

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/210



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-4116
Naslov projekta	Genetske in klinične značilnosti hiperholesterolemij pri otrocih in mladostnikih
Vodja projekta	13023 Tadej Battelino
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	3781
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.05 Reprodukcijska medicina
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Hiperholesterolemija (HH) sodi med tiste glavne dejavnike tveganja za razvoja ateroskleroze in bolezni srca in ožilja (BSO), na katere je mogoče znatno vplivati, pogoj je le pravočasna prepoznavna ter ustrezno zdravljenje. V veliki večini primerov je HH poligenske etiologije. Precej redkejša pa je monogenska HH, pri kateri gre v večinoma za heterozigotno družinsko HH (DH), njena pogostnost je približno 1 na 500 ljudi. V Sloveniji

imamo – glede na dostopne podatke kot edina država na svetu – uveden nacionalni program populacijskega presejanja za HH (v starosti 5 let), ki nam v praksi omogoča zgodnjo prepoznavo in obravnavo otrok s HH. Definitivna potrditev DH pri bolnikih z HH, ki jih odkrijemo s presejanjem, pa bo mogoča šele z uvedbo genetske analize genov LDLR, APOB, PCSK9, katerih mutacije povzročajo DH.

Potrditev DH je še posebej pomembna pri otrocih in mladostnikih, ker imajo ti praviloma še neizraženo klinično sliko, pogosto še neizraženo ali nejasno družinsko anamnezo, hkrati pa so ciljna skupina za primarno preventivo ATS in BSO. Uvedba genetske diagnostike nam bo omogočila tudi oblikovanje nacionalnega registra bolnikov z DH, kamor bomo vključili tudi odrasle svojce otrok in mladostnikov. To nam bo v naslednjem koraku omogočilo študijo prognostičnega pomena izbranih genetskih, laboratorijskih in kliničnih značilnosti pri bolnikih z DH, ter opredelitev učinkovitosti populacijskega presejanja HH, pri iskanju bolnikov z DH. Genetsko diagnostiko smo želeli razširiti tudi na raziskovanje farmakogenetske variabilnosti, kar bi nam omogočilo zdravljenje posameznika z zanj najbolj ustreznim odmerkom statina in hkrati povečanje varnosti zdravljenja, kar je še posebej pomembno pri bolnikih z DH, pri katerih je zdravljenje doživljenjsko.

ANG

Hypercholesterolemia (HCH) is considered to be one of the main risk factors for the development of the atherosclerosis (ATS) and cardiovascular disease (CVD), which could be substantially modified; the only condition is to recognize and to treat it in time. In the great majority of the cases, the etiology of the HCH is polygenic. Much rarer is the monogenic HCH, which mostly is heterozygous familial HCH (FH), its frequency is estimated to be 1 in 500. In Slovenia there is – according to the available data unique in the world – a nation wide population screening for the HCH (at the age of five), which enables early recognition and treatment of the children with HCH. But the definitive diagnostics of the FH will be possible only after the implementation of the genetic testing of FH causative genes (LDLR, APOB, PCSK9).

The diagnosis of the FH is especially important in children and adolescents because most of them are clinically asymptomatic; frequently they have yet unexpressed or unreliable family history; they are the target group for the primary preventive of ATS and CVD. The implementation of the genetic diagnostics will enable us to found the national registry of the FH patients where also the adult relatives of the children and adolescents with the FH will be included. That will in the next step enable us to study the prognostic value of the specific genetic, laboratory and clinical characteristics of the patients with the FH, and to assess the effectiveness of the population screening of the HCH for the identification of patients with the FH. The genetic diagnostics will be broadened to analyze also pharmacogenetic variability, which could be used to guide statin therapy and increase its safety in clinical practice, which is especially important for the FH patients which usually need lifelong therapy.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Na KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove (KOEDPB) Pediatrične klinike smo med letoma 2011 in 2014 zbirali bolnike s klinično opredeljeno hiperholesterolemijo (HH). Klinično smo skupaj prepoznali 366 bolnikov in izolirali njihovo DNA. Oblikovali smo DNA banko in register bolnikov s hiperholesterolemijo (HH), ki zajema klinične, antropometrične in laboratorijske podatke posameznega bolnika.

V času trajanja projekta smo uspešno uvedli in optimizirali različne molekularno genetske metode (PCR, presejalni metodi dHPLC v letu 2012 in analiza HRM v letu 2013, sekvenciranje kodirajoče regije po Sangerju in MLPA) s katerimi smo analizirali izbrane gene za hiperholesterolemijo (*LDLR*, *APOB* in *PCSK9*). V letu 2014 smo uporabljene analize nadgradili s sodobno metodo sekvenciranja naslednje generacije (NGS), ki omogoča še hitrejšo analizo. Uporabili smo tarčno resekveniranje panela genov za hiperholesterolemijo (ADH MASTR, ki vključuje promotorsko in vse kodirajoče regije genov *LDLR*, *PCSK9* in *APOE* ter izbrano regijo gena *APOB*) na aparatu za sekvenciranje naslednje generacije. Metodo smo validirali na že znanih rezultatih iz preteklih let.

Opredeljene velike delecije in duplikacije smo potrdili z metodo MLPA.

Analizo genov povezanih z razvojem HH smo analizirali pri 272 bolnikih s klinično opredeljeno hiperholesterolemijo. Glede na rezultate lahko bolike razdelimo v tri skupine:

1. Skupina z avtosomno dominantno hiperholesterolemijo (155 bolnikov)
 - 105 bolnikov ima prisotno vzročno mutacijo v genu za LDLR (družinsko hiperholesterolemijo). Opredelili smo 23 znanih mutacij in 2 znani večji deleciji. Poleg teh smo opredelili 8 novih v literaturi še ne opisane mutacije gena *LDLR*.
 - 50 bolnikov ima prisotno mutacijo v genu za APOB (okvaro proteina APOB, tip hiperholesterolemije ADH). Opredelili smo 2 znani in 1 novo mutacijo.
 - v genu za *PCSK9* mutacij nismo opredelil.
2. Skupina bolnikov avtosomno recesivno hiperholesterolemijo (2 bolnika):
Gre za izredno redko obliko HH s prisotno vzročno mutacijo v genu *LIPA*, ki se imenuje bolezen skladiščenja holesterolnih estrov (CESD, angl. cholesterol ester storage disease).
3. Skupina poligenskih hiperholesterolemij (115 bolnikov):
Gre za bolnike s prisotno APOE E4 izoformo, ki je povezana s višjimi serumskimi vrednostmi LDL holesterola

Rezultati genetskih raziskav kažejo, da je populacijsko presejanje učinkovit način zgodnjega prepoznavanja hiperholesterolemije v otroštvu, kar v Sloveniji poteka v okviru presejanja petletnikov. To dokazuje izreden pomen univerzalnega presejanja v prepoznavanju in kasnejšem vodenju bolnikov s hiperholesterolemijo, vključno z otroci, ki imajo le mejno povišane vrednosti holesterola in negativno družinsko anamnezo. Prepoznavanje hiperholesterolemije na primarni zdravstveni ravni z biokemijskim testiranjem, ki mu sledi endokrinološka obravnava in usmerjeno sekvenciranje naslednje generacije v terciarni zdravstveni ustanovi sta se izkazala kot učinkovita in cenovno sprejemljiva strategija prepoznavanja hiperholesterolemije. To je ugotovitev izrednega pomena, ki bo zelo verjetno v svetovnem merilu vplivala na bodoča priporočila za presejanje otrok za hiperholesterolemijo. Ugotovitve smo opisali v rokopisu, ki je bil v januarju poslan v pregled za objavo v reviji *The Journal of the American Medical Association* z izredno visokim faktorjem vpliva (IF 30). Presejanje otrok za hiperholesterolemijo pa smo opisali tudi v preglednem članku Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Archives of Disease in Childhood*, 2012, 97(3):. 272-6, [COBISS.SI-ID [29621977](#)].

Glede na rezultate in podatke iz literature smo opredelili strategijo genetske analize uporabe klasičnih molekularno genetskih pristopov tako, da v prvi stopnji določamo prisotnost najpogostejše mutacije p.Arg3500Gln v genu *APOB*. V primerih, ko ta ni prisotna, nadaljujemo z genetsko analizo celotne kodirajoče regije gena *LDLR*. Pri bolnikih, kjer spremembe v genu *APOB* in/ali v genu *LDLR* niso prisotne, sledi analiza regij gena *PCSK9*, kjer se mutacije pogosteje nahajajo (eksoni 1, 2, 4, 6, 7 in 9). Če je skupina bolnikov velika, je cenovno ugodnejše tarčno resekveniranje panela genov za hiperholesterolemijo.

Uvedli in optimizirali smo metode genotipizacije za analizo presnovne poti obrambe pred oksidativnim stresom (SOD2) ter gene za inflamasijski kompleks (NLRP1, NLRP3). Za opredelitev farmakogenetske variabilnosti posameznika pri zdravljenju s statini smo uvedli metode za določanje prisotnosti polimorfnihih markerjev z analizo TaqMan ali KASPar. Opravili smo analizo 6 polimorfizmov v genih za prenašalce statinov (SLCO1B1, ABCB1 in ABCG2) in 5 polimorfizmov v genih za citokrome P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9), ki sodelujejo pri presnovi statinov v jetrih

Zaradi naraščajoče prevalence, debelost in dislipidemije pri otrocih predstavljajo pomemben javnozdravstveni problem. Klinične študije so pokazale, da je metformin, ki spada med spodbujevalce občutljivosti tkiv za inzulin in je zato zdravilo prve izbire za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, pri debelih otrocih zmerno učinkovit pri zniževanju inzulinske rezistence, hiperinzulinemije, pa tudi BMI. Metformin se ne metabolizira, na njegovo farmakokinetiko pa vplivajo prenašalci. Leta 2014 smo uvedli metode za molekularno genetsko analizo polimorfizmov, ki vplivajo na funkcijo prenašalcev metformina, s PCR v realnem času. Na skupini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 smo pokazali, da polimorfizmi genov za prenašalce metformina SLC22A1 in SLC47A1 ne vplivajo na glikemično kontrolo, vendar pa ugodno vplivajo na lipidni status, predvsem na celokupni holesterolo pri teh bolnikih (članek objavljen v *BioMed research international*, COBISS.SI-ID 31395801, IF 2,706). Ker bi z genetsko analizo že pred začetkom zdravljenja lahko ocenili posameznikovo zmožnost presnove metformina, bi na podlagi tega lahko izbrali zanj bolj učinkovito zdravilo ali ustrezno prilagodili odmerke.

Na KOEDPB (referenčni center za obravnavo otrok in mladostnikov s HH) smo v register otrok in mladostnikov z ADH (zasnovan tekom trajanja projekta) vključili skupaj 272 bolnikov, pri katerih je bila bolezen genetsko potrjena. V družinah kjer je HH genetsko pogojena, je že delno vključena genetska diagnostika pri svojcih, ki bi glede na krvne vrednosti holesterola lahko imeli DH (kaskadno presejanje). Pri vsakem bolniku vključenem v register DH smo podrobneje klinično karakterizirali bolezen. Zbirali smo natančne podatke o krvnih vrednostih holesterola ob skriningu letnikov, boleznih srca in ožilja v družini, dosedanjih vrednostih krvnih lipidov in drugih pomembnih bioloških označevalcev. Rezultate smo delno opisali v članku *Decreased prevalence of hypercholesterolaemia and stabilisation of obesity trends in 5-year-old children: possible effects of changed public health policies. Eur J Endocrinol*, 2014, 170, 2: 295-302. [COBISS.SI-ID [31060697](#)].

Rezultati so bili dodatno predstavljeni na več mednarodnih in domačih znanstvenih in strokovnih konferencah v obliki vabljenih predavanj (Klančar COBISS.SI-ID [867756](#), Grošelj [COBISS.SI-ID [1030828](#)]; Klančar, Trebušak Podkrajšek [COBISS.SI-ID [1649068](#)], 13 posterskih predstavitev (COBISS.SI-ID [665260](#), [1998252](#), [2100396](#), [1648812](#), [31639513](#), [1030572](#), [1095852](#), [865452](#), [1031340](#), [1327788](#), [354220](#), [663980](#), [664236](#)). V 4 poglavjih monografske publikacije, ki služi kot učbenik, smo opisali genetske, klinične značilnosti, presejanje, vodenje in zdravljenje hiperholesterolemij (COBISS.SI-ID [1247148](#), [1352108](#), [1352620](#), [28806873](#)), v 1 poglavju tuje monografije pa farmakogenetiko (COBISS.SI-ID-30003673).

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Projektni cilji raziskovalnega projekta so bili večinoma doseženi v skladu s planiranimi projektnimi vsebinami za dober obseg projekta. V nekaterih segmentih so bili celo preseženi.

K raziskavi smo povabili več bolnikov, kot je bilo načrtovano, in sicer namesto 200 bolnikov kar 366. Oblikovali smo DNA banko in register bolnikov s hiperholesterolemijo (HH). Za 272 bolnike smo izvedli planirane genetske analize genov vpletenih v razvoj hiperholesterolemije in jih nadgradili s sodobnimi tehnikami sekvenciranja naslednje generacije. Dodatno smo analiziralo gen APOE, ki prvotno ni bil planiran. Kot smo predpostavili, smo opredelili nove še neopisane mutacije v genih povezanih z razvojem družinske hiperholesterolemije, slovenska populacija bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo pa je glede genetskih značilnosti primerljiva z opisanimi populacijami. Na podlagi teh rezultatov smo ovrednotili učinkovitost populacijskega presejanja za HH pri odkrivanju bolnikov z družinsko obliko bolezni.

Kot planirano za manjši projekt, ki je bil tudi odobren, smo izvedli samo omejen nabor

farmakogenetskih analiz povezanih z zdravljenjem s statini in analiz polimorfizmov izbranih genov za presnovne poti obrambe pred oksidativnim stresom.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

Ni bilo pomembnih sprememb programa raziskovalnega projekta ali sprememb sestave projektne skupine.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	1271980	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Nadzor nad glukozo tekom noči z umetno trebušno slinavko v diabetični koloniji
		ANG	Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp
	Opis	SLO	Nedavne študije so opredelile učinkovitost sistema umetne trebušne slinavke za vzdrževanje normalne koncentracije glukoze in zmanjšanje nočnih hipoglikemij. Ni pa znano ali lahko takšne rezultate repliciramo v izvenbolnišničnem okolju. Bolniki v diabetični koloniji, ki so bili zdravljeni z umetno trebušno slinavko, so imeli manj nočnih hipoglikemij in boljši nadzor nad koncentracijo glukoze v krvi v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z inzulinsko črpalko in senzorjem.
		ANG	BackgroundRecent studies have shown that an artificial-pancreas system can improve glucose control and reduce nocturnal hypoglycemia. However, it is not known whether such results can be replicated in settings outside the hospital. MethodsIn this multicenter, multinational, randomized, crossover trial, we assessed the short-term safety and efficacy of an artificial pancreas system for control of nocturnal glucose levels in patients (10 to 18 years of age) with type 1 diabetes at a diabetes camp. In two consecutive overnight sessions, we randomly assigned 56 patients to receive treatment with an artificial pancreas on the first night and a sensor-augmented insulin pump (control) on the second night or to the reverse order of therapies on the first and second nights. Thus, all the patients received each treatment in a randomly assigned order. The primary end points were the number of hypoglycemic events (defined as a sensor glucose value of <63 mg per deciliter [3.5 mmol per liter] for at least 10 consecutive minutes), the time spent with glucose levels below 60 mg per deciliter (3.3 mmol per liter), and the mean overnight glucose level for individual patients. ResultsOn nights when the artificial pancreas was used, versus nights when the sensor-augmented insulin pump was used, there were significantly fewer episodes of nighttime glucose levels below 63 mg per deciliter (7 vs. 22) and significantly shorter periods when glucose levels were below 60 mg per deciliter (P = 0.003 and P = 0.02, respectively, after adjustment for multiplicity). Median values for the individual mean overnight glucose levels were 126.4 mg per deciliter (interquartile range, 115.7 to 139.1 [7.0 mmol per liter; interquartile range, 6.4 to 7.7]) with the artificial pancreas and 140.4 mg per deciliter (interquartile range, 105.7 to 167.4 [7.8 mmol per liter; interquartile range, 5.9 to 9.3]) with the sensor-augmented pump. No serious adverse events were reported. ConclusionsPatients at a diabetes camp who were treated with an artificial-pancreas system had less nocturnal hypoglycemia and tighter glucose control than when they were treated with a sensor-augmented insulin pump.
			Massachusetts Medical Society.; The New England journal of medicine; 2013; Vol. 368, iss. 9; str. 824-833; Impact Factor: 54.420; Srednja

	Objavljeno v	vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.68; A'': 1; A': 1; WoS: PY; Avtorji / Authors: Phillip Moshe, Battelino Tadej, Bratina Nataša, Avbelj Magdalena	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	31060697	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Zmanjšana prevalenca hiperholesterolemije in stabilizacija prevalence debelosti pri petletnih otrocih
		ANG	Decreased prevalence of hypercholesterolaemia and stabilisation of obesity trends in 5-year-old children
	Opis	SLO	<p>Ozadje: Prekomerna telesna teža oz. debelost pri otrocih je svetovni zdravstveni problem. Skupaj s hiperholesterolemijo vodi v zgodnje bolezni srca in ožilja in zaplete ateroskleroze.</p> <p>Cilji: V tej študiji smo želeli raziskati antropometrične značilnosti in nivoje celokupnega holesterola (TC) in ugotoviti trende prevalence prekomerne telesne teže oz. debelostjo in hiperholesterolemijo pri 5-letnih otrocih v časovnem obdobju 8 let (2001-2009). Oceniti smo želeli tudi vpliv spremenjenih nacionalnih prehranskih smernic za vrtce uvedenih v letu 2005.</p> <p>Zasnova dela: Presečna študija pojavnosti prekomerne telesne teže oz. debelosti v letih 2001, 2003-2005 in 2009, ter pojavnost hiperholesterolemije v letih 2001 in 2009 pri 5-letnih otrocih.</p> <p>Preiskovanci: Vključenih je bilo 12832 otrok (6308 deklice / 6524 dečki).</p> <p>Metode: Prekomerna telesna teža oz. debelost je bila opredeljena na podlagi merilih IOTF. Hiperholesterolemija je bila opredeljena s vrednostjo TC > 5mmol/l. Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili model logistične regresije z več spremenljivkami.</p> <p>Rezultati: Korelacije med ITM in vrednostmi TC nismo dokazali. Pojavnost prekomerne telesne teže in debelosti se je stabilizirala med leti 2001 in 2009 (razmerje obetov (OR) (95% CI): 1,13 (0,99-1,3) in 1,13 (0,89-1,42)). Dekleta so imela bolj pogosto prekomerno telesno težo kot dečki (OR (95% CI): 0,71 (0,65-0,79) in 0,75 (0,64-0,89)). Pojavnost hiperholesterolemije se je občutno manjšala med leti 2001 in 2009 (OR (95% CI): 0,47 (0,41-0,55)). Hiperholesterolemija se je pojavljala manj pogosto pri fantih kot pri dekletih (OR (95% CI): 0,7 (0,61-0,8)).</p> <p>Zaključki: To je prva raziskava, ki opisuje negativni trend pojavnosti hiperholesterolemije pri predpubertetnih otrocih. Prav tako se je pojavnost prekomerne telesne teže oz. debelosti pri teh otrocih ustalila. Vzrok teh opažanj so lahko spremembe politike javnega zdravja na državnem nivoju.</p>
		ANG	<p>Background: Overweight/obesity in children is a worldwide public health problem. Together with hypercholesterolaemia they are associated with early atherosclerotic complications. Objectives: In this study, we aimed to investigate the anthropometric characteristics and total cholesterol (TC) levels in a population of 5-year-old children, to determine trends in the prevalence of overweight/obesity and hypercholesterolaemia in 5-year-old children over a period of 8 years (2001-2009) and to assess the impact of modified national nutritional guidelines for kindergartens implemented in 2005. Design: Cross-sectional studies of overweight/obesity prevalence in the years 2001, 2003-2005 and 2009, and hypercholesterolaemia in years 2001 and 2009, in 5-year-old children. Subjects: Altogether, 12832 (6308 girls/6524 boys) children were included. Methods: Overweight/obesity was defined by IOTF criteria. Hypercholesterolaemia was defined by TC level >5mmol/l. Multivariable logistic regression models were used. Results: no correlation between BMI values and TC levels was found. overweight and obesity prevalence were stabilised from 2001 to 2009 (ODDS ratio (OR) (95% CI): 1.13 (0.99-1.3) and 1.13 (0.89-1.42) respectively). Girls were more frequently overweight/obese than boys (OR (95% CI): 0.71 (0.65-</p>

		0.79) and 0.75 (0.64-0.89) respectively). Prevalence of hypercholesterolaemia significantly decreased from 2001 to 2009 (OR (95% CI): 0.47 (0.41-0.55)). It was less frequent in boys than in girls (OR (95% CI): 0.7 (0.61-0.8)). Conclusions: This is the first study to describe a negative trend in the prevalence of hypercholesterolaemia in pre-pubertal children. In addition, the prevalence of overweight/obesity in these children has been stabilised. Nationwide changes in public health policies could have influenced these observations.
	Objavljeno v	BioScientifica; European journal of endocrinology; 2014; Vol. 170, iss. 2; str. 295-302; Impact Factor: 3.686; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.331; WoS: IA; Avtorji / Authors: Sedej Katarina, Kotnik Primož, Avbelj Magdalena, Grošelj Urh, Širca-Čampa Andreja, Lusa Lara, Battelino Tadej, Bratina Nataša
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	29621977 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Pediatrično presejanje za hiperholesterolemijo v Evropi
		<i>ANG</i> Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe
	Opis	<i>SLO</i> Trenutno se priporočajo različne strategije presejanja za prepoznavanje otrok z družinsko hiperholesterolemijo z namenom zgodnjega uravnavanja ravnih lipidov. Žal so te strategije različno sprejete v zdravstveni skupnosti in niso dosegle primernega sodelovanja staršev in otrok. V preglednem članku avtorji opredelijo otroke, ki bi morali biti vključeni v presejanje in ki so uspešno prepoznani preko trenutno priporočenih strategij. Podan je pregled različnih presejalnih orodij in strategij, ki se trenutno uporabljajo v Evropi in trenutno vedenje o negativnih vidikih presejanja. Avtorji ugotavljajo, da trenutno priporočeno selektivno presejanje, ki v glavnem temelji na družinski anamnezi, ni dovolj natančen in ne omogoča prepoznavanja velikega deleža otrok izpostavljenih večjemu tveganju za bolezni srca in ožilja. Zato predlagajo univerzalno presejanje otrok med 1 in 9 letom starosti kot najbolj učinkovito strategijo za prepoznavanje otrok z družinsko hiperholesterolemijo. Vendar je potrebno ta koncept še treba dokazati v klinični praksi.
		<i>ANG</i> Different screening strategies are currently recommended to identify children with (familial) hypercholesterolaemia in order to initiate early lipid management. However, these strategies are characterised to date by low adherence by the medical community and limited compliance by parents and children. In a literature review, the authors assess which children should undergo screening and which children are in effect identified through the currently recommended strategies. Furthermore, the authors discuss the different screening tools and strategies currently used in Europe and what is known about the negative aspects of screening. The authors conclude that currently recommended selective screening strategies, which are mainly based on family history, lack precision and that a large percentage of affected children who are at increased risk of future coronary artery disease are not being identified. The authors propose universal screening of children between 1 and 9 years of age, a strategy likely to be most effective in terms of sensitivity and specificity for the identification of children with familial hypercholesterolaemia. However, this concept has yet to be proven in clinical practice.
	Objavljeno v	British Medical Association; Archives of Disease in Childhood; 2012; Vol. 97, no. 3; str. 272-276; Impact Factor: 3.051; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.612; A': 1; WoS: TQ; Avtorji / Authors: Kusters D M, de Beaufort C, Wildhalm K, Guardamagna O, Bratina Nataša, Ose L, Wiegman A
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek

4.	COBISS ID	1727404	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Presejanje novorojencev v jugovzhodni Evropi	
		<i>ANG</i> Newborn screening in southeastern Europe	
	Opis	<i>SLO</i> Namen raziskave je bil oceniti trenutno stanje presejanja novorojencev na področju 11 držav jugovzhodne Evrope in predlagati prihodne aktivnosti na tem področju. Presejanje novorojencev za fenilketonurijo ni upeljavano v 4 od 11 držav, presejanje za kongenitalni hipotiroidizem v treh. Razširjeno presejanje ni vpeljano v nobeni od 11 sodelujočih držav. Raziskava je osvetlila prihodnje izzive glede presejanja novorojencev, kajti vpeljava neonatalnega presejanja v državah v razvoju bi se morala obravnavati prioritarno.	
		<i>ANG</i> The aim of our study was to assess the current state of newborn screening (NBS) in the region of southeastern Europe, as an example of a developing region, focusing also on future plans. Responses were obtained from 11 countries. Phenylketonuria screening was not introduced in four of 11 countries, while congenital hypothyroidism screening was not introduced in three of them; extended NBS programs were non-existent. The primary challenges were identified. Implementation of NBS to developing countries worldwide should be considered as a priority.	
	Objavljeno v	Academic Press; Molecular genetics and metabolism; 2014; Vol. 113, iss. 1/2; str. 42-45; Impact Factor: 2.827; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.096; WoS: CQ, KM, QA; Avtorji / Authors: Grošelj Urh, Žerjav-Tanšek Mojca, Šmon Andraž, Murko Simona, Repič-Lampret Barbka, Battelino Tadej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	31771097	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Povezovanje raziskovanja na področju genomike med razvitimi državami in državami v razvoju	
		<i>ANG</i> Bridging genomics research between developed and developing countries	
	Opis	<i>SLO</i> Genomic Medicine Alliance (Zveza za genomsko medicino) je globalna akademska raziskovalna mreža, ki si prizadeva za vzpostavitev in krepitev sodelovanja med različnimi interesnimi skupinami genomske medicine. Osredotoča se tudi na translacijo rezultatov znanstvenih raziskav v klinično prakso. Združuje strokovnjake iz različnih disciplin: informatike, farmakogenomiko, genomike javnega zdravja, etike v genomiki in zdravstvene ekonomike. Nadzorni odbor sestavlja 14-članski Mednarodni znanstveni svetovni odbor 14 mednarodno priznanih znanstvenikov. Uradna revija je Public Health Genomics. Kratko- in srednjeročni cilj Genomic Medicine Alliance je usklajevanje in podpiranje raziskovalnih dejavnosti med razvitimi državami in državami v razvoju ter izobraževanje na področju genomske medicine.	
		<i>ANG</i> The Genomic Medicine Alliance is a global academic research network that aims to establish and strengthen collaborative ties between the various genomic medicine stakeholders. Its focus lies on the translation of scientific research findings into clinical practice. It brings together experts from disciplines including genome informatics, pharmacogenomics, public health genomics, ethics in genomics and health economics, and it is supervised by a 14-member International Scientific Advisory Committee comprising internationally renowned scientists. The Alliance's official journal, Public Health Genomics, offers members a highly respected publication forum for their original research findings. In the short-to-medium term, the Genomic Medicine Alliance hopes to harmonize research activities between developed and developing countries and to organize educational activities in the field of genomic medicine.	

Objavljeno v	Future Medicine; Personalized medicine; 2014; Vol. 11, iss. 7; str. 615-623; Impact Factor: 1.132; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.722; WoS: TU; Avtorji / Authors: Cooper David N., Brand Angela, Dolžan Vita, Fortina Paolo, Innocenti Federico, Lee Ming Ta Michael, Maček Milan, Al-Mulla Fahd, Prainsack Barbara, Squassina Alessio
Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

		Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	0000000	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	European journal of endocrinology. Battelino, Tadej (urednik 2008 , član uredniškega odbora 2008). Bristol: BioScientifica. ISSN 08044643
		ANG	European journal of endocrinology. Battelino, Tadej (editor 2008 , editorial board member 2008). Bristol: BioScientifica. ISSN 08044643
	Opis	SLO	Urednik in član uredniškega odbora revije, ki jo vodi SCI, faktor vpliva 3.1. T. Battelino je urednik še dveh revij in sicer Pediatric Diabetes (2011) in Paediatrics Today (2013)
		ANG	Editor and editorial board member of SCI listed journal, impact factor 3.1. Additionally, T. Battelino is an editor in Pediatric Diabetes (2011) and Paediatrics Today (2013)
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije	
	Objavljeno v	European journal of endocrinology. Bristol: BioScientifica. ISSN 08044643	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo		
2.	COBISS ID	1649068	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Opredelitev genetskih vzrokov hiperholesterolemij
		ANG	Genetic testing in hypercholesterolemia
	Opis	SLO	Vabljen predavanje na srečanju, ki ga je organizirala Zbornica laboratorijske medicine Slovenije. Člani projektne skupine so imeli na temo hiperholesterolemij še dve vabljeni predavanji, in sicer Genetski in klinični vidiki družinske hiperholesterolemije v Sloveniji [COBISS.SI-ID 1030828], in Analiza gena za LDL receptor z uporabo presejalne metode denaturacijske tekočinske kromatografije visoke ločljivosti [COBISS.SI-ID 867756]
		ANG	Invited lecture at the meeting organised by Slovenian Chamber for Laboratory Medicine. Members of the research group have given two additional invited lectures on hypercholesterolemia, namely Genetic and clinical aspects of familiar hypercholesterolemia in Slovenia [COBISS.SI-ID 1030828], and Mutation screening in LDL-receptor gene with denaturing high-performance liquid chromatography [COBISS.SI-ID 867756].
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	2014; Avtorji / Authors: Klančar Gašper, Trebušak Podkrajšek Katarina	
Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa		
3.	COBISS ID	0000000	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 predstojnik Katedre za Padiatrijo in prodekan za raziskave na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani in je leta 2012 prejel Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke v medicini.
		ANG	Prof. dr. Tadej Battelino is head of the Department of Pediatrics and vicedean for the research both at Medical Faculty, University of Ljubljana and 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	
4.	COBISS ID	1544620	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sladki ubijalec
		ANG	Sugar kills
Opis	SLO	Informativna TV oddaja je obravnavala različne vidike pretiranega uživanja sladkorja in sladkanih živil predvsem pri otrocih. To temo, problematiko debelosti in sladkorne bolezni tipa 1 je laični javnosti predstavil še v številnih drugih oddajah in tiskanih medijih: Radio Slovenija, 1. program: oddaja Intelekt [COBISS.SIID 3297658], My doctor in Europe [COBISS.SIID 1431980], Mladina [COBISS.ID 3186042], Ugriznimo znanost : oddaja o znanosti, RTV I, [COBISS.S ID 3501681], Intelekt, Radio Slovenija 1. program [COBISS.SIID 3266673], Intelekt, Radio Slovenija, 1. program, Ljubljana [COBISS.SIID 29979097] in druge.	
	ANG	Informative TV broadcast dealt with various aspects of the excessive intake of sugar and sugarsweetened foods especially in children. He has presented this topic, the problem of obesity and type 1 diabetes to the general public in many other programs and print media: Radio Slovenija, 1. program: oddaja Intelekt [COBISS.SIID 3297658], My doctor in Europe [COBISS.SIID 1431980], Mladina [COBISS.SIID 3186042], Ugriznimo znanost : oddaja o znanosti, RTV I, [COBISS.SIID 3501681], Intelekt, Radio Slovenija 1. program [COBISS.SIID 3266673], Intelekt, Radio Slovenija, 1. program, Ljubljana [COBISS.SIID 29979097] and others.	
	Šifra	F.35 Drugo	
	Objavljeno v	RTV Slovenija; 2014; Avtorji / Authors: Battelino Tadej, Širca-Čampa Andreja, Fidler Mis Nataša, Gabrijelčič Blenkuš Mojca, Simčič Marjan, Krajnc Barbara, Pajk Žontar Tanja	
	Tipologija	2.19 Radijska ali televizijska oddaja	
5.	COBISS ID	30003673	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Farmakogenetika v metabolizmu zdravil
		ANG	Pharmacogenetics in drug metabolism
Opis	SLO	Poglavje v monografiji, ki temeljito obravnava farmakogenetiko in njen vpliv na zdravila, terapijo in klinično prakso.	
	ANG	Chapter in the monography providing thorough coverage of pharmacogenetics and its impact on pharmaceuticals, therapeutics, and clinical practice.	
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	John Wiley & Sons; Pharmacogenetics and individualized therapy; 2012; Str. 15-80; A': 1; Avtorji / Authors: Dolžan Vita	
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski	

		publikaciji
--	--	-------------

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

Člani raziskovalne skupine so v času trajanja projekta (2011 do 2015) skupaj objavili več kot 84 izvirnih znanstvenih in preglednih člankov v uglednih mednarodnih SCI revijah, nekateri med njimi so bili citirani že v letu objave. Prav tako so imeli člani projektne skupine skupaj več kot 37 vabljenih predavanj na domačih in mednarodnih strokovnih in znanstvenih srečanjih ter so bili avtorji 19 poglavij v slovenskih in tujih monografskih publikacijah. Člani raziskovalne skupine so bili v tem času mentorji 8 zaključenim doktoratom.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Razširjena raziskava genetskega ozadja družinske hiperholesterolemije v Sloveniji v relativno veliki in dobro opredeljeni skupini pediatričnih bolnikov je pomembno doprinesla k temeljnemu vedenju o genetskem ozadju družinske hiperholesterolemije. Hkrati so rezultati uporabni tudi v klinični praksi. Slovenija je v svetovnem merilu edina država s univerzalnim populacijskim presejanjem petletnikov za hiperholesterolemijo, s katerim se v praksi zgodaj prepoznava in posledično obravnava te bolnike. Rezultati genetskih raziskav kažejo, da je populacijsko presejanje učinkovit način zgodnjega prepoznavanja hiperholesterolemije. To dokazuje izreden pomen univerzalnega presejanja v prepoznavanju in kasnejšem vodenju bolnikov s hiperholesterolemijo, vključno z otroci, ki imajo le mejno povišane vrednosti holesterola in negativno družinsko anamnezo. Prepoznavanje hiperholesterolemije na primarni zdravstveni ustanovi z biokemijskim testiranjem, ki mu sledi endokrinološka obravnava in usmerjeno sekvenciranje naslednje generacije v terciarni zdravstveni ustanovi sta se izkazala kot učinkovita in cenovno sprejemljiva strategija prepoznavanja hiperholesterolemije.

ANG

The thorough evaluation of genetic background in this relatively large and clinically well determined cohort of patients with hypercholesterolemia is bringing important new basic knowledge on aetiology of the familial hypercholesterolemia as well as provide further new clinically relevant knowledge. Slovenia is the only country worldwide where population screening for hypercholesterolemia (HH) in 5 years old children enables early identification and treatment of the disease. Genetic data is showing the screening program for HH to be effective in detection of FH. We demonstrated the necessity of universal screening for diagnosing and management of children with familial hypercholesterolemia, including the the children with mildly elevated total cholesterol values and negative family history. Nevertheless, detection of familial hypercholesterolemia in primary care with biochemical screening followed by endocrinological evaluation and targeted next generation screening at the tertiary institution is affective and affordable strategy.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Raziskava je prinesla bazične in tudi klinično uporabne rezultate, ki omogočajo zgodnje prepoznavanje pediatričnih bolnikov z višjo stopnjo ogroženosti za pojav zapletov bolezni, ateroskleroze in bolezni srca in ožilja. To bi omogočilo zgodnje ukrepanje za preprečitev ali zmanjšanja možnosti nastanka poznih komplikacij.

Rezultati raziskave bodo vplivali na

- boljšo zdravstveno oskrbo te patologije, zgodnejšo terapijo, ki bo preprečila razvoj ateroskleroze in bolezni srca in ožilja, ki so vodilni vzrok umrljivosti;
- boljšo kvaliteto življenja bolnikov in družin;
- manj izgube delovni dni družinskih članov/skrbnikov;
- znižanje posrednih in neposrednih stroškov, povezanih s to patologijo.

Hkrati rezultati dokazujejo, da je populacijsko presejanje učinkovit način zgodnjega prepoznavanja hiperholesterolemije. To pa Slovenijo, kot edino državo s tovrstnim presejanjem, postavlja v svetovni vrh aktivnega prepoznavanja bolezni in posledičnega preprečevanja njenih zapletov.

ANG

The study is extensively supplementing basic knowledge and is bringing clinically relevant new knowledge enabling early identification of paediatric individuals at higher risk for development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. Therefore, early prevention of complications development and late sequelae would be possible.

The study may:

- improve the medical service provided to patients with familiar hypercholesterolemia, and further early treatment and prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases as leading cause of morbidity in developed world
- increase the quality of life of patients and their families;
- decrease the amount of working days lost by the caregivers;
- decrease of direct and indirect costs related to this pathology.

Furthermore, the results are showing the screening program for HH to be effective in detection of FH. This is assigning Slovenia as the leading country in the early identification of hypercholesterolemia, since it is the only country worldwide with this kind of population screening.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.03.04.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj						
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture						
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer			
1.	Naziv			
	Naslov			
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra		
		1.		
		2.		
		3.		
		4.		
		5.		
	Komentar			
	Ocena			

13. Izjemni dosežek v letu 2014¹²

13.1. Izjemni znanstveni dosežek

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

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 ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Tadej Battelino

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

13.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/210

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (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](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (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 projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija - izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). 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/>, predstavitve dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a

C2-5A-26-0C-5E-BB-80-42-F6-E8-B5-2C-2C-FE-F6-0E-C7-BC-66-9D