprečij je bilo 0,49 z 95% intervalom zaupanja (95% CI) 0,26-0,76 in p=0,03. HbA(1c) po 26 tednih je bil pri skupini s kontinuiranim spremljanjem glukoze nižji v primerjavi s kontrolno skupino (razlika: -0,27%, 95% CI = -0,47 do -0,07; p=0,008). Čas prebit v območju normoglikemije (70 - 180 mg/dL) je bil pri skupini s kontinuirnim spremljanjem glukoze statistično značilno daljši v primerjavi s kontrolno skupino (povprečno število ur na dan, 17,6 proti 16,0; p=0,009). ZAKLJUČKI: Kontinuirno spremljanje glukoze je povezano s skrajšanim časom tranjanja hipoglikemij in povezanim znižanjem v HbA (1c) pri otrocih in odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1. OBJECTIVE: To assess the impact of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in people with type 1 diabetes. RESEARCH DESIGN AND METHODS: In this randomized, controlled, multicenter study, 120 children and adults on intensive therapy for type 1 diabetes and a screening level of glycated hemoglobin A(1c) (HbA(1c)) <7.5% were randomly assigned to a control group performing conventional home monitoring with a blood glucose meter and wearing a masked continuous glucose monitor every second week for five days or to a group with real-time continuous glucose monitoring. The primary outcome was the time spent in hypoglycemia

		(interstitial glucose concentration <63 mg/dL) over a period of 26 weeks. Analysis was by intention to treat for all randomized patients. RESULTS: The time per day spent in hypoglycemia was significantly shorter in the continuous monitoring group than in the control group (mean +/- SD 0.48 +/- 0.57 and 0.97 +/- 1.55 h/day, respectively; ratio of means 0.49; 95% CI 0.26-0.76; P = 0.03). HbA(1c) at 26 weeks was lower in the continuous monitoring group than in the control group (difference -0.27%; 95% CI -0.47 to -0.07; P = 0.008). Time spent in 70 to 180 mg/dL normoglycemia was significantly longer in the continuous glucose monitoring group compared with the control group (mean hours per day, 17.6 vs. 16.0, P = 0.009). CONCLUSIONS: Continuous glucose monitoring was associated with reduced time spent in hypoglycemia and a concomitant decrease in HbA(1c) in children and adults with type 1 diabetes.
	Objavljeno v	American Diabetes Association.; Diabetes care; 2011; Vol. 34, no. 4; str. 795-800; Impact Factor: 8.087; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.294; A': 1; Avtorji / Authors: Battelino Tadej, Phillip Moshe, Bratina Nataša, Nimri Revital, Oskarsson Per, Bolinder Jan
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	29623769 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Uporaba GAD65 pri bolnikih z novo odkrito sladkorno boleznijo tip 1 ANG GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus
	Opis	SLO GAD65, izoforma dekarboksilaze glutaminske kisline, je pomemben antigen pri sladkorni bolezni tipa 1 je 65-kD. Hipoteza je predpostavljala, da lahko alum-modificiran GAD65 (GAD-alum) ohrani delovanje beta celic bolnikih z novoodkrito sladkorno boleznijo tipa 1. METODEDE: V raziskavo je bilo vključenih 334 preiskovancev, starih med 10 in 20 let, z novo odkrito sladkorno boleznijo in delno ohranjeno funkcijo beta celic (C-peptid nad 0,3 ng/l) ter prisotnimi protitelesi proti GAD65. Preiskovanci so po naključni izbiri prejeli ali 4 odmerke cepiva, dva odmerka cepiva in dva placeba, ali štiri odmerke placeba, na dvojno slep način. Glavna opazovana vrednost je bila sprememba v stimuliranem c-peptidu po 15 mesecih, dodatno pa še glikiranega hemoglobina, povprečni dnevni odmerek insulina, stopnja hipoglikemije in raven stimuliranega C-peptida na tešče in njegov maksimum. REZULTATI: Raven stimuliranega C-peptida se je zmanjšala na podobno stopnjo v vseh študijskih skupinah. Stimuliran c-peptid se pri 15 mesecih ni razlikoval med skupinami, prav tako ni bilo razlik v odmerkih inzulina, glikoziliranem hemoglobinu. Neželeni učinki so bili v vseh skupinah redki in blagi brez signifikantnih razlik. ZAKLJUČEK: Zdravljenje z GAD-alum v 15-mesečnem obdobju ni ohranilo izločanja c-peptida in ni vplivalo na klinične parametre sladkorne bolezni tip 1. (Financiranje: Diamyd Medical in Swedish Child Diabetes Foundation; ClinicalTrials.gov št. NCT00723411).
		ANG BACKGROUND: The 65-kD isoform of glutamic acid decarboxylase (GAD65) is a major autoantigen in type 1 diabetes. We hypothesized that alum-formulated GAD65 (GAD-alum) can preserve beta-cell function in patients with recent-onset type 1 diabetes. METHODS: We studied 334 patients, 10 to 20 years of age, with type 1 diabetes, fasting C-peptide levels of more than 0.3 ng per milliliter (0.1 nmol per liter), and detectable serum GAD65 autoantibodies. Within 3 months after diagnosis, patients were randomly assigned to receive one of three study treatments: four doses of GAD-alum, two doses of GAD-alum followed by two doses of placebo, or four doses of placebo. The primary outcome was the change in the stimulated serum C-peptide level (after a mixed-meal tolerance test) between the baseline visit and the 15-month visit. Secondary outcomes included the glycated hemoglobin level, mean daily insulin dose, rate of hypoglycemia, and fasting and maximum stimulated C-peptide levels. RESULTS: The stimulated C-peptide level declined to a similar degree in all study groups,

		and the primary outcome at 15 months did not differ significantly between the combined active-drug groups and the placebo group (P=0.10). The use of GAD-alum as compared with placebo did not affect the insulin dose, glycated hemoglobin level, or hypoglycemia rate. Adverse events were infrequent and mild in the three groups, with no significant differences. CONCLUSIONS: Treatment with GAD-alum did not significantly reduce the loss of stimulated C peptide or improve clinical outcomes over a 15-month period. (Funded by Diamyd Medical and the Swedish Child Diabetes Foundation; ClinicalTrials.gov number, NCT00723411.).
Objavljeno v		Massachusetts Medical Society.; The New England journal of medicine; 2012; Vol. 366, no. 5; str. 433-442; Impact Factor: 53.298;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; A'': 1;A': 1; Avtorji / Authors: Ludvigsson Johnny, Krisky David, Casas Rosaura, Battelino Tadej, Castano Luis, Greening James, Kordonouri Olga, Otonkoski Timo, Pozzilli Paolo, Robert Jean-Jacques, Veeze Henk J., Palmer Jerry
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	205740 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Antifosfolipidni sindrom <i>ANG</i> Antiphospholipid antibody syndrome
	Opis	<i>SLO</i> Prof. dr. Tadej Avčin je vrhunski mednarodni ekspert za antifosfolipidni sindrom, o tem ima vabljen pravadanjanja in poglavja v učbenikih pediatrije in pediatrične revmatologije. <i>ANG</i> Prof. Tadej Avčin is a leading international expert on Antiphospholipid syndrome nad has invited lectures and chapters in textboos of pediatrics and pediatric reumathology.
	Šifra	F.17 Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
	Objavljeno v	Springer; Textbook of clinical pediatrics; 2012; Str. 1641-1648; Avtorji / Authors: Avčin Tadej
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
2.	COBISS ID	1154324 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<i>SLO</i> European journal of endocrinology. Battelino, Tadej (urednik 2008-, član uredniškega odbora 2008-). Bristol: BioScientifica. ISSN 0804-4643 <i>ANG</i> European journal of endocrinology. Battelino, Tadej (editor 2008-, editorial board member 2008-). Bristol: BioScientifica. ISSN 0804-4643
	Opis	<i>SLO</i> Prof. Tadej Battelino je urednik in član uredniškega odbora revije, ki jo vodi SCI, faktor vpliva 3.1 <i>ANG</i> Prof. Tadej Battelino is editor and editorial board member of SCI listed journal, impact factor 3.1
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	European journal of endocrinology. Bristol: BioScientifica. ISSN 0804-4643
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo
3.	COBISS ID	27645401 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Sladkorna bolezen tipa 1 pri otrocih

		ANG	Diabetes in children
Opis	SLO	Vabljen predavanje na uradni podiplomski šoli European Association for the Study of Diabetes (EASD): Minkowski Advanced Postgraduate Course. Prenos slovenskega znanja v tujino.	
	ANG	Invited lecture on the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Minkowski Advanced Postgraduate Course. Transfer of state-of-the-art knowledge.	
Šifra	B.04 Vabljen predavanje		
Objavljeno v	2010; Avtorji / Authors: Battelino Tadej		
Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa		
4.	COBISS ID	28112857	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Napredno zdravljenje in tehnologije pri sladkorni bolezni	
	ANG	Advanced technologies & treatments for diabetes	
Opis	SLO	Znanstvena monografija, ki vključuje 13 področij novih terapij in tehnologij v diagnostiki in zdravljenju sladkorne bolezni: zdravila, inzulinske črpalke, senzorje, informacijske tehnologije, mobilne platforme in integracijske sisteme.	
	ANG	This international book contains 13 fields in new treatments and technologies for diabetes, including drugs, infusion devices, sensors, information technologies, mobile technologies and integrative systems.	
Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige		
Objavljeno v	Wiley-Blackwell; 2011; 268 str.; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Moshe Philip, Battelino Tadej		
Tipologija	2.01 Znanstvena monografija		
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Zoisova nagrada za vrhunske dosežke v medicini	
	ANG	Zois Award for outstanding achievements in medicine	
Opis	SLO	Prof. dr. Tadej Battelino je leta 2012 prejel Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke v medicini.	
	ANG	Prof. dr. Tadej Battelino was conferred the 2012 Zois Award for his outstanding achievements in medicine. This is the highest national scientific award in Slovenia given out once a year	
Šifra	E.01 Domače nagrade		
Objavljeno v	Dnevno časopisje, tiskani in elektronski mediji		
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		

9. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁸

Člani programske skupine so v obdobju 2009 do 2012 objavili številne članke v uglednih mednarodnih revijah.

Na področju klinične imunologije - 11 dodatnih SCI člankov, kot npr.:

- RINA, M et al Inactive disease and remission in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 2012, 64(5);683-693. [COBISS.SI-ID 658092],
- ČUČNIK, S et al Avidity of anti-β2-glycoprotein I antibodies in patients with or without antiphospholipid syndrome. *Lupus*, Oct. 2011, 20(11);1166-1171 [COBISS.SI-ID 28788185],
- KOSMAČ, M et al Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. *Pediatr Res*, 2011, vol. 69, no. 3, str. 243-248, ilustr., doi: 10.1203/PDR.0b013e318208451d. [COBISS.SI-ID 28392409],

- BOFFA et al Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome : data from a multicentric prospective European women cohort. *Thromb haemost*, 2009, 102(1)25-28. [COBISS.SI-ID 25782233],

Na področju diabetologije/endokrinologije/klinične genetike - 28 dodatnih SCI člankov kot npr:

- KOSEM, R e tal. Cathepsin C Gene 5'-Untranslated Region Mutation in Papillon-Lefèvre Syndrome. *Dermatology*, 2012, 1-11, [COBISS.SI-ID 583596], [
- GROŠELJ, U et al Five novel mutations and two large deletions in a population analysis of the phenylalanine hydroxylase gene. *Molecular genetics and metabolism*, 2012, 106(2) 142-148 [COBISS.SI-ID 29876441],
- PHILLIP, M et al Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 2012, 13(3) 215-228 [COBISS.SI-ID 29706713
- CINEK, O. et al Heterogeneity in the systems of pediatric diabetes care across the European Union. *Pediatric diabetes*, sep. 2012,16(13)5-14. [COBISS.SI-ID 688300]
- CHILD, C et al Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6) E1025-E1034 [COBISS.SI-ID 29622745

10. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Dobljeni rezultati lahko prispevajo k razvoju znanosti na pet glavnih načinov:

Objave lastnih rezultatov v CSI revijah z visokim faktorjem vpliva so mednarodno sprejeti kazalec kakovosti znanstveno-raziskovalnega dela in ključno prispevajo k oceni in ugledu slovenske znanosti in medicine v Evropi in svetu. Skupno 25 objav v SCI revijah (povprečni IF (interval) = 3.177 (1.216-14.505)), ki so večinoma že večkrat citirane, so gotovo najboljši pokazatelj prispevka k razvoju znanosti. Dobljeni in objavljeni rezultati so odprli tudi številna nova vprašanja, ki so izhodišče za nadaljnje raziskovalno delo. Pomemben je tudi razvoj novih laboratorijskih metod, ki so sedaj uporabne v rutinski diagnostiki.

Vključevanja v evropske in mednarodne raziskovalne projekte z lastnim raziskovalnim delom omogoča razširjanje slovenskega znanja in hkrati sočasen prenos tujega znanja in tehnologij v RS.

Predstavitev lastnih izvornih znanstvenih rezultatov na mednarodnih znanstvenih konferencah in vabljenih predavanjih dviguje odmevnost in odraža kvaliteto slovenskega znanstveno-raziskovalnega dela. Raziskovalci na programih so imeli v poteku dela na programu več deset vabljenih predavanj na mednarodnih znanstvenih srečanjih in desetine strokovnih predstavitev lastnih rezultatov zunaj RS.

Vključenost študentov in mladih raziskovalcev na doktorskem študiju v raziskovalno delo, ki prinese izvirne znanstvene rezultate, pomembno dviguje nivo pedagoškega procesa. V času izvajanja programa so bili raziskovalci na programu mentorji skupno 7 zaključenim disertacijam.

Prenos znanstvenih rezultatov v klinično prakso predstavlja dvig kvalitete obravnave bolnikov, kar pomembno vpliva na razvoj in kvaliteto terciarne zdravstvene obravnave in zdravstvenega stanja prebivalstva v državi. Objavljene metode, analitične tehnologije in terapevtski pristopi, ki izhajajo iz programa, so bili neposredno uvedeni v klinično prakso, nekateri tudi v obliki mednarodnih kliničnih smernic.

ANG

Results from the research project may add to the scientific development in five distinctive ways:

Publications in SCI listed scientific journals with high impact factors are internationally accepted indicators of the level of scientific research and significantly contribute to the international

prestige of Slovenian scientific research. Results from this program were published in 25 SCI articles (mean impact factor (interval) = 3.177 (1.216– 14,505)), most of them already cited. Obtained and published results also opened several new scientific questions relevant for the ongoing research. Important was also the development and optimization of new laboratory methods now used in routine diagnostics.

Integration into EU and international research projects enables the transfer of Slovenian research into international scientific community and promotes exchange of ideas and technologies.

Presentation of our own original scientific data on international meetings and invited lectures promote the recognition and the standing of Slovenian scientific research. Researchers presented their research and results on dozens invited lectures and several dozen presentations on scientific meetings.

Incorporation of graduate students in the publishable scientific research enables our PhD programs to be internationally comparable and recognized. Researchers mentored 7 completed PhD student programs.

Translation of the scientific data into clinical routine increases the quality of tertiary clinical care and thus the general health care. Analytical, diagnostic and therapeutic methods, published based on the research data, were directly implemented into clinical routine and some also incorporated into published international guidelines.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Izvirni znanstveni dosežki, njihova mednarodna objava in citiranost se vključujejo v številne statistične obdelave uspešnosti držav članic ES in OECD in s tem Slovenski državi prinesejo ugled in boljše izhodišče za pridobivanje namenskih sredstev iz različnih skladov ES. To je poseben pomembno na področju visokega šolstva in znanstveno-raziskovalne dejavnosti, kjer se Slovenija običajno uvršča na sredino razpredelnic. Lastno znanstveno-raziskovalno delo je potreben pogoj tudi za vključevanje v skupne evropske raziskovalne projekte, ki jih financira ES.

Za sodobno razvito družbo je ključna izobrazbena raven njenih članov. Visoko šolstvo, predvsem podiplomski programi, ki so neločljivo povezani z znanstveno-raziskovalnim delom, je bistveno opredeljeno prav z merljivo raziskovalno uspešnostjo učiteljev in znanstvenih sodelavcev. Raziskovalci so bili v obdobju tega raziskovalnega programa mentorji 7 končanim doktorskim študijem, doktorandi so povprečno objavili več kot en SCI članek z faktorji vpliva večinoma v najmanj srednjem razredu kategorije strokovnega področja revije. S tem je opravljeno raziskovalno delo v okviru programa pomembno prispevalo h kvaliteti slovenskega podiplomskega izobraževanja.

Nivo zdravstvene oskrbe je v sodobnem svetu ključni pokazatelj kvalitete posamezne družbe in države. Neposreden prenos raziskovalnih dognanj v klinično prakso, tako v diagnostično rutino kot tudi v obliki objavljenih mednarodnih kliničnih smernic, pomeni bistven prispevek k kvaliteti zdravstva in ima neposredne pozitivne učinke za posamezne člane družbe.

Končno lastno izvirno znanje in prenašanje le-tega v procesu izobraževanja dviguje splošni kulturni nivo družbe, ki temelji na argumentiranem soočenju dejstev in dialogu različnih z dokazi podprtih spoznanj.

ANG

The original scientific achievements, their international publication and citations are incorporated into many statistical analysis of achievements of EU and OECD member states, increasing reputation and better position of Slovenia for acquisition of funding and grants from different EU funds. This is especially important in the fields of higher education and scientific research, where Slovenia is usually positioned in the middle of the rankings. Our own scientific research is also important requirement to get involved into joint European research projects financed by the EU.

The educational level of its members is crucial for modern society. The higher education, especially the graduate programs inseparably linked with the scientific research, are essentially defined with measurable research criteria achievements of its teachers and scientific staff. The researchers were mentors of 7 PhD theses during the duration of this research program. The PhD students published more than one research paper on average in scientific journals with at least middle class impact factors. Consequently our research work under the program has importantly contributed to the quality of Slovenian graduate education.

The quality of health care is one of the most crucial indicators of well-being of the society and the country in the modern world. The transfer of research achievements into the clinical routine and the international clinical guidelines is important contribution to the quality of the health care and has direct positive impact on members of the society.

Finally, our own original knowledge and its implementation into the process of education is increasing the cultural level of society, based on reasoning and dialogue of different evidence-based arguments,

11. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2012¹²

11.1. Diplome¹³

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	
bolonjski program - II. stopnja	
univerzitetni (stari) program	

11.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
28512	Tinka Hovnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28571	Nataša Toplak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33868	Urh Grošelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
19091	Rok Kosem	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
35093	Mirjana Perković Benedik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Bojana Radošević	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Barbara Faganel Kotnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

12. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁵

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
28512	Tinka Hovnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
B - gospodarstvo
C - javna uprava
D - družbene dejavnosti
E - tujina
F - drugo

13. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2012

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
		<input type="text"/>		

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
B - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
C - študent - doktorand iz tujine
D - podoktorand iz tujine

14. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2012¹⁶

SLO

EUBIROD (EU No 101042): European Best Information through Regional Outcomes in Diabetes
 IN FORM: (EAHC Project, <http://inform.sanicademia.eu/>)
 Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)
 Eurofever Project (EAHC, Project No2007332)

15. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2012), potekali izven financiranja ARRS¹⁷

SLO

Raziskovalci so bili vključeni v 7 raziskav zdravil in medicinskih pripomočkov za tuje uporabnike. Rezultati teh projektov so bili objavljeni :

- LUDVIGSSON, J, KRISKY, D, CASAS, R, BATTELINO, T**, e tal. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. j. med.*, 2012, 366(5)433-442, [COBISS.SI-ID [29623769](#)], [JCR, WoS do 13. 3. 2013: št. citatov (TC): 16, čistih citatov (CI): 16, normirano št. čistih citatov (NC): 6]
- BATTELINO, T, PHILLIP, M, BRATINA, N, NIMRI, R** et al Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 2011, 34(4)795-800, [COBISS.SI-ID [29623001](#)], [JCR, WoS do 13. 3. 2013: št. citatov (TC): 38, čistih citatov (CI): 37, normirano št. čistih citatov (NC): 11]
- CONGET, I, BATTELINO, TGIMÉNEZ, M, GOUGH, H.** The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA(1c)) : design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes technol. ther.*, 2011,13(1)49-54 [COBISS.SI-ID [28112601](#)], [JCR, WoS do 17. 1. 2013: št. citatov (TC): 5, čistih citatov (CI): 5, normirano št. čistih citatov (NC): 2]
- CHILD, CJ., ZIMMERMANN, A G., SCOTT, RS., CUTLER, GB.,BATTELINO, T, BLUM, WF.** Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6)E1025-E1034[COBISS.SI-ID [29622745](#)], [JCR, WoS do 13. 3. 2013: št. citatov (TC): 5, čistih citatov (CI): 5, normirano št. čistih citatov (NC): 2]
- DAVIS, SN., HORTON, ES., BATTELINO, T, RUBIN, RR** et al. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the

treatment of type 1 diabetes : research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes technol. ther.*, 2010,12(4)249-255[COBISS.SI-ID [26738137](#)], [JCR, WoS do 15. 2. 2013: št. citatov (TC): 9, čistih citatov (CI): 8, normirano št. čistih citatov (NC): 2]

6. BERGENSTAL, R, TAMBORLANE, WV., AHMANN, A, ... BATTELINO, Tadej et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N. Engl. j. med.*, 2010, 363(4)311-320[COBISS.SI-ID [27646425](#)], [JCR, WoS do 12. 3. 2013: št. citatov (TC): 103, čistih citatov (CI): 101, normirano št. čistih citatov (NC): 40]

7. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I et al The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012 Dec;55(12):3155-62.

16. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁸

SLO

Iz dela raziskovalne skupine so izšle klinične smernice in/ali nacionalni in mednarodni registri, ki so neposredno implementirani v klinično prakso.

PHILLIP, Moshe, DANNE, Thomas, SHALITIN, Shlomit, BUCKINGHAM, Bruce, LAFFEL, Lori, TAMBORLANE, William V., **BATTELINO, Tadej**. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 2012, vol. 13, iss. 3, str. 215-228, tabele. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5448.2011.00849.x/abstract>. [COBISS.SI-ID [29706713](#)], [WoS do 13. 3. 2013: št. citatov (TC): 6, čistih citatov (CI): 6, normirano št. čistih citatov (NC): 6, Scopus do 13. 3. 2013: št. citatov (TC): 8, čistih citatov (CI): 8, normirano št. čistih citatov (NC): 8]

BOFFA, Marie-Claire, LACHASSINNE, E, BOINOT, Catherine, DE CAROLIS, Sara, **AVČIN, Tadej**. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome : a result update. *Lupus*, 2009, letn. 18, št. 10, str. 900-904, doi: [10.1177/0961203309106951](https://doi.org/10.1177/0961203309106951). [COBISS.SI-ID [25794009](#)], [JCR, WoS do 17. 1. 2013: št. citatov (TC): 3, čistih citatov (CI): 3, normirano št. čistih citatov (NC): 1, Scopus do 13. 6. 2012: št. citatov (TC): 2, čistih citatov (CI): 2, normirano št. čistih citatov (NC): 1]

17. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁹	

18. Izjemni dosežek v 2012²⁰

18.1. Izjemni znanstveni dosežek

Prof.dr. Tadej Battelino, dr.med., pediater endokrinolog na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, je soavtor izvirnega znanstvenega članka, ki obravnava preizkušanje cepiva proti GAD65, ki je eden glavnih avtoantigenov pri sladkorni bolezni tipa 1, kar je prispevalo k razumevanju avtoimunskih procesov T-celične in humoralne imunosti v zgodnji fazi kliničnega stadija sladkorne bolezni tipa 1. Gre za članek z naslovom GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus, ki je bil objavljen v ugledni reviji The New England journal of medicine (N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):433-42) in ima faktor vpliva 53.29.

18.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Prof. dr. Tadej Battelino je leta 2012 prejel Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke v medicini. Ukvarja se s kliničnimi raziskavami možnosti preprečevanja sladkorne bolezni tipa 1, ki je najpogostejša kronično neozdravljiva bolezen med otroki, mladostniki in mladimi odraslimi. Med najizvirnejšimi raziskavami je bilo preizkušanje cepiva proti GAD65, ki je eden glavnih avtoantigenov pri sladkorni bolezni tipa 1, kar je prispevalo k razumevanju avtoimunskih procesov T-celične in humoralne imunosti v zgodnji fazi kliničnega stadija sladkorne bolezni tipa 1. Izjemne dosežke je imel pri kliničnih raziskavah uporabe inzulinskih črpalk in naprav za neprekinjeno merjenje glukoze pri sladkorni bolezni tipa 1. Razvil je genetski laboratorij na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana. Pomembno je njegovo povezovanje kliničnega dela s kliničnim in bazičnim raziskovanjem in s tem neposredni prispevek k izboljšanju kakovosti zdravstvene oskrbe kakor tudi prepoznavnosti slovenske medicine v svetu.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščenca oseba JRO
in/ali RO s koncesijo:*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Tadej Battelino

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	29.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2013/56

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani ARRS (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski

dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2012), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite število opravljenih diplom v času trajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹⁴ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)

¹⁵ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2012), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁶ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁸ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁹ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

²⁰ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2013 v1.00

77-BE-B7-98-89-41-BD-71-CA-49-35-15-41-8F-7E-6C-66-06-AF-91

Področje: 3.05 Reprodukcijska biologija človeka
Dosežek: 1.01 Izvirni znanstveni članek

Ludvigsson J et al: *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):433-42. doi:
10.1056/NEJMoa1107096.

GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus.



Prof.dr. Tadej Battelino, dr.med., pediater endokrinolog na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, je soavtor članka, ki obravnava preizkušanje cepiva proti GAD65, ki je eden glavnih avtoantigenov pri sladkorni bolezni tipa 1, kar je prispevalo k razumevanju avtoimunskih procesov T-celične in humoralne imunosti v zgodnji fazi kliničnega stadija sladkorne bolezni tipa 1.

Področje: 3.05 Reprodukcijska človeka

Dosežek: E.01 Domača nagrada

Zoisova nagrada za vrhunske dosežke v medicini 2012

Prof.dr. Tadej Battelino, dr.med., pediater endokrinolog na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, je leta 2012 prejel Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke v medicini. Izrednega pomena je njegovo povezovanje kliničnega dela s kliničnim in bazičnim raziskovanjem in s tem neposredni prispevek k izboljšanju kakovosti zdravstvene oskrbe, kakor tudi prepoznavnosti slovenske medicine v svetu.