

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/228



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L3-2293
Naslov projekta	Zaščitni pleiotropni učinki nizkih odmerkov zaviralcev sistema renin-angiotenzin in statinov pri zdravi populaciji srednjih let
Vodja projekta	8094 Mirza Šabovič
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	9306
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.06 Srce in ožilje
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.02
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

V raziskovalnem projektu smo preučevali nov, izvorni preventivni pristop za preprečevanje srčno-žilnih bolezni. Poglavitna novost slednjega, v primerjavi s trenutno obstoječimi pristopi, je v neposredni zaščiti arterijske stene oz. izboljšanju delovanja arterij in ne v preprečevanju oz. zdravljenju dejavnikov tveganja, ki imajo na arterijsko steno le posreden vpliv. V raziskovalnem

projektu smo preučevali učinkovitost zdravil z znanimi zaščitnimi pleiotrofnimi učinki na srčno-žilni sistem: statinov, zaviralcev receptorjev za angiotenzin ali njune kombinacije. Uporabili smo kratkotrajno zdravljenje z nizkimi odmerki zdravil.

Raziskovalni projekt je sestavljen iz predkliničnih in kliničnih raziskav, ki se medsebojno dopolnjujejo. V prvem letu in drugem letu projekta smo izvedli klinične raziskave, nato pa smo v tretjem letu ugodne učinke preučevanih zdravil v nizkih odmerkih potrdili tudi na predkliničnih raziskavah in deloma tudi razkrili mehanizem delovanja. Klinične raziskave so potekale na populaciji moških srednjih let, ki še nimajo dokazanih srčno-žilnih bolezni. Predklinične raziskave smo izvedli na poskusnih živalih.

V raziskovalnem projektu smo potrdili ugoden učinek nizkih, subterapevtskih odmerkov statinov, zaviralcev receptorjev za angiotenzin in njune kombinacije na srčno-žilni sistem, predvsem na izboljšanje funkcionalno-morfoloških lastnosti arterijske stene pri populaciji zdravih moških srednjih let. Tako smo potrdili potencialno učinkovitost novega preventivnega pristopa pred nastankom in razvojem srčno-žilnih bolezni in sicer: kratkotrajno (eno-mesečno) jemanje nizkih, subterapevtskih odmerkov statinov in zaviralcev receptorjev za angiotenzin ali njune kombinacije (najbolj učinkovita je kombinacija), ki bi ga po določenem času brez zdravljenja (6-12 mesecev) lahko ponavljali.

ANG

In the present research project we studied new, original preventive approach in cardiovascular diseases prevention. Its main novelty in comparison to the currently established approaches is the direct protection of the arterial wall and arterial function improvement. It does not focus on the prevention and treatment of risk factors, which only have an indirect impact on arterial wall. In this research project we studied the effectiveness of statins and renin-angiotensin system inhibitors, known to possess beneficial pleiotropic effects on cardiovascular system and of particular interest, on arterial wall. We used low doses of the mentioned drugs in order to avoid their primary and side effects and to only achieve beneficial pleiotropic effects.

The research project is composed of preclinical and clinical studies, which are interconnected. In the first and second year of the research project we performed clinical studies and later on in the third year preclinical studies in order to reveal the mechanism of action. Clinical studies were performed on the middle-aged male population without evident cardiovascular diseases. Preclinical studies were performed on experimental animals.

In the present research project we confirmed the beneficial effects of low, subtherapeutic doses of statins, angiotensin receptor blockers and their combination on the cardiovascular system. These were revealed through improvements of functional and morphological properties of arterial wall in a population of apparently healthy middle-aged men. Thus, we confirmed the potential efficacy of a new preventive approach against cardiovascular diseases, namely: short-term (one month) treatment with low, subtherapeutic doses of statins and angiotensin receptor blockers, or their combination (being the most effective), which would be repeated intermittently after time without treatment (6-12 months).

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Predvideni program raziskovalnega projekta smo v celoti realizirali v opravljenih kliničnih in predkliničnih raziskavah.

V okviru raziskovalnega projekta smo izvedli pet kliničnih raziskav, ki so bile organizirane kot dvojno slepe, randomizirane, smo vključili zdrave moške preiskovance starosti od 30 do 50 let z nizkim tveganjem za srčno-žilne bolezni. Preiskovanci so 30 dni prejeli fluvastatin v nizkem odmerku (10 mg dnevno), valsartan v nizkem odmerku (20 mg dnevno), njuno kombinacijo (fluvastatin 10 mg/valsartan 20 mg) ali placebo. Ob pričetku raziskave (0. dan) in po koncu raziskave (30. dan) smo opravili ultrazvočne meritve funkcionalnih in morfoloških sprememb arterij in odvzeli vzorce krvi za laboratorijske analize. Za spremljanje dolgotrajnega učinka zdravil smo ultrazvočne meritve ponavljali še 3-10 mesecev po končanem enomesečnem jemanju zdravil.

1) V prvi klinični raziskavi smo potrdili, da so pri velikem deležu zdravih preiskovancev srednjih let že prisotne funkcionalno-morfološke spremembe arterij, kljub temu, da imajo izračunano nizko tveganje za srčno-žilne bolezni. Rezultati raziskave so bili objavljeni v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva BMC Cardiovascular disorders (Lunder et al., BMC Cardiovascular Disorders 2012).

2) V drugi klinični raziskavi smo potrdili, da je fluvastatin v nizkem odmerku po kratkotrajni (enomesečni terapiji) izboljšal razširitevno sposobnost nadlaktne arterije in zmanjšal lokalno togost karotidne arterije ter hitrost pulznega vala na karotidni arteriji. Učinek fluvastatina je bil prisoten še več mesecev po zaključku terapije. Rezultati raziskave so bili objavljeni v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva Atherosclerosis (Lunder et al., Atherosclerosis, 2011).

3) V tretji klinični raziskavi smo potrdili, da je valsartan v nizkem odmerku po kratkotrajni (enomesečni terapiji) izboljšal razširitevno sposobnost nadlaktne arterije in zmanjšal lokalno togost karotidne arterije ter hitrost pulznega vala na karotidni arteriji. Tudi njegov učinek je bil prisoten še več mesecev po zaključku enomesečne terapije. Rezultati raziskave so bili objavljeni v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva European Journal of Preventive Cardiology (Lunder et al., European Journal of Preventive Cardiology, 2012).

4) V četrti klinični raziskavi smo potrdili, da se je kombinacija fluvastatina in vasartana v nizkih odmerkih izkazala kot učinkovitejša od posameznih zdravil, saj je po kratkotrajni (enomesečni terapiji) najbolj izboljšala razširitevno sposobnost nadlaktne arterije (za 176,7%) in zmanjšala lokalno togost karotidne arterije (za 18,8%) ter hitrost pulznega vala (za 10,9%) na karotidni arteriji. Učinek kombinacije obeh zdravil je bil prisoten še dalj časa po prenehanju jemanja zdravil kot pri posameznih zdravilih. Rezultati raziskave so bili objavljeni v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva European Journal of Internal Medicine (Lunder et al., European Journal of Internal Medicine, 2012).

5) V peti klinični raziskavi smo preučevali mehanizem delovanja fluvastatina, valsartana ali njune kombinacije v nizkem odmerku na arterijsko steno. Ugotovili smo, da predvsem kombinacija fluvastatina in valsartana deluje protivnetno in antioksidativno, kar je najverjetneje tudi glavni mehanizem zaščitnega pleiotropnega delovanja. Poleg tega smo v pilotni raziskavi potrdili tudi, da kombinacija fluvastatina in valsartana v nizkem odmerku po enomesečnem zdravljenju poveča izražanje gena za telomerozo, kar je prav tako zaščitno delovanje. Rezultati raziskave so bili pogojno sprejeti v objavo z manjšimi popravki v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva European Journal of Preventive Cardiology (Janic et al., European Journal of Preventive Cardiology, 2013).

V okviru raziskovalnega projekta smo izvedli tri ločene predklinične raziskave na poskusnih živalih. Preučevali smo učinke različnih odmerkov atorvastatina, losartana in njune kombinacije na srčno-žilni sistem Wistar podgan (na relaksacijsko sposobnost torakalne aorte in na ishemično-reperfuzijsko okvaro izoliranega srca). Najprej smo v prvi raziskavi preučili direktne oz. akutne učinke, nato v drugi raziskavi še dolgotrajne oz. kronične učinke. Slednje smo preučevali pri podganah, ki so 4, 6 in 8 tednov prejemale atorvastatin, valsartan ali njuno kombinacijo v nizkem odmerku. V tretji predklinični raziskavi smo želeli vsaj demola preučiti mehanizem delovanja preučevanih zdravil na srčno-žilni sistem, zato smo določili tudi laboratorijske kazalce v krvi in ekspresijo nekaterih genov, ki so povezani z odzivnostjo arterij.

1) V prvi raziskavi smo potrdili neposredno, takojšnje zaščitno pleiotropno delovanje atorvastatina in losartana na srčno-žilni sistem podgane preko izboljšanja relaksacijske sposobnosti torakalne aorte in zmanjšanja ishemično-reperfuzijske okvare izoliranega srca. Učinek je bil sorazmeren odmerku zdravila. Ugotovili smo, da je bila kombinacija zdravil učinkovita tudi v odmerkih, pri katerih posamezni učinkovini še nista imeli učinka. Rezultati raziskave so bili objavljeni v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva Medical Science Monitor (Lunder et al., Medical Science Monitor, 2012).

2) V drugi raziskavi smo preučevali učinke po dolgotrajnem jemanju zdravil. Ugotovili smo povečanje relaksacijske sposobnosti torakalne aorte in koronarnega pretoka izoliranega srca ter tako potrdili zaščitno pleiotropno delovanje atorvastatina in losartana na srčno-žilni sistem podgane, pri čemer je bila najučinkovitejša kombinacija obeh zdravil. Ugotovili smo, da zaščitni učinek postopno narašča s trajanjem jemanja zdravil, po šestih tednih doseže vrh učinkovitosti in nato prične upadati. Rezultati raziskave so bili objavljeni v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva Heart and Vessels (Lunder et al., Heart and Vessels, 2012).

3) V tretji predklinični raziskavi smo pokazali, da atorvastatin, losartan in njuna kombinacija v nizkih odmerkih povečajo izražanje endotelne sintetaze dušikovega oksida, kar vodi do zvišanja koncentracije dušikovega oksida. Kombinacija je bila pri povečanju izražanja endotelne sintetaze dušikovega oksida za 1,4-krat učinkovitejša od posameznih zdravil. Poleg tega sta atorvastatin in losartan tudi zmanjšala izražanje receptorja za endotelin, kombinacija je bila najučinkovitejša.

Neposredni zaščitni učinki zdravil so bili nedvomno vsaj delno doseženi preko omenjenih encimov ali molekul, dolgotrajno jemanje zdravil pa je dodatno povečalo izražanje teh spojin. S temi rezultati lahko vsaj delno razložimo zaščitne pleiotropne učinke preučevanih zdravil. Rezultati raziskave so bili objavljeni v mednarodni strokovni reviji s faktorjem vpliva Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics (Lunder et al., Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2013).

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

Predviden program raziskovalnega projekta in zastavljene raziskovalne cilje smo v celoti realizirali v kliničnih in predkliničnih raziskavah. S pomočjo navedenih raziskav smo potrdili učinkovitost novega, izvirnega preventivnega pristopa pred nastankom in razvojem srčno-žilnih bolezni. V raziskovalnem projektu smo potrdili ugoden učinek nizkih, subterapevtskih odmerkov statinov, zaviralcev receptorjev za angiotenzin in njune kombinacije na srčno-žilni sistem, predvsem na izboljšanje funkcionalno-morfoloških lastnosti arterijske stene pri populaciji zdravih moških srednjih let.

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

Sprememb programa raziskovalnega projekta ali sestave projektne skupine ni bilo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID 30085849 Vir: COBISS.SI
Naslov	<i>SLO</i> Medsebojna povezanost funkcionalno-morfoloških lastnosti arterijske stene in povezanost s tradicionalnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni pri zdravih preiskovancih
	<i>ANG</i> Associations among different functional and structural arterial wall properties and their relations to traditional cardiovascular risk factors in healthy subjects
Opis	<i>SLO</i> V presečno raziskavo smo vključili 100 zdravih moških preiskovancev, njihova povprečna starost je bila $41,9 \pm 6,4$ let. S pomočjo ultrazvoka smo jim izmerili sposobnost razširitve brahialne arterije (FMD) in hitrost pulznega vala (PWV), koeficient β ter debelino intima-medija (IMT) na skupni karotidni arteriji. Pri zdravih moških srednjih let smo našli: i) odsotne ali šibke korelacije med parametri togosti arterij, IMT in delovanjem endotelija; ii) nizek vpliv tradicionalnih dejavnikov tveganja na funkcionalno-morfološke lastnosti arterij; in iii) prisotnost okrnjenih lastnosti arterijske stene kljub nizkemu tveganju za srčno-žilne dogodke. Rezultati raziskave kažejo na to, da spremljanje funkcionalno-morfoloških lastnosti arterij pri posamezniku lahko izboljša oceno tveganja za srčno-žilne dogodke.
	<i>ANG</i> This cross-sectional study included 100 healthy males (aged 41.9 ± 6.4 years). Pulse wave velocity (PWV), beta-stiffness and intima-media thickness (IMT) of the carotid artery, and brachial artery flow-mediated dilation (FMD) were measured by a standardized ultrasound approach. In healthy middle-age males we found: i) absent or poor correlations among arterial stiffness, IMT and endothelial function; ii) a low impact of traditional risk factors on the studied variables, and iii) the presence of impaired arterial wall properties despite low calculated cardiovascular risk. These results provide a deepened understanding of arterial wall properties and could help to improve cardiovascular risk stratification.

	Objavljeno v	BioMed Central; BMC cardiovascular disorders; 2012; Vol. 12; str. [1-8], 29; Impact Factor: 1.517; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.823; WoS: DQ; Avtorji / Authors: Lunder Mojca, Janić Miodrag, Kejžar Nataša, Šabovič Mišo	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	29625561	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vpliv kombinacije fluvastatina in valsartana v nizkem odmerku na delovanje arterij
		ANG	The effects of low-dose fluvastatin and valsartan combination on arterial function
	Opis	SLO	Namen pričujoče raziskave je bil preučiti ali lahko s staranjem pogojene spremembe arterij izboljšamo s kratkotrajnim jemanjem kombinacije fluvastatina in valsartana v nizkem odmerku. Metode: 40 navidezno zdravih moških preiskovancev srednjih let ($43,3 \pm 5,8$ let) smo vključili v dvojno slepo, randomizirano raziskavo. 30 dni so prejeli kombinacijo fluvastatina (10 mg dnevno) in valsartana (20 mg dnevno) ali placebo. Sposobnost razširitve brahialne arterije (FMD), hitrost pulznega vala (PWV) in koeficient β smo izmerili ob vključitvi v raziskavo, po 30 dneh terapije in 5-10 mesecev po zaključku jemanja zdravil. Delovanje arterij se je značilno izboljšalo po 30 dneh jemanja kombinacije: FMD za 167,7%; $P < 0,001$), PWV za 10,9% ($P < 0,05$) in koeficient β za 18,8% ($P < 0,01$). V kontrolni skupini nismo zabeležili sprememb. V testni skupini je prišlo tudi do 1,8-kratnega znižanja visoko občutljivega C-reaktivnega proteina ($P < 0,05$). Nivo lipidov in krvni pritisk so ostali nespremenjeni. Zaščitni učinki so bili prisotni še 7 mesecev po zaključku terapije (preostali % izboljšanja: FMD 82,1%, PWV 69,5 % in koeficient β 68,5%). S staranjem pogojene spremembe arterijskega sistema so, vsaj pri moški populaciji srednjih let, še reverzibilne. S kratkotrajnim jemanjem kombinacije fluvastatina in valsartana v nizkem odmerku je prišlo do pomembnega dolgotrajnega izboljšanja delovanja arterij.
		ANG	Our aim was to explore whether age-related arterial changes in middle-aged males could be reversed using short-term, low-dose fluvastatin/valsartan combination intervention. Forty apparently healthy, middle-aged males (43.3 ± 5.8 years) were recruited in a double-blind, randomised intervention. Individuals received either 10mg fluvastatin/20mg valsartan daily or placebo over 30 days. The brachial artery flow mediated dilation (FMD), pulse wave velocity (PWV) and common carotid artery beta-stiffness were assessed at baseline and after 30 days, and again 5-10 months after therapy discontinuation. Arterial function variables significantly improved after 30 days of intervention; FMD improved by 167.7% ($P < 0.001$), PWV by 10.9% ($P < 0.05$) and beta-stiffness by 18.8% ($P < 0.01$), whereas no changes were obtained in the placebo group. The favourable outcomes in the intervention group were accompanied by a significant decrease of high sensitivity-C reactive protein levels (1.8-fold; $P < 0.05$). In contrast, lipids and blood pressure remained unchanged. Surprisingly, the beneficial arterial effects were still present to a substantial degree 7 months after completing intervention (remaining % of initial improvement: FMD 82.1%, PWV 69.5% and beta-stiffness 68.5%), but declined substantially after 10 months. Our results indicate that age-related arterial changes, at least in middle-aged males, can be reversed. Short-term treatment with a low-dose fluvastatin/valsartan combination resulted in a large and longlasting improvement of arterial function.
	Objavljeno v	MacMillan; Luigi Pozzi; Elsevier; European journal of internal medicine; 2012; Vol. 23, no. 3; str. 261-266; Impact Factor: 2.000; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; WoS: PY; Avtorji / Authors: Lunder Mojca, Janić Miodrag, Jug Borut, Šabovič Mišo	
		1.01	

Tipologija		Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	30127577	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Kombinacija atorvastatina in losartana v nizkem odmerku direktno izboljša sposobnost relaksacije torakalne aorte in zmanjša ishemično-reperfuzijske okvare izoliranega srca
		<i>ANG</i>	A low-dose atorvastatin and losartan combination directly improves aortic ring relaxation and diminishes ischaemic-reperfusion injury in isolated rat hearts
	Opis	<i>SLO</i>	V raziskavi smo želeli preučiti ali ima kombinacija atorvastatina in losartana v koncentraciji, pri katerih posamezni zdravili nimata terapevtskega učinka, zaščitno delovanje. 45 odraslim Wistar podganam smo po anesteziji izolirali torakalno aorto in srce. Spremljali smo sposobnost relaksacije torakalne aorte, koronarni pretok in obseg ishemično-reperfuzijske okvare miokarda. Preučevali smo vpliv različnih koncentracij atorvastatina in losartana (0,01; 0,1; 1,0 μM), ki smo jih dodali v perfuzijsko raztopino. Posamezni zdravili smo v koncentracijah, pri katerih sta bili samostojno še neučinkoviti, združili v kombinacijo. Atorvastatin (0,1 μM) in losartan (1 μM) v nizkih koncentracijah nista vplivala na sposobnost relaksacije torakalne aorte. Ko smo uporabili njuno kombinacijo, smo zabeležili značilno izboljšanje od endotelija odvisne relaksacije torakalne aorte. Podoben trend smo zaznali tudi pri poskusih na izoliranem srcu, kjer je kombinacija atorvastatina (0,01) μM in losartana (0,1 μM) povišala koronarni pretok in zmanjšala obseg ishemično-reperfuzijske okvare miokarda, medtem ko posamezni zdravili v navedenih koncentracijah sami nista imeli učinka. Z uporabo zaviralca endotelne sinteze dušikovega oksida smo pokazali, da je v zaščitno delovanje kombinacije atorvastatina in losartana vpleten dušikov oksid. Ugotovili smo, da je bila kombinacija atorvastatina in losartana 10-krat učinkovitejša od atorvastatina v enaki koncentraciji in 100-krat učinkovitejša od losartana v enaki koncentraciji. Rezultati potrjujejo pomembno aditivno oz. sinergistično delovanje statina atorvastatin) in ARB (losartan) v nizkem odmerku na srčno-žilni sistem. Ta nov koncept je potencialno uporaben v preventivi srčno-žilnih bolezni.
		<i>ANG</i>	We aimed to investigate whether low-dose atorvastatin and losartan, separately not possessing protective cardiovascular pleiotropic effects, express them when combined. Forty-five adultmale Wistar rats were anaesthetized and their thoracic aortas and hearts were isolated. Relaxation of aortic rings, coronary flow rate and the extent of myocardial ischaemic-reperfusion injury were measured. Different concentrations (0.01, 0.1, 1.0 microM) of atorvastatin and losartan added to a perfusion medium were first tested. The separate drugs, which were ineffective, were then combined at the same concentrations and the concentration was tested in the same model. Low concentrations of atorvastatin or losartan (0.1 and 1 microM, respectively) produced no effects in isolated aorta. However, surprisingly, when these drug concentrations were combined, a significantly improved endothelium-dependent relaxation of the thoracic aorta was observed. Similarly, when combining individually ineffective concentrations of atorvastatin or losartan (0.01 and 0.1 microM, respectively), significantly increased coronary flow and a decreased extent of myocardial injury were observed. By using a nitric oxide-synthase inhibitor, we demonstrated that the vasodilatory effects obtained were nitric oxide-dependent. The degree of effectiveness by the combination was comparable to that obtained by 10-fold (atorvastatin) or 100-fold (losartan) higher concentrations of the separate drugs. Our results revealed that remarkable additive/synergistic effects exist between low-doses of a statin (atorvastatin) and an ARB (losartan), resulting in important cardiovascular protection. This new concept could be valuable in cardiovascular prevention.

	Objavljeno v	Medical Science International; Medical Science Monitor; 2012; Vol. 18, iss. 9; str. BR366-BR374; Avtorji / Authors: Lunder Mojca, Janić Miodrag, Žiberna Lovro, Drevenšek Gorazd, Šabovič Mišo
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	28582873 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Fluvastatin v nizkem, subterapevtskem odmerku izboljša funkcionalne in morfološke lastnosti arterij pri navidezno zdravih moških preiskovancih</p> <p><i>ANG</i> Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged males - a pilot study</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Namen pričujoče raziskave je bil preučiti, ali lahko s kratkotrajno terapijo s fluvastatinom v nizkem, subterapevtskem odmerku, pri sicer zdravih moških preiskovancih srednjih let, izboljšamo delovanje arterij in popravimo okvare arterij, ki primarno nastanejo kot posledica staranja. Ugotovili smo, da fluvastatin v nizkem, subterapevtskem odmerku (10 mg dnevno; 30 dni) značilno izboljša in popravi zgodnje funkcionalne in morfološke spremembe arterijske stene, ki so sicer prisotne že pri navidezno zdravih preiskovancih srednjih let.</p> <p><i>ANG</i> The aim of this study was to investigate whether 30 days low-dose fluvastatin treatment could improve and reverse these arterial changes that are primarily associated with ageing, in otherwise healthy middle-aged males. In conclusion, we found that subtherapeutic low-dose fluvastatin (10mg daily; 30 days) considerably improves and reverses early functional and morphological arterial wall impairments that are present in apparently healthy, middle-aged males.</p>
	Objavljeno v	Elsevier; Atherosclerosis; 2011; Vol. 215, no. 2; str. 446-451; Impact Factor: 3.794; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.67; A': 1; WoS: ZD; Avtorji / Authors: Lunder Mojca, Janić Miodrag, Habjan Sara, Šabovič Mišo
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	000 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<p><i>SLO</i> Izražanje genov za vazoaktivne molekule v aortah podgan, kronično hranjenih z atorvastatinom, losartanom ali njuno kombinacijo v nizkem odmerku</p> <p><i>ANG</i> Treatment With Low-dose Atorvastatin, Losartan, and Their Combination Increases Expression of Vasoactive-Related Genes in Rat Aortas</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> V pričujoči raziskavi smo preučevali ali omenjena zdravila v nizkih odmerkih lahko vplivajo na izražanje genov za vazoaktivne molekule. 60 podgan Wistar smo 4, 6 ali 8 tednov hranili z atorvastatinom v nizkem odmerku (2 mg/kg dnevno), losartanom v nizkem odmerku (5 mg/kg dnevno), njuno kombinacijo ali fiziološko raztopino. V vzorcih torakalnih aort smo spremljali izražanje genov, ki kodirajo vazoaktivne molekule: endotelinski receptor tip A (EDNRA), endotelijsko sintetazo dušikovega oksida (NOS3), inducibilno sintetazo dušikovega oksida (NOS2), receptor za angiotenzin II tip 1 (AGTRL1a). Izražanje EDNRA se je s trajanjem terapije postopoma nižalo in najnižje vrednosti doseglo po 8 tednih (atorvastatin 1.6-krat (P<0.05), losartan 1.7-krat (P<0.05) in kombinacija 2.3-krat (P<0.001) znižanje v primerjavi s kontrolno skupino). Najvišje vrednosti NOS3 smo zabeležili po 6 tednih terapije; atorvastatin je znižal izražanje za 3.1-krat (P<0.01), losartan za 3.4-krat (P<0.001) in njuna kombinacija za 3.6-krat (P<0.001) v primerjavi s kontrolno skupino. Kombinacija atorvastatin in losartana je bila pri indukciji NOS3 učinkovitejša kot posamezni zdravili (1.4-krat; P<0.05). Izražanje NOS3 je bilo povezano s povišanjem koncentracije NO s sposobnostjo relaksacije torakalne aorte. V izražanju</p>

		NOS2 in AGTRL1a nismo zabeležili razlik med skupinami. Potrdili smo, da atorvastatin in losartan v nizkih odmerkih, še posebno pa njuna kombinacija, povečajo izražanje NOS3 in zmanjšajo izražanje EDNRA. Rezultati omogočajo vsaj delno razlago učinkovitosti preučevanega preventivnega pristopa z uporabo nizkih odmerkov zdravil na izboljšanje delovanja arterij.
	ANG	We aimed to explore whether these drugs at low doses induce the expression of vasoactive-related genes. Sixty adult Wistar rats were treated with low-dose atorvastatin (2 mg/kg), low-dose losartan (5 mg/kg), their combination or saline daily for 4, 6, or 8 weeks. Expression of the vasoactive-related genes endothelin receptor type A (EDNRA), endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3), inducible nitric oxide synthase 2 (NOS2), and angiotensin II receptor type 1 (AGTRL1a) was measured in isolated thoracic aortas. Expression of EDNRA gradually decreased, the lowest values being obtained after 8 weeks (low-dose atorvastatin, losartan [1.6- and 1-7-fold vs controls, respectively; both $P < .05$], and the combination [2.3-fold vs control, $P < .001$]). The highest values of NOS3 were obtained after 6 weeks (low-dose atorvastatin, losartan, and their combination, 3.1-fold, $P < .01$; 3.4-fold, $P < .001$; and 3.6-fold, $P < .001$ vs controls, respectively) and then declined after 8 weeks. The combination was more effective in inducing total NOS3 expression when compared to the separate drugs (1.4-fold; $P < .05$). Importantly, expression of NOS3 was associated with increased plasma NO levels and positively correlated with thoracic aorta relaxation. No changes in expression of NOS2 and AGTRL1a were observed. We showed that low-dose atorvastatin or losartan and especially their combination increases the expression of NOS3 and decreases the expression of EDNRA. These findings are valuable in explaining the effectiveness of the "low-dose pharmacological approach" for improvement in arterial function.
Objavljeno v		Lunder M, Drevensek G, Cerne D, Marc J, Janic M, Sabovic M. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013 Mar;18(2):177-83
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	3349780 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Izboljšanje funkcijskih in morfoloških lastnosti arterijske stene z nizkim odmerkom fluvastatina pri preiskovancih srednjih let</p> <p>ANG The improvement of functional and morphological arterial wall characteristics with low dose fluvastatin in middle aged males</p>
	Opis	<p>SLO Ugotovili smo, da ima večina navidezno zdravih preiskovancev srednjih let že okrnjeno delovanje endotelija. Potrdili smo, da je pri njih že kratkotrajno zdravljenje (30 dni) s fluvastatinom v nizkem odmerku (10 mg) izrazito vplivalo na izboljšanje od endotelija odvisne razširitvene sposobnosti brahialne arterije, pomembno pa tudi na togost skupne karotidne arterije. Očitno je torej, da so zgodnje funkcijske in morfološke spremembe v začetni fazi še reverzibilne.</p> <p>ANG We conclude that apparently healthy middle-aged subjects already had endothelial dysfunction. We confirmed that a short (30 days) low-dose therapy with fluvastatin (10 mg) improved endothelial-dependent vasodilation of the brachial artery and also diminished the stiffness of common carotid artery. It is therefore obvious that the early functional and morphological properties of arterial wall are in the early phase still reversible. The results of the present study therefore represent a new,</p>

		original approach to early prevention of cardiovascular disease.
Šifra	E.01	Domače nagrade
Objavljeno v	[M. Janić, S. Habjan]; 2010; 45 f.; Avtorji / Authors: Janić Miodrag, Habjan Sara	
Tipologija	2.12 Končno poročilo o rezultatih raziskav	
2.	COBISS ID	265164288 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Zaščitni pleiotropni učinki nizkih odmerkov statinov in zaviralcev sistema renin-angiotenzin na delovanje srčno-žilnega sistema
	ANG	Beneficial pleiotropic effects of low-dose statins and renin-angiotensin system inhibitors on cardiovascular system
Opis	SLO	V predkliničnih in kliničnih raziskavah smo preučevali zaščitne pleiotropne učinke statinov in zaviralcev sistema renin-angiotenzin na srčno-žilni sistem.
	ANG	The beneficial pleiotropic effects of low-dose statins and renin-angiotensin system inhibitors on cardiovascular system were studied in preclinical and clinical studies.
Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v	[M. Lunder]; 2012; 91, [22] f.; Avtorji / Authors: Lunder Mojca	
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
3.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Biološko staranje ožilja
	ANG	Biological ageing of the vascular system
Opis	SLO	Incidenca in prevalenca srčno-žilnih bolezni se s starostjo eksponentno povečuje. Med funkcionalne spremembe ožilja prištevamo poslabšanje odzivnosti žilnega endotelija oz. endotelijsko disfunkcijo. Temu sledijo kasneje še morfološke spremembe, povečanje togosti žilne stene in povečanje debeline intime-medije. Ob predpostavki, da je starost neodvisen dejavnik tveganja za kardiovaskularne dogodke, postaja izziv iskanje načinov za upočasnjevanje procesa staranja ožilja in vplivanja na reverzibilne spremembe na ožilju.
	ANG	The incidence and prevalence of cardiovascular diseases exponentially increase with age. Functional changes in the vascular system include deterioration of the responsiveness of the vascular endothelium – endothelial dysfunction. This is followed by morphological changes, increased vessel wall stiffness and increased intima-media thickness. Assuming that age is an independent risk factor for cardiovascular events, researching possible ways to slow the aging process of the vascular system and affecting reversible changes to blood vessels is becoming a challenge.
Šifra	E.01	Domače nagrade
Objavljeno v	Lunder M, Janić M, Skarlovnik A, Turk M, Habjan S, Šabovič M. Zdravniški Vestnik; Zdrav Vestn 2012; 81: 653–63	
Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	26553305 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Zaščitni učinki kombinacije statinov in zaviralcev sistema renin-angiotenzin v subterapevtskih odmerkih pri zdravih preiskovancih srednjih let
	ANG	The preventive cardiovascular effect of a combination of statin and angiotensin receptor blocker at sub-therapeutic doses in middle-aged healthy volunteers
		V raziskavi smo preučevali zaščitne učinke kombinacije statina (fluvastatin

	Opis	SLO	10 mg dnevno) in blokatorja angiotenzinskih receptorjev (valsartan 20 mg dnevno) v subterapevtskih odmerkih na srčno-žilni sistem pri zdravih preiskovancih srednjih let. Po 30 dnevni terapiji so se sposobnost dilatacije nadlaktne arterije, podajnost vratne arterije, hitrost pulznega vala in totalni antioksidativni status izboljšali. Opisani rezultati potrjujejo hipotezo izboljšanja delovanja žilja po 30 dnevni terapiji s subterapevtskimi odmerki izbranih zdravil.
		ANG	In the study the preventive cardiovascular effects of combination of statin (fluvastatin 10 mg daily) and angiotensin receptor blocker (valsartan 20 mg daily) at sub-therapeutic doses in middle aged healthy volunteers were examined. The flow mediated dilation of brachial artery, the stiffness of carotid artery, pulse wave velocity and total antioxidative status improved after 30 days of intervention. The described results confirmed our hypothesis of improvement of vascular function after 30 days of therapy of subtherapeutic doses of selected drugs.
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Objavljeno v	BioMed Central; BMC pharmacology; 2009; Letn. 9, suppl. 2; str. 27-28; Avtorji / Authors: Šinigoj Petra, Lunder Mojca, Šinigoj Martin, Drevenšek Gorazd, Šabovič Mišo	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Zaščitni pleiotropni učinki nizkih odmerkov zaviralcev sistema renin-angiotenzin in statinov pri zdravi populaciji srednjih let
		ANG	Beneficial pleiotropic effects of low-dose renin-angiotensin system inhibitors and statins in middle-aged healthy population
	Opis	SLO	Znanstveni svet za medicinske vede je prepoznal rezultate v okviru raziskovalnega projekta kot izjemni dosežek slovenskih znanstvenikov v letu 2011.
		ANG	Scientific comitee for Medical Sciences has recognized the results of the research project as an exceptional achievement of Slovenian scientists in 2011.
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Objavljeno v	/	
	Tipologija	3.15 Prispevek na konferenci brez natisa	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Poleg zgoraj naštetih člankov, ki so bili objavljeni v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva, smo objavili še sledeče članke:

1. Lunder M, Žiberna L, Janić M, Jerin A, Skitek M, Šabovič M, Drevenšek G. Low-dose atorvastatin, losartan, and particularly their combination, provide cardiovascular protection in isolated rat heart and aorta. *Heart and Vessels*, 2012.
2. Lunder M, Janic M, Sabovic M. Reduction of age-associated arterial wall changes by low-dose valsartan. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2012.
3. Janić M, Lunder M, Šabovič M. A new anti-ageing strategy focused on arterial ageing in the middle-aged population. *Medical Hypotheses* (v tisku).
4. Janić M, Lunder M, Prezelj M, Šabovič M. A combination of low-dose fluvastatin and valsartan decreases inflammation and oxidative stress in apparently healthy middle-aged males. *European Journal of Preventive Cardiology* (pogojno sprejeto v objavo z manjšimi popravki).

Objavili smo tudi pregledna članka v slovenskih revijah:

1. Lunder M, Žiberna L, Drevenšek G, Šabovič M. Zaščitni pleiotropni učinki statinov. Zdravniški Vestnik, 2011.
2. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Okrnjeno delovanje endotelija. Medicinski razgledi, 2012.

Poleg tega smo opisano novo preventivno strategijo pred srčno-žilnimi boleznimi razširili tudi na populacijo sladkornih bolnikov. Rezultati raziskave so bili sprejeti v objavo v reviji s faktorjem vpliva Diabetes and Vascular Disease Research (Savic et al., 2013).

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Pojavnost srčno-žilnih boleznih, kljub dosedanjim terapevtskim pristopom, narašča tako v Sloveniji kot v zahodnem svetu. Zato novi pristopi zgodnjega preprečevanja navedenih obolenj, katerih cilj je preprečevanje nastanka bolezni oz. prestavitev pojava kliničnih znakov bolezni na kasnejša življenjska obdobja, odpirajo možnost kvalitetnejše zdravstvene obravnave ter pripomorejo k izboljšanju kvalitete življenja. Vsebina pričujočega projekta predstavlja novo, inovativno idejo preprečevanja in zdravljenja srčno-žilnih boleznih. V svetovnem merilu vsebina projekta predstavlja enega prvih preskusov delovanja subterapevtskih odmerkov statinov in zaviralcev sistema renin-angiotenzin na morfološko-funkcionalne spremembe, ki so značilne za staranje arterij. Modeli, ki jih uporabljamo v opisani raziskavi, omogočajo namreč spremljanje najzgodnejših morfoloških in funkcionalnih sprememb žilne stene, ki so klinično še nezaznavne. Izsledki raziskave bodo tako pripomogli k boljšemu razumevanju koncepta nastajanja srčno-žilnih boleznih in bodo osnova za oblikovanje doktrine za njihovo preprečevanje.

ANG

The incidence of cardiovascular diseases is, despite of current therapeutic approaches, still rising in Western world and also in Slovenia. Therefore, new approaches for early prevention of these diseases, with the goal of prevention and treatment or postponing the onset of clinical signs of diseases to later life cycles, open new possibilities for better medical treatment and contribute to improving the quality of life. The content of this project represents a new, innovative idea for prevention and treatment of cardiovascular diseases. Globally, the content of the project for the first time represents the investigation of subtherapeutic doses of statins and renin-angiotensin blockers on the morphological and functional arterial wall changes, which are characteristic for the vascular aging. Models used for the study are suitable for monitoring early functional and morphologic changes that are clinically still silent. The research findings will also contribute to a better understanding of the concept of cardiovascular disease progression and will be the basis for the development of doctrine for their prevention.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

V Sloveniji so v tem trenutku v klinično prakso vpeljane ultrazvočne metode za določanje morfoloških lastnosti arterij. Ultrazvočne metode, ki jih uporabljamo v raziskavi, se v Sloveniji do sedaj še ni izvajalo, trenutno jih uvajajo tudi v večjih svetovnih centrih. Torej uporabljene metode predstavljajo novost tako v Sloveniji kot tudi v svetovnem merilu. Omogočajo namreč spremljanje zgodnjih funkcionalnih sprememb arterij, ki s staranjem progresivno napredujejo v morfološke spremembe. Vsebina projekta je torej zastavljena tako, da je usklajena z razvojno politiko Slovenije in Evropske Unije na področju zdravja

državljanov. Povezanost izsledkov predkliničnih in kliničnih raziskav bo omogočilo boljši in hitrejši prenos pridobljenih znanj v klinično prakso, kar bo posledično privedlo do zgodnjega zaviranja in preprečevanja bolezni srčno-žilnega sistema ter uspešnejše terapije. Izboljšanje zdravstvenega stanja populacije je pomembno predvsem pri starajoči populaciji, kot postaja slovenska, pa tudi vsa evropska družba. Z novimi pristopi in izboljšanjem zdravstvenega stanja v smislu zgodnjega zdravljenja oz. preprečevanja omenjenih bolezni z zdravili v sub-terapevtskih odmerkih se bodo posredno zmanjšali izdatki zdravstvene blagajne in s tem vedno večji pritisk na zdravstvo. Prav tako se na podlagi teh izsledkov lahko izboljša tudi zdravstveno stanje zaposlene populacije, kar pomeni večjo storilnost, obremenitev in boljši profesionalni razvoj. Zmanjšanje zdravstvenih težav je nedvomno vodilni cilj tudi v Sloveniji. Rezultati raziskave imajo torej pomemben aplikativni pomen.

ANG

In Slovenia are currently in clinical practice introduced ultrasound methods to assign morphological characteristics of arteries. The ultrasound methods used in this study, in Slovenia has not been implemented yet, currently are also being introduced in the major world centers. So the methods represent a novelty in Slovenia as well as globally. These methods enable us to find early functional arterial wall changes that progressively lead to morphological ones with ageing. The content of the project is designed to be coordinated with the development policy of Slovenia in the field of health of citizens. The interaction of the results from preclinical and clinical research will allow better and faster transfer of knowledge into clinical practice, which in turn will lead to early inhibition and prevention of cardiovascular and degenerative diseases, and more effective therapy. Improving the health of the population is particularly important in the aging population, such as Slovenian and also European population is becoming. New approaches and improvement of the health status in terms of early treatment and prevention of these diseases with sub-therapeutic doses of drugs will lower the costs of the treatments and also the pressure on health care. Health status of the employed population will also be improved, which means greater performance and better professional development. Reducing the absence from work due to health problems is clearly an objective of Slovenia. The results of the study are applicative.

11. 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Delno"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Delno"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.05 Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja		
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Delno"/>
F.06 Razvoj novega izdelka		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07 Izboljšanje obstoječega izdelka		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11 Razvoj nove storitve		
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Delno"/>
F.12 Izboljšanje obstoječe storitve		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	Delno
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Osnačite 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" 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					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" 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					
G.09.	Drugo:					
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

/

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer			
1.	Naziv	Univerzitetni klinični center Ljubljana		
	Naslov	Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	105.737,88	EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25	%	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra	
		1.	Objava člankov (7) v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva	A.01
		2.	Uvedba novih (ultrazvočnih in laboratorijskih) metod za določanje funkcionalno-morfoloških lastnosti arterijske stene	F.21
		3.	Razvoj novega terapevtskega pristopa za preprečevanje srčno-žilnih bolezni	F.21
		4.		
		5.		
	Komentar	/		
	Ocena	/		

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

V letu 2012 smo rezultate pričujočega raziskovalnega projekta objavili v več člankih :

1. Lunder M et al. Low-dose atorvastatin, losartan, and particularly their combination,... Heart and Vessels, 2012.
2. Lunder M et al. Associations among different functional and structural arterial wall... BMC Cardiovascular Disorders 2012.
3. Lunder M et al. Reduction of age-associated arterial wall changes... European Journal of Preventive Cardiology, 2012.
4. Lunder M et al. The effects of low-dose fluvastatin and valsartan combination... European Journal of Internal Medicine, 2012.
5. Janić M et al. A new anti-ageing strategy focused on arterial ageing... Medical Hypotheses (v tisku).
6. Savic V et al. Improvement of arterial wall characteristics by the low-dose fluvastatin and valsartan combination in type 1 diabetes mellitus patients. Diabetes and Vascular Disease Research (v tisku).

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Znanstveni svet za medicinske vede je prepoznal rezultate v okviru raziskovalnega projekta kot izjemni dosežek slovenskih znanstvenikov v letu 2011. Rezultati raziskave so bili predstavljeni v decembru 2012 na SAZU.

Mojca Lunder je v novembru 2012 uspešno zagovarjala doktorsko nalogo, v kateri so povzeti

najpomembnejši rezultati pričujočega projekta. Naloga je nastala pod mentorstvom dr. Gorazda Drevenška in somentorstvom prof. dr. Miša Šaboviča.

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

Mirza Šabovič

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

28.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/228

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

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ 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](#)

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

⁵ 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](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000

znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ 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](#)

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

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

¹² 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](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (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 priložitev/-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-RPROJ-ZP/2013 v1.00
19-40-17-08-59-9F-68-F3-0C-86-C1-93-13-DA-4A-D0-1A-B6-E1-A5