

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/36



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0298
Naslov programa	Geni, hormonske in osebnostne spremembe pri metabolnih motnjah Genes, hormones and personality changes in metabolic disorders
Vodja programa	1989 Janez Preželj
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	23460
Cenovni razred	
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.07 Metabolne in hormonske motnje
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Program P3-0298 je zasnovan na dolgoletnih izkušnjah in dosežkih na področju kliničnih in laboratorijskih raziskav s področja kroničnih presnovnih bolezni kot so osteoporoza, sladkorna bolezen, insulinska rezistenca in sindrom policističnih ovarijev (PCOS). Na področju

osteoporoze je poudarek na vsegenomskih študijah (Genome-wide studies), kjer primerjamo ekspresijske profile (transkriptome) preiskovank z osteoporozo in tistih brez osteoporoze. Insulinsko rezistenco proučujemo predvsem v sklopu sladkorne bolezni tipa 2 in pri PCOs. Pri tem se poslužujemo tako določevanja adipocitokinov v telesnih tekočinah kot tudi izražanje genov v podkožnem in visceralnem maščobnem tkivu; ti dve vrsti tkiva naj bi različno prispevali k IR. V sklopu sladkorne bolezni se osredotočamo na povezavo IR z androgenim statusom pri moških bolnikih, na povezavo z gestacijskim diabetesom pri nosečnicah in na povezavo z začetnimi ledvičnimi okvarami pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. V sklopu proučevanja PCOS pa nadaljujemo s spremljanjem sprememb označevalcev tveganja za kardiovaskularne zaplete pod vplivom različnih zdravljenj.

ANG

Our programme is based on activities and achievements in the last 10 years in the field of chronic metabolic disorders such as osteoporosis and bone metabolism, polycystic ovary syndrome (PCOS), diabetes type 2 and insulin resistance as a common component of the last two syndromes. In the field of osteoporosis we focus on genome-wide studies employing gene expression approach in order to discover novel genes involved in the pathogenesis of osteoporosis. Primary cultures of osteoblasts isolated from osteoporotic and non-osteoporotic human bone tissue samples are also being studied. In PCOS and diabetes type 2 patients interrelations between insulin resistance and adipocytokines or androgen status (in males) are being explored. The possible influence of insulin resistance on gestational diabetes and on incipient renal dysfunction in diabetes type 2 patients is another topic of our studies. In PCOS patients we proceed with evaluation of different therapeutic modalities in coronary risk factors reduction.

3.Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

Raziskovanja s spremljajočimi publikacijami v letih 2009 do 2014 so potekala po programsko začrtanih področjih kot so osteoporoza in kostna presnova, sindrom policističnih ovarijev (PCOS) in insulinska rezistenca ter sladkorna bolezen tipa 2.

Na področju genetike osteoporoze smo bili prvi, ki smo ugotavljali vpliv genskih interakcij sistema RANK/RANKL/OPG na mineralno kostno gostoto pri pomenopavzalnih ženah. Rezultate, katerih del je tudi naše delo na področju genetike osteoporoze, so objavili v prestižni reviji Nature Genetics. Nadalje smo med prvimi potrdili pomembnost mehanizmov za obrambo proti oksidativnemu stresu pri nastanku osteoporoze. Objavili smo tudi rezultate, kjer smo ugotovili pomemben vpliv polimorfizmov gena za vnetni citokin interlevkin-1 na mineralno kostno gostoto (MKG) starostnikov v Sloveniji. Nadalje smo prišli do rezultatov, ki nakazujejo pomembne razlike v ekspresiji genov za vnetne in protivnetne interlevkine v kostnem tkivu bolnikov z osteoporozo in tistih z osteoartrozo. Opisovali smo tudi spremembe v razmerjih ekspresije za osteoklastogene in proti-osteoklastogene vnetne citokine v osteoartritičnih in osteoprotičnih kosteh. Na področju farmakogenetike smo raziskovali dejavnike, pomembne za delovanje raloksifena.

Na področju PCOS smo objavili rezultate raziskave, kjer smo kot prvi dokazali, da antiandrogeno zdravljenje s spironolaktonom pomembno izboljša endotelno disfunkcijo pri ne-adipoznih bolnicah s sindromom PCO. Ugotavljali smo tudi povezanost med ekspresijo 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 1 v visceralni in podkožni maščobi z adipoznostjo bolnic s PCOS. Pri raziskavah, kako izboljšati rezultate izgube telesne teže pri bolnicah s PCOS, smo ugotovili, da dodatek GLP-1 agonistov v zdravljenje privede do pomembnega izboljšanja. Kot prvi pa smo v zdravljenju PCOS uporabili nov pristop, ki temelji na najnovejših dognanjih o patofiziologiji tega sindroma (hiperaktivnost fosfodiesteraz).

Klinično raziskovanje na področju diabetesa tipa 2 je bilo usmerjeno predvsem v diabetično stopalo. Drugo področje je bilo klinično raziskovanje učinkovitosti zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 z GLP-1 agonisti. Na področju farmakogenetike pa smo ugotovili, da CYP2C9 genotip vpliva pri zdravljenju s sulfanilureami na pogostost hipoglikemij le pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Insulinsko rezistenco (IR) smo proučevali predvsem v sklopu sladkorne bolezni tipa 2 in pri PCOs. Pri tem smo se posluževali tako določevanja adipocitokinov v telesnih tekočinah kot tudi

izražanje genov v podkožnem in visceralnem maščobnem tkivu. Rezultat teh raziskovanj je ugotovitev, da je razmerje med adipocitokini (leptin/adiponektin) mnogo boljši označevalec insulinske rezistence, določene z zlatim standardom evglukemičnega insulinskega klempa, kot ostale do sedaj uporabljane indirektno metode. V sklopu sladkorne bolezni smo se osredotočali na povezavo IR z androgenim statusom pri moških bolnikih, na povezavo z gestacijskim diabetesom pri nosečnicah in na povezavo z začetnimi ledvičnimi okvarami pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Ugotovili smo, da pri hipogonadnih moških z diabetesom tipa 2 transdermalno nadomeščanje s testosteronom poleg ugodnega kliničnega učinka in učinka na lipidni profil zmanjšuje tudi insulinsko rezistenco. Pri motnjah glukozne intolerance v nosečnosti pa nismo potrdili povezave med citokini in insulinsko rezistenco.

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

SLO

Delo je potekalo v skladu z načrtanim programom in vsebinami vsebovanimi v prijavi.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Sprememb programa ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	2678385	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Mikromrežna identifikacija z osteoporozo povezanih genov v primarni kulturi humanih osteoblastov
		ANG	A microarray based identification of osteoporosis-related genes in primary culture of human osteoblasts
	Opis	SLO	Genetski dejavniki pri nastanku osteoporoze so še vedno malo raziskani. Uporabili smo vsegenomsko analiza izražanja genov na osteoblastih izoliranih kosti osteoporotičnih in neosteoporotičnih preiskovancev (n = 55). Tisoč šesto genov je imelo različno ekspresijo. Nadaljevali smo s štirimi, ki so imeli največja odstopanja in so bili povezani z metabolnimi potmi v kosti. Rezultati so nakazovali možnost sprememb na področju genov, ki kodirajo encime za obvladovanje oksidativnega stresa. Nadaljevali smo z in vitro preiskavami na osteosarkomski celični liniji, ki smo jo tretirali s vodikovim peroksidom. Opazovali smo povečano ekspresijo istih genov kot pri mikromrežni analizi: MT1G, TXNRD1, AOX1 in GSR. Ti rezultati nakazujejo potencialno patogeno vlogo oksidativnega stresa pri nastanku osteoporoze.
			Genetic factors influencing the pathogenesis of osteoporosis are still largely unknown. We employed genome-wide gene expression approach in order to discover novel genes involved in the pathogenesis of osteoporosis. To this end, primary cultures of osteoblasts isolated from osteoporotic and non-osteoporotic human bone tissue samples were prepared. One thousand six hundred six genes were found to be differentially expressed, indicating increased demand for protein synthesis and decreased cell proliferation rate in osteoblasts from osteoporotic tissue as compared to osteoblasts from non-osteoporotic tissue. At first, top four genes, based on the microarray data and potential role in bone metabolism, were further studied in bone tissue samples of 55 patients. PTN and COL15A1 were both downregulated in osteoporotic bone tissue (6.2- and 3.4-fold, respectively, both p < 0.05), while IBSP and CXCL2 were both upregulated (5.7-fold, p < 0.05, and 2.1-fold, p > 0.05). Further biostatistical analysis of the microarray data by

		<p>gene set enrichment analysis suggested oxidative stress may have an important part in the pathogenesis of osteoporosis. Thus, secondly, we tested it by an in vitro assay on human osteosarcoma cell line cells treated with hydrogen peroxide. After 72 h of treatment with 500 μM hydrogen peroxide, the upregulation of these same genes involved in the response to oxidative stress as on the microarrays was observed: MT1G (metallothionein 1G, 22.1-fold, $p < 0.05$), TXNRD1 (thioredoxin reductase 1, 3.7-fold, $p < 0.05$), AOX1 (aldehyde oxidase 1, 24.5-fold, $p < 0.05$) and GSR (glutathione reductase, 4.7-fold, $p < 0.05$). Our results present a novel list of genes and metabolic pathways that may be associated with the pathogenesis of osteoporosis. PTN, CXCL2, COL15A1, IBSP, AOX1, MT1G, GSR and TXNRD1 are candidate genes for further studies in the assessment of the genetic susceptibility to osteoporosis. In addition, differences in protein synthesis, cell proliferation rate and response to oxidative stress may also be involved in the pathogenesis of osteoporosis.</p>
	Objavljeno v	Pergamon Press; Elsevier Science; Bone; 2010; Vol. 46, no. 1; str. 72-80; Impact Factor: 4.601; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.469; A': 1; WoS: IA; Avtorji / Authors: Trošt Zoran, Trebše Rihard, Preželj Janez, Komadina Radko, Bitenc Logar Darja, Marc Janja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	3156593 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Genske variante antioksidantnih encimov GSR, SOD1, SOD2 in CAT ter MKG pri pomenovzalnih ženah; genska asociacijska študija</p> <p><i>ANG</i> Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Oksidativni stres pospešuje kostno resorpcijo in zmanjšuje kostno formacijo. Učinkovitost antioksidantnih encimov je bila dokazano zmanjšana pri ženah z osteoporozo. S študijo smo skušali ugotoviti morebitno povezanost polimorfizmov genov za glutation Sreduktazo (GSR), superoksid dizmutazo (SOD1 in SOD2) in katalazo (CAT) samih ali v kombinaciji, z mineralno kostno kostoto (MKG) pri pomenopavzalnih ženah (n=468). Pomembne povezave so se pokazale z 423287G> A GSR polimorfizmom. Žene z vsaj enim G alelom so imele pomembno višje vrednosti MKG kot tiste, ki so bile AA homozigotne. Študija nakazuje, da je polimorfizem gena za antioksidantni encim GSR povezan z znižanjem MKG pri pomenopavznih ženah.</p> <p><i>ANG</i> Objective: Oxidative stress participates in decreasing bone formation and stimulating bone resorption. Furthermore, antioxidant enzymes have been observed to have low protective activity in women with osteoporosis. The aim of the present study was to examine any association of selected gene polymorphisms of the glutathione S-reductase (GSR), superoxide dismutase (SOD1 and SOD2), and catalase (CAT) genes, alone or in combination, with the bone mineral density (BMD) values of femoral neck (fn), lumbar spine (ls), and total hip (th) in Slovenian postmenopausal women. Methods: The gene polymorphisms of CAT, GSR, SOD1, and SOD2 genes in 468 postmenopausal women were analyzed using restriction fragment length polymorphism and a fluorescent 5'-exonuclease genotyping method. BMD_fn, BMD_ls, and BMD_th were measured using dual-energy x-ray absorptiometry. Moreover, univariate statistical analysis and two-way analysis of variance for interaction testing were performed. Results: A significant association of BMD_th values ($P = 0.027$) was found in genotype subgroups of 423-287G>A GSR polymorphism located in the third intron among postmenopausal women. Furthermore, women with at least one G allele showed significantly higher levels of BMD_fn ($P = 0.044$), BMD_th ($P = 0.009$), and BMD_ls ($P = 0.043$) than those that are AA</p>

		homozygotes. Interestingly, the 423-287G>A_GSR*1154-393T>A_GSR combination was significantly associated with BMD_fn (P = 0.013) and BMD_th (P = 0.002) in postmenopausal women. Conclusions: The results of our study demonstrate for the first time that antioxidant enzyme GSR gene polymorphisms are significantly associated with BMD, suggesting that the A allele of 423-287G>A GSR polymorphism could contribute to decreased BMD values in postmenopausal women.				
	Objavljeno v	Raven Press; Menopause; 2012; Vol. 19, no. 3; str. 368-376; Impact Factor: 3.163; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.953; A': 1; WoS: SD; Avtorji / Authors: Jurković Mlakar Simona, Osredkar Joško, Preželj Janez, Marc Janja				
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek				
3.	COBISS ID	3233137 Vir: COBISS.SI				
	Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Z vsegenomsko analizo izražanja genov identificiranih 56 lokusov povezanih z mineralno kostno gostoto in 14 povezanih s tveganjem za zlom</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture</td> </tr> </table>	SLO	Z vsegenomsko analizo izražanja genov identificiranih 56 lokusov povezanih z mineralno kostno gostoto in 14 povezanih s tveganjem za zlom	ANG	Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture
SLO	Z vsegenomsko analizo izražanja genov identificiranih 56 lokusov povezanih z mineralno kostno gostoto in 14 povezanih s tveganjem za zlom					
ANG	Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture					
	Opis	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Mineralna kostna gostota (MKG) je eden najmočnejših napovednikov tveganja za zlom. Napravljena je bila najboljša metaanaliza meritev MKG v predelu hrbtenice in kolčnega vratu z vključenimi vsegenomskimi asociacijskimi študijami. Iskali so tudi povezavo z osteoporoznimi zlomi. Ugotovili so 56 lokusov, od tega 32 novih, povezanih z MKG. Nekaj teh je v sklopu zapisov znanih dejavnikov pri fiziologiji kosti, nekaj pa jih je na mestih, za katera do sedaj ni bilo znano, da njihovi transkripti sodelujejo pri kostni fiziologiji. Štirinajst lokusov se nanaša tudi na povezanost z tveganjem za zlom. Te ugotovitve prispevajo k prepoznavanju dejavnikov v patofizioloških procesih, ki privedejo do razlik v MKG in posledično ali neodvisno tudi tveganja za osteoporozne zlome.</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Bone mineral density (BMD) is the most widely used predictor of fracture risk. We performed the largest meta-analysis to date on lumbar spine and femoral neck BMD, including 17 genome-wide association studies and 32,961 individuals of European and east Asian ancestry. We tested the top BMD-associated markers for replication in 50,933 independent subjects and for association with risk of low-trauma fracture in 31,016 individuals with a history of fracture (cases) and 102,444 controls. We identified 56 loci (32 new) associated with BMD at genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$). Several of these factors cluster within the RANK-RANKL-OPG, mesenchymal stem cell differentiation, endochondral ossification and Wnt signaling pathways. However, we also discovered loci that were localized to genes not known to have a role in bone biology. Fourteen BMD-associated loci were also associated with fracture risk ($P < 5 \times 10^{-4}$, Bonferroni corrected), of which six reached $P < 5 \times 10^{-8}$, including at 18p11.1 (FAM210A), 7q21.3 (SLC25A13), 11q13.2 (LRP5), 4q22.1 (MEPE), 2p16.2 (SPTBN1) and 10q21.1 (DKK1). These findings shed light on the genetic architecture and pathophysiological mechanisms underlying BMD variation and fracture susceptibility.</td> </tr> </table>	SLO	Mineralna kostna gostota (MKG) je eden najmočnejših napovednikov tveganja za zlom. Napravljena je bila najboljša metaanaliza meritev MKG v predelu hrbtenice in kolčnega vratu z vključenimi vsegenomskimi asociacijskimi študijami. Iskali so tudi povezavo z osteoporoznimi zlomi. Ugotovili so 56 lokusov, od tega 32 novih, povezanih z MKG. Nekaj teh je v sklopu zapisov znanih dejavnikov pri fiziologiji kosti, nekaj pa jih je na mestih, za katera do sedaj ni bilo znano, da njihovi transkripti sodelujejo pri kostni fiziologiji. Štirinajst lokusov se nanaša tudi na povezanost z tveganjem za zlom. Te ugotovitve prispevajo k prepoznavanju dejavnikov v patofizioloških procesih, ki privedejo do razlik v MKG in posledično ali neodvisno tudi tveganja za osteoporozne zlome.	ANG	Bone mineral density (BMD) is the most widely used predictor of fracture risk. We performed the largest meta-analysis to date on lumbar spine and femoral neck BMD, including 17 genome-wide association studies and 32,961 individuals of European and east Asian ancestry. We tested the top BMD-associated markers for replication in 50,933 independent subjects and for association with risk of low-trauma fracture in 31,016 individuals with a history of fracture (cases) and 102,444 controls. We identified 56 loci (32 new) associated with BMD at genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$). Several of these factors cluster within the RANK-RANKL-OPG, mesenchymal stem cell differentiation, endochondral ossification and Wnt signaling pathways. However, we also discovered loci that were localized to genes not known to have a role in bone biology. Fourteen BMD-associated loci were also associated with fracture risk ($P < 5 \times 10^{-4}$, Bonferroni corrected), of which six reached $P < 5 \times 10^{-8}$, including at 18p11.1 (FAM210A), 7q21.3 (SLC25A13), 11q13.2 (LRP5), 4q22.1 (MEPE), 2p16.2 (SPTBN1) and 10q21.1 (DKK1). These findings shed light on the genetic architecture and pathophysiological mechanisms underlying BMD variation and fracture susceptibility.
SLO	Mineralna kostna gostota (MKG) je eden najmočnejših napovednikov tveganja za zlom. Napravljena je bila najboljša metaanaliza meritev MKG v predelu hrbtenice in kolčnega vratu z vključenimi vsegenomskimi asociacijskimi študijami. Iskali so tudi povezavo z osteoporoznimi zlomi. Ugotovili so 56 lokusov, od tega 32 novih, povezanih z MKG. Nekaj teh je v sklopu zapisov znanih dejavnikov pri fiziologiji kosti, nekaj pa jih je na mestih, za katera do sedaj ni bilo znano, da njihovi transkripti sodelujejo pri kostni fiziologiji. Štirinajst lokusov se nanaša tudi na povezanost z tveganjem za zlom. Te ugotovitve prispevajo k prepoznavanju dejavnikov v patofizioloških procesih, ki privedejo do razlik v MKG in posledično ali neodvisno tudi tveganja za osteoporozne zlome.					
ANG	Bone mineral density (BMD) is the most widely used predictor of fracture risk. We performed the largest meta-analysis to date on lumbar spine and femoral neck BMD, including 17 genome-wide association studies and 32,961 individuals of European and east Asian ancestry. We tested the top BMD-associated markers for replication in 50,933 independent subjects and for association with risk of low-trauma fracture in 31,016 individuals with a history of fracture (cases) and 102,444 controls. We identified 56 loci (32 new) associated with BMD at genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$). Several of these factors cluster within the RANK-RANKL-OPG, mesenchymal stem cell differentiation, endochondral ossification and Wnt signaling pathways. However, we also discovered loci that were localized to genes not known to have a role in bone biology. Fourteen BMD-associated loci were also associated with fracture risk ($P < 5 \times 10^{-4}$, Bonferroni corrected), of which six reached $P < 5 \times 10^{-8}$, including at 18p11.1 (FAM210A), 7q21.3 (SLC25A13), 11q13.2 (LRP5), 4q22.1 (MEPE), 2p16.2 (SPTBN1) and 10q21.1 (DKK1). These findings shed light on the genetic architecture and pathophysiological mechanisms underlying BMD variation and fracture susceptibility.					
	Objavljeno v	Nature Pub. Co.; Nature genetics; 2012; Vol. 44, no. 5; str. 491-501; Impact Factor: 35.209; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.702; A'': 1; A': 1; WoS: KM; Avtorji / Authors: Estrada Karol, Marc Janja, Preželj Janez, Mencej Bedrač Simona				
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek				
4.	COBISS ID	1275820 Vir: COBISS.SI				
		Šest mesečno kombinirano zdravljenje z liraglutidom in metforminom				

	Naslov	SLO	pomembno zmanjša telesno težo pri debelih bolnicah s PCOS, kjer je bil predhodno metformin malo uspešen
		ANG	Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin
	Opis	SLO	Sindrom policističnih ovarijev (PCOS) je v več kot polovici bolnic povezan z debelostjo. Redukcija telesne teže privede do pomembnega izboljšanja tako reproduktivne funkcije kot tudi metabolnih odklonov pri PCOS. Zaradi insulinske rezistence je zniževanje telesne teže pri teh bolnicah zelo rezistentno. Kombinacija metformina s spremembo življenjskega stila je sicer terapija prvega izbora, vendar so uspehi pod pričakovanji. Zato je na tem področju prioriteta raziskav o novih, uspešnejših načinih redukcije telesne teže stalnica konsenzusov in metaanaliz uspešnosti terapije PCOS. Objavljena raziskava je prva, ki ugotavlja uspešnost dodatka GLP agonista liraglutida pri zniževanju telesne teže bolnic s PCOS, kjer je bilo predhodno zdravljenje z metforminom neuspešno.
		ANG	Objective: The effect of metformin on weight reduction in polycystic ovary syndrome (PCOS) is often unsatisfactory. In this study, we investigated the potential add-on effect of treatment with the glucagonlike peptide1 receptor agonist liraglutide on weight loss in obese nondiabetic women with PCOS who had lost !5% body weight during pretreatment with metformin. Methods: A total of 40 obese women with PCOS, who had been pretreated with metformin for at least 6 months, participated in a 12 week open label, prospective study. They were randomized to one of three treatment arms: metformin (MET) arm 1000 mg BID, liraglutide (LIRA) arm 1.2 mg QD s.c., or combined MET 1000 mg BID and LIRA (COMBI) 1.2 mg QDs.c. Lifestyle intervention was not actively promoted. The primary outcome was change in body weight. Results: Thirty six patients (aged 31.3G7.1 years, BMI 37.1G4.6 kg/m2) completed the study: 14 on MET, 11 on LIRA, and 11 on combined treatment. COMBI therapy was superior to LIRA and MET monotherapy in reducing weight, BMI, and waist circumference. Subjects treated with COMBI lost on average 6.5G2.8 kg compared with a 3.8G3.7 kg loss in the LIRA group and a 1.2G1.4 kg loss in the MET group (P!0.001). The extent of weight loss was stratified: a total of 38% of subjects were high responders who lost R5% body weight, 22% of them in the COMBI arm compared with 16 and 0% in the LIRA and MET arm respectively. BMI decreased by 2.4G1.0 in the COMBI arm compared with 1.3G1.3 in LIRA and 0.5G0.5 in the MET arm (P!0.001). Waist circumference also decreased by 5.5G3.8 cm in the COMBI arm compared with 3.2G2.9 cm in LIRA and 1.6G2.9 cm in the MET arm (PZ0.029). Subjects treated with liraglutide experienced more nausea than those treated with metformin, but severity of nausea decreased over time and did not correlate with weight loss. Conclusions: Short term combined treatment with liraglutide and metformin was associated with significant weight loss and decrease in waist circumference in obese women with PCOS who had previously been poor responders regarding weight reduction on metformin
	Objavljeno v		BioScientifica; European journal of endocrinology; 2014; Vol. 170, iss. 3; str. 451-459; Impact Factor: 3.686; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.331; WoS: IA; Avtorji / Authors: Jensterle Sever Mojca, Kocjan Tomaž, Pfeifer Marija, Kravos Nika Aleksandra, Janež Andrej
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1796780	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Inhibicija fosfodiesteraze 4 kot možna terapevtska tarča pri debelih

		bolnicah s PCOS
	ANG	Phosphodiesterase 4 inhibition as a potential new therapeutic target in obese women with polycystic ovary syndrome
Opis	SLO	Aktivnost fosfodiesteraznih encimov je pomembna tako za reproduktivno sposobnost ovarijev kot pri glukozni homeostazi in redukciji telesne teže. Študija je proučevala, ali inhibitor fosfodiesteraze roflumilast vpliva na telesno težo in presnovo pri debelih bolnicah s PCOS. Dodatek roflumilasta metforminu je pomembno znižal indeks telesne mase (ITM) in količino visceralne maščobe (merjeno z DXA) v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo metformin. Obe terapiji (metformin in metformin v kombinaciji s roflumilastom) sta pomembno znižali serumske koncentracije androgenov in insulinsko resistenco, ocenjevano s HOMA (homeostasis model assesment).
	ANG	<p>CONTEXT: Phosphodiesterase (PDE) enzymes, including members of PDE4, have been investigated in the regulation of endocrine and reproductive functions of ovaries. In addition, selective inhibition of PDE4 enzyme has recently been implicated in the regulation of metabolism with positive effects on glucose homeostasis and weight reduction.</p> <p>OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate whether the PDE4 inhibitor roflumilast affects body weight and hormonal and metabolic status in obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Design/Participants/Main Outcome Measures: A 12-week prospective randomized open-label study was conducted with 36 obese women with PCOS diagnosed by the National Eunice Kennedy Shriver Institute of Child Health and Human Development criteria that had been pretreated with metformin (MET). They were randomized to MET 1000 mg twice a day or combined treatment (COM) with MET 1000 mg twice a day and roflumilast 500 µg every day. The primary outcome was change in anthropometric measures of obesity.</p> <p>RESULTS: Thirty-one patients (aged 33.8 ± 7.4 y, twice a day 36.4 ± 5.1 kg/m²), mean \pm SD) completed the study: 16 on MET and 15 on COM. Subjects treated with COM lost on average 4.2 ± 2.8 kg compared with a 0.9 ± 2.5 kg weight gain in the MET group ($P = .025$). Body mass index decreased for 1.6 ± 1.1 kg/m² in COM arm compared with increase for 0.9 ± 2.4 kg/m² in the MET arm ($P = .046$). Visceral adipose tissue area as assessed by dual-energy x-ray absorptiometry decreased from 136.7 ± 37.8 to 121.2 ± 36.2 cm² in the COM arm compared with an increase from 155.3 ± 61.9 to 166.7 ± 67.2 cm² in the MET arm ($P = .02$). From baseline to study end, both treatment interventions resulted in a significant reduction of androstenedione ($P = .013$), free T ($P = .002$), and homeostasis model assessment for insulin resistance score ($P = .027$) and a significant increase in SHBG ($P = .024$), although the between-treatment differences of the changes have not been statistically significant yet.</p>
Objavljeno v		Issued for the Endocrine Society by the Williams & Wilkins Co.; The Journal of clinical endocrinology & metabolism; 2014; Vol. 99, iss. 8; str. E1476-E1481; Impact Factor: 6.310; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.331; A': 1; WoS: IA; Avtorji / Authors: Jensterle Sever Mojca, Kocjan Tomaž, Janež Andrej
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

Družbeno-ekonomski dosežek		
----------------------------	--	--

1.	COBISS ID	4635711	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze	
		<i>ANG</i> Recommendations for case-finding and therapy of patients with osteoporosis	
	Opis	<i>SLO</i> Osteoporozni zlomi so pomemben vzrok invalidnosti in smrti. Če jih želimo učinkovito preprečiti, moramo zdraviti posameznike z visokim tveganjem za zlom. To so v prvi vrsti bolnice in bolniki po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka, pri katerih je pred uvedbo zdravljenja potrebno le še izključiti sekundarne vzroke osteoporoze. Pri drugih ženskah po menopavzi in moških po petdesetem letu se odločimo za ali proti zdravljenju na podlagi njihovega tveganja za osteoporozne zlome. Tveganje za zlom v tej populaciji lahko ocenimo s pomočjo kliničnih dejavnikov, ki jih vnesemo v računalniški algoritem FRAX, ali pa na podlagi meritve mineralne kostne gostote, pri čemer moramo pri interpretaciji izvida upoštevati tudi starost in spol preiskovanca. Zdravljenje osteoporoze zahteva zdrav življenjski slog brez pretiranega vnosa alkohola in kajenja. Prehrana mora biti bogata s kalcijem in z beljakovinami. Redna telesna vadba ugodno učinkuje na kosti, pa tudi na mišice, in na preprečevanje padcev. Obvezen je dodatek vitamina D. Zdravila dokazano zmanjšajo tveganje za osteoporozne zlome. Izbiramo lahko med več zaviralci razgradnje kosti, kot so estrogeni, bisfosfonati, raloksifen in denosumab. Teriparatid je anabolno zdravilo, ki pospešuje gradnjo kosti, medtem ko stroncijev ranelat ugodno deluje na oba procesa kostne preнове.	
		<i>ANG</i> Osteoporotic fractures are major cause of disability and death. If we want to effectively prevent them, we should treat individuals at high risk of fracture. Primarily, we treat patients after osteoporotic vertebral or hip fracture, where it is required only to exclude secondary causes of osteoporosis prior to initiating treatment. For other women after menopause, the risk of fracture could be assessed using clinical factors, which are entered into the computer-driven FRAX algorithm. The measurement of bone mineral density could also be used, but we have to take into account the age and sex of subjects when interpreting the result. Treatment of osteoporosis requires a healthy lifestyle without smoking and excessive alcohol intake. The diet should be rich in calcium and protein. Regular physical exercise has positive effects on the bone as well as on the muscles and fall prevention. The addition of vitamin D is always recommended. Drugs have proven efficacy against osteoporotic fractures. We can choose between several inhibitors of bone resorption, such as estrogens, bisphosphonates, raloxifene and denosumab. Teriparatide is an anabolic drug that promotes bone formation, while strontium ranelate has a beneficial effect on both processes of bone turnover.	
	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Objavljeno v	[Slovensko zdravniško društvo]; Zdravniški vestnik; 2013; Letn. 82, št. 4; str. 207-217; Avtorji / Authors: Kocjan Tomaž, Preželj Janez, Pfeifer Marija, Jensterle Sever Mojca, Čokolič Miro, Zavratnik Andrej	
	Tipologija	1.04 Strokovni članek	
2.	COBISS ID	2669425	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> DNA mikromreže v raziskavah boleznih kosti in hrustanca	
		<i>ANG</i> DNA microarrays in the studies of bone and cartilage diseases	
	Opis	<i>SLO</i> Dna mikromreže so molekularno orodje, ki omogoča vsegenomsko analizo genskega izražanja. Osnovni princip je v uporabi že 3 desetletja, vendar je šele nedavni napredek na področju genetike, računačništva in bioinformatike omogočil prehod iz analize posameznega transkripta na	

		vsegenomski nivo.
	ANG	DNA microarrays are a molecular biology tool that enables genome wide analysis of gene expression. The basic principle has been used for at least three decades, however the recent advances in the fields of genetics, computer science and bioinformatics enabled the transition from the analysis of individual transcript to genomewide level.
	Šifra	F.04 Dvig tehnološke ravni
	Objavljeno v	Univerzitetni klinični center; Novosti v osteologiji; 2009; Str. 135-139; Avtorji / Authors: Trošt Zoran, Preželj Janez, Marc Janja
	Tipologija	1.07 Objavljeni strokovni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)
3.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Razvoj in ovrednotenje postopka (LCTMS) za določanje raloksifene in njegovih presnovkov v človeški plazmi
		ANG Development and validation of a LC tandem mass spectrometry assay for determination of raloxifene and its metabolites in human plasma
	Opis	SLO Skupina je razvila tehnološki postopek, ki omogoča natančno in hitro merjenje zdravil in njihovih presnovkov v človeški plazmi
		ANG Research group developed technological procedure that enables quick and precise determination of certain drugs and their metabolites in human plasma
	Šifra	F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije
	Objavljeno v	Trontelj Jurij, Bogataj Marija, Marc Janja, Mrhar Aleš. Development and validation of a LC tandem mass spectrometry assay for determination of raloxifene and its metabolites in human plasma. journal of chromatography. Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2007, vol. 855, no 2: 202227
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine^Z

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Ozadje številnih metabolnih in kostnih bolezni se danes obširno raziskuje, vendar so mnogi mehanizmi še vedno neznani. V razvoj teh bolezni je vpletenih več mehanizmov, mnogi od njih pa še vedno niso odkriti ali popolnoma raziskani. S preučevanjem in raziskovanjem razvoja bolezni odkrivamo morebitne nove diagnostične in terapevtske tarče. Pomembno smo prispevali k spoznanjem o vlogi RANK/RANKL/OPG sistema pri osteoporozi. Na podlagi novih spoznanj o bolezenskih mehanizmih bi lahko razvili nove diagnostične teste, ki bi predstavljali boljše, bolniku prijaznejše in bolj zanesljivo diagnostično in prognozično orodje. Kot prvi smo izkoristili najnovejša spoznanja o patofiziologiji PCOS pri zdravljenju tega sindroma.

ANG

The background of several bone and metabolic disorders is nowadays widely studied, but still poorly understood. In the development of these diseases, several mechanisms are involved and many of them are still not discovered and understood. By studying and explaining the development of the disease, potential new diagnostic and therapeutic targets are being discovered. Our research led to discovering new associations between RANK/RANKL/OPG

system and osteoporosis. On the basis of new insights into disease mechanisms, new diagnostic tests could be developed, possibly providing a better, patientfriendlier and more reliable diagnostic and prognostic tool. We were the first to translate the newest discoveries in the pathophysiology of PCOS into the treatment of this syndrome.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Rezultati naših raziskovanj so objavljeni v najprestižnejši mednarodnih strokovnih revijah in imajo mnogo citatov. To nedvomno dokazuje visoko mesto Slovenije v mednarodni raziskovalni sferi. V naši skupini pod mentorstvom članov našega raziskovalnega tima se kalijo mnogi domači in tuji raziskovalci ter dokončujejo svoja doktorska dela. Sodelovanje z mednarodno uveljavljenimi skupinami pa dodatno utrjuje renome slovenskih raziskovalcev.

ANG

Publications in renowned SCI journals, resulting from our research, have many citations in scientific literature, proving the quality of our work and its worldwide recognition. Many doctors and young researchers produce their Ph thesis under the auspices of our programme group. By collaborating with research groups abroad we contribute to the fact that Slovenian research is recognized among the scientists worldwide.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	28
bolonjski program - II. stopnja	6
univerzitetni (stari) program	6

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
32306	Janja Zupan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28525	Aleš Skvarča	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29772	Jana Dragojevič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26488	Katica Bajuk Studen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32347	Mojca Jensterle Sever	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25495	Zoran Trošt	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27741	Simona Jurković Mlakar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30893	Andreja Zelenik Pevec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij

Dr. - Doktorat znanosti

MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	

26488	Katica Bajuk Studen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
32306	Janja Zupan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
25495	Zoran Trošt	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo	
28525	Aleš Skvarča	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
27741	Simona Jurković Mlakar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
29772	Jana Dragojevič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
30893	Andreja Zelenik Pevec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	

Legenda zaposlitev:

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

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Milica Miljković	D - podoktorand	1	
0	Martina Šarić	C - študent - doktorand	1	
0	Ruder Novak	C - študent - doktorand	1	
0	Bego Tamer	C - študent - doktorand	1	
0	Jerka Dumić Belamarić	B - uveljavljeni raziskovalec	1	
0	Ines Malenica	C - študent - doktorand	2	
0	Tanja Dujić	C - študent - doktorand	1	
0	Goran Kadonjić	D - podoktorand	4	
0	Marketa Pasdiorova	C - študent - doktorand	2	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

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

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

EDID European Depression in Diabetes
 EURODIALE Improving quality of care and reducing costs: Towards a European policy for best practice in management of diabetes and lower extremity disease
 GENOMOS (Genetic markers for osteoporosis) konzorcij v sklopu GEFOS (genetic factors for osteoporosis)
 ERCUSYN evropski projekt obravnave bolnikov s Cushingovim sindromom
 ExFOS European observational study to evaluate outcomes in patients with osteoporosis

after anabolic treatment with teriparatide
 DEMAND delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes. V sodelovanju z "Istituto di
 ricerche farmacologiche Mario Negri Italia.

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Na FFA imajo laboratorij za molekularno diagnostiko. Genetske preiskave, ki so bile razvite v sklopu raziskovalnih projektov, izvajajo za potrebe kliničnih študij in klinik.

16. 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	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Avtorji: Jensterle Sever Mojca, Kocjan Tomaž, Janež Andrej. Phosphodiesterase 4 inhibition as a potential new therapeutic target in obese women with polycystic ovary syndrome. Objavljeno v The Journal of clinical endocrinology & metabolism; 2014; Vol. 99, iss. 8; str. E1476-E1481; Impact Factor: 6.310

Aktivnost fosfodiesteraznih encimov je pomembna tako za reproduktivno sposobnost ovarijev kot pri glukozni homeostazi in redukciji telesne teže. Študija je proučevala, ali inhibitor fosfodiesteraze roflumilast vpliva na telesno težo in presnovo pri debelih bolnicah s PCOS. Dodatek roflumilasta metforminu je pomembno znižal indeks telesne mase (ITM) in količino visceralne maščobe (merjeno z DXA) v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo metformin. Obe terapiji (metformin in metformin v kombinaciji s roflumilastom) sta pomembno znižali serumske koncentracije androgenov in insulinsko resistenco, ocenjevano s HOMA (homeostasis model assessment).

17.2. 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 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. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Janez Preželj

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

10.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/36

¹ 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](#)

² 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. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ 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, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa 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 (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomske dosežke iz obdobja izvajanja programa 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](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja 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](#)

¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁶ 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 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ 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](#)

¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (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/2015 v1.00b
0A-59-F9-28-4B-86-23-77-FC-F4-9B-5E-39-48-FB-0E-28-D2-D1-69