

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/399

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

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
Vodja programa	1989 Janez Preželj
Obseg raziskovalnih ur	17.595
Cenovni razred	C
Trajanje programa	07.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Raziskave programske skupine v obdobju 2004 - 2008 so potekale po izhodiščih ob prijavi programa na naslednjih področjih kroničnih presnovnih motenj:

- 1) osteoporoza
- 2) sindrom policističnih ovarijev (PCOS)
- 3) sladkorna bolezen in
- 4) insulinska rezistenca v sklopu stanj 2 in 3

Ad1) Na področju osteoporoze oz. kostne premene smo uspeli identificirati nove polimorfizme v genih za RANKL in OPG (1, 2, 3) in dokazati njihovo povezanost z mineralno kostno gostoto (MKG). Sistem OPG/ RANKL/RANK smo proučevali tudi pri motnjah metabolizma kosti bolnikov s kronično ledvično odpovedjo (4), pri osteoartrozi pa smo na nivoju ekspresije genov, ki kodirajo kostno resorpcijske substance, ugotavljali konstelacijo, značilno za pospešeno premeno kosti (5). Proučevali smo tudi vpliv polimorfizmov ER na učinke raloksifena in vpliv polimorfizmov v UGT1A1 (izoencim 1A1 UDP-glukuronilne transferaze), ki katalizira metabolizem raloksifena v jetrih. Razvili smo LC-MS metodo za spremljanje metabolitov raloksifena v plazmi z namenom razviti farmakokinetični model raloksifena (6).

Kot prvi smo uspeli dokazati uporabnost oz. vlogo serumskih določitev katepsina K pri napredovanju sprememb MKG (7) in povezavo med serumskimi koncentracija wnt signalnih beljakovin (Dickkopfs 1 - DKK 1) in MKG pri pomenopavzalnih ženskah (8). Na področju kliničnega raziskovanja pa smo opredeljevali značilnosti osteoporoze pri populaciji, okuženi s HIV (9) in uporabnost UZ za oceno kvalitete kosti pri populaciji bolnikov s cerebralno paralizo, kjer so standardna merjenja MKG otežkočena (10)

Ad 2) Pri bolnicah s PCOS smo ugotavljali učinke novejših pristopov zdravljenja z zmanjševalci insulinske rezistence (11) in kot prvi ugotavljali in opisali vpliv različnih preparatov na ekspresijo glukoznih prenašalcev v maščobnih celicah bolnic s PCOS (12). Poleg insulinske

rezistence smo pri PCOS posredno preko terapije proučevali tudi odklone v renin-angiotensin-aldosteronskem sistemu (13) in endotelijski disfunkciji (14),

Ad 3) Na področju sladkorne bolezni smo v preteklem obdobju proučevali zaplete sladkorne bolezni - avtonomno nevropatijo, okrnjeno mikrocirkulacijo, diabetično nogo (15, 16, 17, 18) in pa označevalce insulinske rezistence ter njihovo povezavo z ledvično funkcijo (19, 20).

Ad 4) Insulinska rezistenca je bila vpletena v raziskave področij 2 in 3. Na osnovi tako rezultatov naših raziskav kot pregleda področja v literaturi smo objavili tudi pregledne članke (21, 22, 23).

Izbor pomembnejših referenc:

1. MENCEJ, Simona, ALBAGHA, O.M.E., PREŽELJ, Janez, KOCJAN, Tomaž, MARC, Janja. Tumour necrosis factor superfamily member 11 gene promoter polymorphisms modulate promoter activity and influence bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J. mol. endocrinol.*, 2008, vol. 40, no. 6, str. 273-279.
2. MENCEJ, Simona, PREŽELJ, Janez, KOCIJANČIČ, Andreja, OSTANEK, Barbara, MARC, Janja. Association of TNFSF11 gene promoter polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. [Print ed.], 2006, letn. 55, št. 3, str. 219-226
3. OSTANEK, Barbara, PREŽELJ, Janez, KOCIJANČIČ, Andreja, KOMEL, Radovan, MARC, Janja. Association of the osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. [Print ed.], 2005, vol. 51, no. 3, str. 270-279
4. AVBERŠEK-LUŽNIK, Ivica, PEČOVNIK-BALON, Breda, RUS, Igor, MARC, Janja. Increased bone resorption in HD patients: is it caused by elevated RANKL synthesis?. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, vol. 20, no. 3, str. 566-570
5. BITENC LOGAR, Darja, KOMADINA, Radko, PREŽELJ, Janez, OSTANEK, Barbara, TROŠT, Zoran, MARC, Janja. Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis. *J. bone miner. metab. (Engl. ed., Print)*, 2007, vol. 25, no. 4, str. 219-225
6. TRONTELJ, Jurij, BOGATAJ, Marija, MARC, Janja, MRHAR, Aleš. Development and validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for determination of raloxifene and its metabolites in human plasma. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 2007, vol. 855, no. 2, str. 220-227
7. Prezelj J, Ostanek B, Logar DB, Marc J, Hawa G, Kocjan T. Cathepsin K predicts femoral neck bone mineral density change in nonosteoporotic peri- and early postmenopausal women. *Menopause*. 2008 March/April;15 (2):369-373.
8. Kocjan T, Hawa G, Maitzen S. Dickkopf-1 is a potential predictor of bone mineral density gain in osteoporotic women on bisphosphonates- Poslano v objavo.
9. TOMAŽIČ, Janez, UL, Katja, VOLČANŠEK, Gabriele, GORENŠEK, Samo, PFEIFER, Marija, KARNER, Primož, PREŽELJ, Janez, VIDMAR, Gaj, VIDMAR, Ludvik. Prevalence and risk factors for osteopenia/osteoporosis in an HIV-infected male population = Prävalenz und Risikofaktoren der Osteopenia/Osteoporose bei männlichen HIV/AIDS Patienten. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2007, letn. 119, št. 21-2, str. 639-646.
10. JEKOVEC-VRHOVŠEK, Maja, KOCIJANČIČ, Andreja, PREŽELJ, Janez. Quantitative ultrasound of the calcaneus in children and young adults with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2005, letn. 47, št. 10, str. 696-698
11. STEINER, Charles A., JANEŽ, Andrej, JENSTERLE, Mojca, REISINGER, Katrin, FORST, Thomas, PFÜTZNER, Andreas. Impact of treatment with rosiglitazone or metformin on biomarkers for insulin resistance and metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of diabetes science and technology*, 2007, letn. 1, št. 2, str. 211-216
12. JENSTERLE, Mojca, JANEŽ, Andrej, MLINAR, Barbara, MARC, Janja, PREŽELJ, Janez, PFEIFER, Marija. Impact of metformin and rosiglitazone treatment on GLUT4 mRNA expression in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2008 (sprejeto v tisk).
13. JENSTERLE, Mojca, JANEŽ, Andrej, VRTOVEC, Bojan, MEDEN-VRTOVEC, Helena, PFEIFER, Marija, PREŽELJ, Janez, KOCJAN, Tomaž. Decreased androgen levels and improved menstrual pattern after angiotensin II receptor antagonist Telmisartan treatment in four hypertensive patients with polycystic ovary syndrome: case series. *Croat. med. j.*, 2007, letn. 48, str. 864-870.
14. JENSTERLE, Matko, ŠEBEŠTJEN, Miran, JANEŽ, Andrej, PREŽELJ, Janez, KOCJAN, Tomaž, KEBER, Irena, PFEIFER, Marija. Improvement of endothelial function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2008, 399-406.
15. URBANČIČ-ROVAN, Vilma, STEFANOVSKA, Aneta, BERNJAK, Alan, AŽMAN-JUVAN, Katja, KOCIJANČIČ, Andreja. Skin blood flow in the upper and lower extremities of diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *J Vasc Res*, 2004, letn. 41, št. 6, str. 535-545
16. URBANČIČ-ROVAN, Vilma, BERNJAK, Alan, STEFANOVSKA, Aneta, AŽMAN-JUVAN, Katja, KOCIJANČIČ, Andreja. Macro- and microcirculation in the lower extremities--possible relationship. *Diabetes res. clin. pract.*. [Print ed.], 2006, letn. 73, št. 2, str. 166-173.
17. PROMPERS, L., SCHAPER, N., APELQUIST, J., EDMONDS, M., JUDE, E., MAURICIO, D., UCCIOLI, L., URBANČIČ-ROVAN, Vilma. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers : focus on the

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

- differences between individuals with and without peripheral arterial disease : The EURODIALE Study. *Diabetologia*, 2008, letn. 51, št. 5, str. 747-755
18. URBANČIČ-ROVAN, Vilma, MEGLIČ, Bernard, STEFANOVSKA, Aneta, BERNJAK, Alan, AŽMAN-JUVAN, Katja, KOCIJANČIČ, Andreja. Incipient cardiovascular autonomic imbalance revealed by wavelet analysis of heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 2007, letn. 24, str. 18-26
 19. ZALETEL, Jelka, BARLOVIČ PONGRAC, Draženka. Adiponectin/leptin ratio: the best estimate of insulin resistance in type 2 diabetes. *DIABETES 56: A339-A339 Suppl. 1 JUN 2007*
 20. ZALETEL, Jelka, BARLOVIČ PONGRAC, Draženka, PREŽELJ, Janez, et al. Insulin resistance and hyperfiltration in type 2 diabetes. *DIABETES 55: A185-A185 Suppl. 1 JUN 2006*
 21. MLINAR, Barbara, PFEIFER, Marija, VRTAČNIK-BOKAL, Eda, JENSTERLE, Mojca, MARC, Janja. Decreased lipin 1β expression in visceral adipose tissue is associated with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2008, vol. 159, no. 6, str. 833-839
 22. MLINAR, Barbara, MARC, Janja, JANEŽ, Andrej, PFEIFER, Marija. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin. chim. acta*. [Print ed.], 2007, vol. 375, no. 1-2, str. 20-35
 23. JENSTERLE, Mojca, JANEŽ, Andrej, KOCJAN, Tomaž, PFEIFER, Marija. Sindrom policističnih ovarijev - metabolični vidik = Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Zdrav Vestn (Tisk. izd.)*. 2007, letn. 76, št. 2, str. 109-116.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Cilji programa so bili v celoti realizirani.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

Sprememb ni bilo.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Polimorfizmi v promotorski regiji gena TNFSF11 modificirajo promotorsko aktivnost in vplivajo na mineralno kostno gostoto pomenopavznih žena.
		ANG	TNFSF11 gene promoter polymorphisms modulate promotor activity and influence bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis
	Opis	SLO	Gen TNFSF11 kodira RANKL, ki je pomemben citokin v fiziologiji in patologiji kostne premene. Že v predhodnih raziskavah (Mencej s et al. 2006) smo odkrili polimorfizme v promotorski regiji gena in povezavo z mineralno kostno gostoto. V tokratni raziskavi smo uspeli dokazati, da polimorfizmi v promotorski regiji TNFSF11 vplivajo na ekspresijo RANKL in imajo torej funkcionalno vlogo pri nastanku pomenopavzne osteoporoze.
		ANG	Polymorphisms of tumour necrosis factor superfamily member 11 (TNFSF11) gene, that codes for RANKL, were found in our previous research (Mencej S et. al. 1006). In this study we demonstrated , that variations in the TNFSF11 gene promoter could alter its expression and play a functional role in the genetic regulation of BMD.
	Objavljeno v	MENCEJ, S., ALBAGHA, OM., PREZELJ, J., KOCJAN, T., MARC J.. Tumour necrosis factor superfamily member 11 gene promoter polymorphisms modulate promotor activity and influence bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. <i>J Mol Endocrinol.</i> , 2008, 40, 273 - 279, JCR IF (2007): 2.801	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	2383985		
2.	Naslov	SLO	Povezava med polimorfizmi gena za osteoprotegerin (OPG) in mineralno kostno gostoto pri pomenopavznih ženah
		ANG	Association of the osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal wome
	Opis	SLO	OPG tvori v navezi s citokinom RANKL eno najpomembnejših fizioloških zank za uravnavanje kostne premene in je gen, ki ga kodira, nedvomno eden od kandidatnih genov pri nastanku osteoporoze. V naši raziskavi smo odkrili 8 polimorfizmov, potrjenih z direktnim DNA sekvencioniranjem, od teh 2 doslej še nista bila opisana. Pri polimorfizmu 1181G>C smo pordili tudi povezavo z

			mineralno kostno gostoto pri pomenopavznih ženah.
		ANG	OPG plays a crucial role in the control of bone resorption and its gene could therefore be a good candidate gene for osteoporosis. In a population of postmenopausal women we detected eight polymorphisms in the OPG gene, two of them were described for the first time. According to our analysis polymorphism 1181G>C is associated with lumbar spine BMD and could therefore be considered as an element of genetic susceptibility to osteoporosis
	Objavljeno v		ARKO, B., PREZELJ, J., KOCIJANCIC, A., KOMEL, B., MARC, J.. Association of the osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. <i>Maturitas</i> , 2005, 51, 270 - 279, JCR IF:2.004
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3106330
3.	Naslov	SLO	Kostna ekspresija genov, ki kodirajo citokine za uravnavo kostne resorpcije, pri osteosklerozi in pri osteoporozi
		ANG	Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis
	Opis	SLO	Za osteoporozo je že dokazana prevlada resorpcije nad izgradnjo kosti, medtem ko so o sistemskih spremembah kosti pri osteosklerozi mnenja še deljena. V naši raziskavi smo dokazali v kosti na nivoju ekspresije genov, ki kodirajo mediatorje razgradnje in izgradnje kosti, da je pri osteoartrizi premena kosti celo bolj aktivirana kot pri osteoporozi. Razlika pa je v razmerju med indikatorji razgradnje in izgradnje kosti. Pri osteoartrizi je razmerje v prid izgradnji, pri osteoporozi pa v prid razgradnji kosti.
		ANG	To get insight into gene expression of cathepsin K, MMP-9, TRAP, RANKL, OPG, and osteocalcin we extracted mRNA from the bone samples (proximal femur obtained at surgery) in patients with osteoarthritis and osteoporosis. Gene expression of proteins studied and the association between their mRNA levels pointed to higher bone resorption and bone formation in osteoarthritis, differences in balance between them, and differences in regulation of bone resorption in osteoarthritic and osteoporotic bone.
	Objavljeno v		BITENC LOGAR, D., KOMADINA, R., PREŽELJ, J., OSTANEK, B., TROŠT, Z., MARC, J.. Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis. <i>J. bone miner. metab</i> 2007, 25, 219 - 225, JCR IF: 1.425
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		2152305
4.	Naslov	SLO	Vpliv zdravljenja z metforminom in rosiglitazonom na ekspresijo glukoznih transporterjev (GLUT4) pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov
		ANG	Impact of metformin and rosiglitazone treatment on glucose transporter 4 mRNA expression in women with polycystic ovary syndrome
	Opis	SLO	V raziskavi smo kot prvi dobili podatke o mehanizmu zniževanja insulinske rezistence pri zdravljenju le-te v sklopu sindroma PCO.
		ANG	We were the first to demonstrate that therapy with insulin sensitizers with well-known clinical, hormonal and metabolic efficacy resulted in marked improvement in adipose tissue GLUT4 mRNA expression in PCOS patients.
	Objavljeno v		JENSTERLE, M., JANEŽ, A., MLINAR, B., PREŽELJ, J., PFEIFER, M.. Impact of metformin and rosiglitazone treatment on glucose transporter 4 mRNA expression in women with polycystic ovary syndrome. <i>Eur. J. Endocrinol</i> 2008, 158, 793 - 801, JCR IF (2007): 3.239
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		2254961
5.	Naslov	SLO	Izboljšanje endotelijske funkcije po zdravljenju z metforminom in rosiglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov
		ANG	Improvement of endothelial function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome
	Opis	SLO	V raziskavi smo kot prvi dokazali, da pri bolnicah s PCOS zdravljenje z metforminom in rosiglitazonom privede do izboljšanja endotelne funkcije, ki je eden od kazalcev ogroženosti za kardiovaskularne dogodke.
		ANG	We were the first to demonstrate that therapy with insulin sensitizers resulted in marked improvement of endothelial function in young PCOS patients as assessed by endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) and glyceryl trinitrate-induced endothelium-independent dilatation. This might imply that therapeutic intervention with insulin sensitizer may

		reverse the atherosclerotic process in PCOS patients at its early stage.
Objavljeno v		JENSTERLE, M., SEBEŠTJEN, M., JANEŽ, A., PREZELJ, J., KOCJAN, T., KEBER, I., PFEIFER, M.. Improvement of endothelia function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome. Eur. J. Endocrinol 2008, 159, 399 - 406, JCR IF (2007): 3.239
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	24580313	

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Razvoj in ovrednotenje postopka (LCTMS) za določanje raloksifena 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 hitro in natančno merjenje zdravil in njihovih presnovkov v človeški plazmi.
		ANG	Research group developed technological procedure, that enables quick and precise determinations 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 liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for determination of raloxifene and its metabolites in human plasma. Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2007, vol. 855, no. 2, str. 220-227.	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	2107505		
2.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
3.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
4.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		

	COBISS.SI-ID	
5.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Na področju osteoporoze smo z odkritjem novih polimorfizmov kandidatnih genov za osteoporozo prispevali v mednarodno bazo genskih sprememb, ki pomembno vplivajo na mineralno kostno gostoto (MKG) in posledično na dovzetnost za osteoporozo. Doprinesli smo tudi k razjasnjevanju vpliva teh sprememb na ekspresijo genov, ki kodirajo encime oz. proteine pomembne za kostno presnovo. To znanje prispeva k razjasnjevanju povezav med osteoporozo in genotipskimi variacijami, fenotipom in zunanji vzroki. Vse to ima za cilj razvoj najustreznejšega in najbolj racionalnega pristopa k preventivi osteoporoze.

Na področju sindroma polcističnih ovarijev (PCOS) smo kot prvi ugotavljali, da je v kaskadi procesov, ki vodijo do ugodnih učinkov zniževanja insulinske rezistence, tudi povečana ekspresija prenašalcev za glukozo. S tem smo prispevali k razjasnjevanju učinkov zdravil za zniževanje insulinske rezistence na celičnem oz. biomolekularnem nivoju. Le-ta se vse pogosteje uporabljajo za zdravljenje tega sindroma. Hkrati smo ugotovili pozitiven učinek tega zdravljenja na endotelno disfunkcijo, ki naj bi bila odraz zgodnjih aterosklerotičnih sprememb na žilju teh bolnic.

ANG

In the field of osteoporosis our description of new polymorphisms in candidate genes enriched the pool of known genetic variations influencing bone mineral density. We also contributed to the knowledge of how these polymorphisms influence the expression of genes coding for proteins involved in bone metabolism.

This knowledge contributes to the unravelling the association between osteoporosis and variations in genotype, phenotype, and lifestyle. The ultimate aim is the development of personalised osteoporosis prevention.

In the field of PCOS our programme group was the first to reveal a part of molecular mechanisms for reducing insulin resistance by metformin and rosiglitazone in these patients. In the clinical context we found the positive effect of this treatment on endothelial dysfunction, which is supposed to be an early reflection of vascular atherosclerotic changes in women with PCOS.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Specifika raziskav v medicini je v tem, da nova bazična odkritja ne rezultirajo v takojšnjih neposrednih učinkih. Nova odkritja in objave v uglednih mednarodnih revijah nedvomno prispevajo k prepoznavnosti Slovenije v mednarodni strokovno-raziskovalni sferi.

ANG

Data obtained by basic medical research rarely result in immediate direct applications. New discoveries and publications in renown internationalcontribute to the recognition and reputation of Slovenian medical researchers.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji		
- doktorati	8	4
- specializacije		
Skupaj:	8	4

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi			
- gospodarstvo			
- javna uprava			
- drugo	1		
Skupaj:	1	0	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Zbornik predavanj. 3.slovenski endokrinološki kongres z mednarodno udeležbo 2006, CIP 616.4(063), ISBN-10 961-91692-1-2.	25
2.	Farmakon - član uredniškega odbora (J. Preželj) ISSN 1318-6426	14
3.	Farmaceutski vestnik - član uredniškega odbora (J. Marc) ISSN 0014-8229	84
4.	Biochemia medica - član uredniškega odbora (J. Marc)	16
5.	Vloga farmacevta pri samokontroli in samozdravljenju : podiplomsko izobraževanje - urednica (J. Marc)	14
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	

- študenti, doktorandi iz tujine	4
Skupaj:	4

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

<p>EDID-European Depression in Diabetes</p> <p>EURODIALE: Improving quality of care and reducing costs: Towards a European policy for best practice in management of diabetes and lower extremity disease</p> <p>DEMAND - delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes. V sodelovanju z "Instituti di ricerche farmacologiae Mario Negri - Italia.</p> <p>GENOMOS ("GENETIC MARKERS FOR OSTEOPOROSIS") konzorcij v sklopu GEFOS (GENETIC FACTORS FOR OSTEOPOROSIS) projekta</p>

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

<p>Skupaj s podjetjema Biomedica in Emergentech smo sodelovali pri projektu Identifikation von neuen Markern zur Diagnose von Storungen des Knochenwechsen. Razpis in financiranje je omogočil Zentrum fur Inovation und Technologie, Vienna, Austria skupaj z vlado republike Austrije.</p>
--

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	Sindrom policističnih ovarijev - metabolični vidik
Opis	V preglednem članku so podana novejša spoznanja o zmanjšani občutljivosti za insulin, o motnjah v presnovi sladkorja, maščob in o debelosti pri sindromu policističnih jajčnikov (PCOS), ki je najpogostejša endokrina motnja pri mlajših ženskah. Opisane so tudi dolgoročne posledice na srčno-žilnem sistemu kot tudi možnosti sodobnjega zdravljenja metabolnih odklonov pri PCOS.
Objavljeno v	Zdrav Vestn (Tisk. izd.). [Tiskana izd.], feb. 2007, letn. 76, št. 2, str. 109-116
COBISS.SI-ID	233058304

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	Centralna debelost in presnovni sindrom : trebušna maščoba - tempirana bomba.
Opis	Seznanjanje laične javnosti s posledicami debelosti. Povdarek je na trebušni debelosti, katere znak je obseg pasu. Maščoba v tem predelu ima specifične presnovne lastnosti, ki vplivajo na srčno žilno ogroženost posameznika.
Objavljeno v	PFEIFER, Marija. Centralna debelost in presnovni sindrom : trebušna maščoba - tempirana bomba. Za srce (Ljubl.), 2005, letn. 14, št. 4, str. 18-19.

COBISS.SI-ID | 20424409

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	endokrinologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski študij
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta
2.	Naslov predmeta	biomedicina
	Vrsta študijskega programa	podiplomski študij
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani (UL)
3.	Naslov predmeta	klinična kemija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Fakulteta za farmacijo - univerzitetni origram farmacija
4.	Naslov predmeta	klinična biokemija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Fakulteta za farmacijo - visokošolski strokovni študij (VSŠ)
5.	Naslov predmeta	stopenjska klinično laboratorijska diagnostika in interpretacija
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL - laboratorijska biomedicina
6.	Naslov predmeta	izbrana poglavja iz klinične biokemije
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL - laboratorijska medicina
7.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar¹⁵

Delokrog naše programske skupine so tako bazične kot klinične raziskave. Izsledki imajo lahko pomembno vlogo v klinični praksi, vendar šele z zamikom. Ob izvajanju našega dela se mojstrijo v raziskovalni metodologiji mladi raziskovalci (v sklopu podiplomskega študija Biomedicina) in se pripravljajo na samostojne raziskave in objavljanja v priznanih mednarodnih revijah, kar vse veča mednarodni ugled Slovenije na tem področju. Izkušnje v raziskovalnem delu pripomorejo tudi k kvalitetnejšemu in racionalnejšemu kliničnemu delu. V letu 2005 je bil naš program uvrščen med najboljše tri raziskovalne programe po oceni Javne agencije za raziskovalno dejavnost republike Slovenije, leta 2008 pa je Univerzitetni klinični center v Ljubljani podelil skupini priznanje za znanstveno-raziskovalno delo.

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, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Janez Preželj	in/ali	Univerzitetni klinični center Ljubljana
		Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Kraj in datum:

Ljubljana

8.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/399

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vsi piše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006,106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki),

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a