

CÓMO Y POR QUÉ DE UNA ORIENTACIÓN VOCACIONAL

Palabras clave: Medicina; Diabetes; Educación; Fisiología Médica.
Key words: Medicine; Diabetes; Education; Medical Physiology.

■ Juan José Gagliardino

CENEXA, Centro de Endocrinología
Experimental y Aplicada

cenexaar@yahoo.com.ar

■ 1. INTRODUCCIÓN

Un 9 de julio de 1938 cuando el país festejaba un nuevo aniversario de nuestra Independencia, mis padres me recibían como nuevo miembro de la familia. Quiso el destino que fuera el hijo único de Juana Galarregui y Juan Miguel, una pareja humilde que me enseñó los principios del orden, la perseverancia y el respeto por el trabajo.

Mi educación comenzó en una escuela primaria pública, continuó en el Colegio Nacional de la UNLP y culminó en 1962 obteniendo el título de doctor en la Facultad de Ciencias Médicas de la misma universidad.

Desde entonces mis actividades podrían dividirse en diferentes áreas: académica, de investigación, de gestión y otras.

1.1 ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Aunque al ingresar a la Facultad mi objetivo era ser neurocirujano, rápidamente lo cambié atraído por la Fisiología y la Bioquímica; y luego de aprobarlas pasé a desempeñarme como ayudante alumno de la

Cátedra de Fisiología cuyo Profesor Titular era el Dr. Ricardo R. Rodríguez. Fueron compañeros de esa época los hoy profesores María J. Tacconi y Ricardo Calandra. Junto a la docencia participamos en proyectos de investigación en curso en el Instituto de Fisiología de la Facultad. Para todos nosotros fue el inicio de un proceso ininterrumpido de investigación básica en el área de diabetes y metabolismo que aún sigue vigente.

Posteriormente, la medicina interna compartió mi atención seguida por la clínica médica. En esa etapa, dos profesionales marcaron mi carrera en esta disciplina: el Dr. Carlos Federico Bellone (el querido "Master"), quien me transmitió con paciencia y tolerancia el afecto por la clínica y el concepto de que -para su ejercicio efectivo- era tan importante la lectura permanente como el tiempo de contacto directo con los pacientes. El otro fue el Dr. Néstor Bianchi quien me reclutó como practicante de la clínica donde ejercía la medicina privada, permitiéndome apreciar lo apasionante de la endocrinología clínica, primero, y de la diabetes, después.

Luego de mi graduación en 1962 como Doctor en Medicina, continué practicando simultáneamente la medicina asistencial pública y privada en el Hospital Gral. San Martín de La Plata e IPEN (antecesor del IPENSA actual) y la docencia e investigación en las cátedras de Fisiología y Medicina Interna hasta 1965. El tema de mi tesis doctoral fue sobre efecto del glucagón sobre la masa insular de ratas con pancreatectomía subtotal o prediabetes, modelo desarrollado por la Escuela del Prof. Bernardo A. Houssay. Tema que sería premonitorio ya que hoy sigo trabajando con él enfocado en distintos aspectos de su evolución.

En 1965 y con el apoyo de los profesores Rodríguez y Julio M Martín (ex integrante de la cátedra de Fisiología de La Plata, residente en Canadá), obtuve una beca del *Medical Research Council* de Canadá para trabajar en el Instituto de Investigaciones del Hospital for Sick Children (Toronto), sobre papel de la hormona de crecimiento en el retardo de crecimiento intrauterino. Fueron mis directores John Bailey (clínico) y Julio M. Martín (básico). El tema y sus directores permitían conjugar la investigación básica con la clíni-

ca en un área poco explorada en los albores del radioinmunoanálisis de hormonas. Complementariamente, y a raíz de la puesta a punto del aislamiento de islotes pancreáticos (María Kostianovsky -argentina- y Paul Lacy -americano-), inicié una línea de trabajo sobre efecto de la hormona de crecimiento sobre la función y masa insular en ratas. De esa época destaco la producción de la primera evidencia del rol del AMPc en la regulación de la secreción de somatotrofina en primates (única referencia citada en su revisión sobre AMPc por Earl Sutherland, premio Nobel 1971 en Fisiología y Medicina por sus trabajos sobre mediadores intracelulares y segundo mensajero). Complementariamente, varios trabajos de regulación metabólica de la secreción de insulina y su variación circadiana.

De regreso al país en 1967 y ante la imposibilidad técnico-económica de desarrollar los estudios de somatotrofina (limitada a humanos o primates), continué con la línea de secreción de insulina y su regulación circadiana, tema incipiente en esa época. En ese año integramos un pequeño grupo de trabajo, en el Instituto de Fisiología, con los Dres. Rodolfo E. Hernández y Oscar R. Rebolledo; el trabajo conjunto dio paso a una amistad sólida y duradera. Juntos reclutamos jóvenes graduados en calidad de becarios y tesisistas que aportaron energía al desarrollo de proyectos permitiéndonos, simultáneamente, formar recursos humanos. Los temas abordados incluían regulación circadiana de la secreción de insulina y de sus efectos metabólicos, sensibilidad insular a β -citóxicos (estrepto-zotocina), al igual que el rol modulador de las monoaminas y catecolaminas insulares sobre la secreción de insulina a nivel básico y clínico.

En el año 1972, y con una beca

de la Fundación Alexander von Humboldt, viajé a Alemania para trabajar en el *Zentrum für Innere Medizin*, de la Universidad de Ulm, bajo la dirección de Ernst Pfeiffer. El tema abordado fue la acción de la serotonina sobre la biosíntesis de insulina, tecnología esta última que se incorporó a nuestro grupo a mi regreso.

En 1977 se crea el CENEXA. Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, por convenio entre la Universidad Nacional de La Plata y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), siendo su director desde 1977 hasta julio 2014, año de mi jubilación.

En el año 1979 ampliamos nuestro plantel de investigadores, becarios y tesisistas incorporando -entre otros- a los Dres. César L. Gómez Dumm y Cristina Semino, abriendo una sección de microscopía electrónica. La Dra. Semino había logrado su título de doctor como tesisista del recientemente creado CENEXA (1977). En ese período abordamos estudios sobre el mecanismo por el cual las hormonas esteroideas (corticales y sexuales) y las tiroideas modifican la morfología y función de las células β ; también la actividad de deiodinación y procesamiento de T4 por islotes pancreáticos en colaboración con los Dres. Pisarev y Chazenbalk, de la UBA. Complementariamente, el efecto de las variaciones de pH intracelular y extracelular sobre la distribución intracelular de calcio en células β , la secreción de insulina y sus efectos metabólicos. La temática sirvió de plan de doctorado de varios tesisistas (Drs. Inés Borelli y Ana María Cortizo) que se incorporaron luego como investigadoras al CENEXA.

En 1980 y mediante intercambio científico CONICET *Royal Society*

(Gran Bretaña), realicé una estadía en el laboratorio del Dr. Steve J.H. Ashcroft de la Universidad de Oxford, Inglaterra. Allí desarrollé estudios sobre el rol de la calmodulina sobre la secreción de insulina, cuyos resultados generaron una publicación y una nueva productiva línea de trabajo en el CENEXA.

En el año 1982 y con apoyo de la Fundación Guggenheim realicé una estadía en el *Hagedorn Research Institute*, Gentofte (Dinamarca), iniciando un programa de cooperación entre el CENEXA y dicha institución a través de los Dres. Ake Lernmark, Jens H. Nielsen y Ole D. Madsen, sobre regulación hormonal de la secreción de insulina.

En el período 1984-86 iniciamos el estudio de composición lipídica insular y la liberación de ácidos grasos y su efecto sobre la regulación de la distribución intracelular de calcio insular, la actividad de calmodulina y la secreción de insulina y glucagon.

En el año 1987 y en el marco del programa de intercambio científico CONICET *National Science Foundation*, realicé una breve estadía en el Laboratorio de Química de Proteínas, *National Institute of Health* (NIH), Bethesda, Maryland (USA), con la Dra. Claude Klee. El objetivo fue identificar la presencia y funciones de la calmodulina y calcineurina en las células β de los islotes de Langerhans. Su resultado fue la primera demostración de la presencia de fosfatasa (calcineurina) en islotes pancreáticos, estableciendo así el circuito promotores de fosforilación (calmodulina) y defosforilación (calcineurina) en dicho órgano. En este contexto y en cooperación con y el Dr. Juan Pablo Rossi del IQUI-FIB (UBA-CONICET), iniciamos una serie de estudios pioneros y publicaciones, sobre actividad de Ca-ATPa-

sas insulares que fueron base de cuatro tesis doctorales (Dres. Claudio Gronda, Cristina Semino, Graciela Díaz y María Eugenia Alzugaray). En la misma línea, una quinta tesis doctoral sobre transporte a través de bicapas lipídicas (Dr. Gabriel Senisterra) en codirección con el Dr. Di Salvo del INIFTA (UNLP-CONICET).

En 1991 iniciamos estudios sobre glicación de proteínas insulares y de glóbulos rojos, en el área básica y clínica, respectivamente. En ese mismo año y con el patrocinio de la Fundación Fogarty, realicé una estancia en el Laboratorio de *Cell Biology and Genetics*, NIDDK, NIH, Bethesda, (USA) de la Dra. Illani Atwater. En cooperación con ella y los Dres. Eduardo Rojas y Carlos Boschero, completé un estudio iniciado en el CENEXA con el Dr. Fernando Estivariz, sobre la presencia y secreción insular, de una molécula similar al ACTH hipofisario; específicamente determinamos su efecto modulador sobre la secreción de insulina vía redistribución del calcio intracelular en las células β .

Algo más tarde en el CENEXA iniciamos los estudios del efecto de la prediabetes y estrés oxidativo sobre la masa y función β insular empleando el modelo de ratas alimentadas con dietas ricas en monosacáridos, en cooperación con los Dres. Raúl Gutman y Yolanda Lombardo. Posteriormente agregamos investigaciones de cambios en actividad de enzimas reguladoras de dicho proceso. Con esta temática desarrollaron sus tesis doctorales los Dres. Flavio Francini, Laura Massa y Luis E. Flores. Esta línea de trabajo sigue aún vigente pero ampliada al área de hígado, a cargo de Francini y Massa y tejido adiposo, iniciada con el Dr. Oscar Rebolledo y continuada con la Prof. María Elisa García. Esta última desarrolló su tesis de doctorado en la Facultad de

Ciencias Médicas sobre el tema al igual que posteriormente lo hizo el Lic. Juan Pablo Fariña para obtener su doctorado en Ciencias Exactas de nuestra Universidad. La línea de tejido adiposo continúa vigente desarrollada en cooperación con los Dres. E. Spinedi y Giobambatista (este último perteneciente al IMBICE (CICPBA-CONICET) y Carlos Marra del INIBIOLP (UNLP-CONICET).

En el año 2000 y en cooperación con el Dr. Aaron Vinik (Universidad de Michigan, USA) abrimos la línea de investigación sobre INGAP que continúa hasta la actualidad. Sobre esta molécula hemos establecido su estructura tridimensional (cooperación con los Dres. Raúl Grigera y S. McCarthy del IFLISYB (UNLP-CONICET), su origen celular, receptores *in vivo*, efectos sobre metabolismo insular de glucosa, de calcio y mediadores intracelulares (cooperación con Carlos Boschero de la Universidad de Campinas, Brasil) y angiogénesis insular. El grupo del CENEXA ostenta actualmente el mayor número de publicaciones sobre mecanismo de acción y efectos biológicos de esta molécula. Sus resultados dieron origen, además, a las tesis de las Dras. Bárbara Maiztegui, y Carolina L. Román.

En el área de islote en el año 2009 también incursionamos en el papel del tungstato en la masa y función de las células β , en cooperación con el grupo del Dr. Ramón Gomis (Barcelona, España).

■ 2. ACTIVIDADES ASISTENCIALES

A lo largo de los años, fuimos creando varios programas de intervención:

En 1999, el Programa de Prevención, Atención y Tratamiento del Paciente Diabético (PROPAT), por convenio entre el Instituto de

Obra Médico Asistencial (IOMA) y el CENEXA. Este Programa fue descrito en la publicación: *PROPAT: A study to improve the quality and reduce the cost of diabetes care.* (J.J. Gagliardino, E. Olivera, G.S. Etche-goyen, M.L. Guidi, J.E. Caporale, A. Martella, M. De La Hera, F. Siri, P. Bonelli. *Diabetes Res Clin Pract*, 72: 284-291, 2006.)

En el año 2005 comenzamos el Programa de Capacitación Diabetológica para Médicos Generalistas (PROCAMEG), implementado a través de la Sociedad Argentina de Diabetes. Este programa hoy sigue vigente pero dictado a través del Departamento de Graduados de la facultad de Ciencias Médicas de la UNLP conjuntamente con la de la Universidad de Indiana (USA).

Inicialmente, el CENEXA desarrolló proyectos de investigación básica relacionados con los mecanismos de regulación de la secreción de insulina y, paulatinamente, amplió esta línea incorporando estudios de la regulación del crecimiento y diferenciación de las poblaciones celulares del islote pancreático en condiciones normales y patológicas (insulinorresistencia y diabetes tipo 2). Posteriormente, y en forma complementaria, se incorporaron otras líneas de trabajo relacionadas que incluyeron: metabolismo del hígado; actividad endocrina del tejido adiposo blanco y pardo; epidemiología; educación terapéutica de integrantes del equipo de salud y personas con diabetes; control de calidad de atención; modelos y costos de atención de personas con diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. Estos últimos estudios promovieron la creación del: Programa de Atención de Personas con Diabetes a nivel del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires (PRO-DIABA); Programa de Atención de Personas con Diabetes a nivel de la

Seguridad Social (IOMA) de la provincia de Buenos Aires (PROPAT); la participación activa del CENEXA en la redacción del Programa Nacional de Diabetes (PRONADIA); la implementación de programas en la región de América Latina: educación (PEDNID-LA) y control de calidad de atención de personas con diabetes (QUALIDIAB); la creación del programa de control de calidad de la atención de personas con diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular en una entidad de la seguridad social (OSPERYH); la implementación del programa de educación de prestadores y personas con diabetes en la provincia de Corrientes (PRODIACOR); la implementación del programa de educación vía pares para personas con diabetes (*Peers for Progress*); la implementación del programa prevención primaria de diabetes en la provincia de Buenos Aires (PPDBA).

Desde 2005 soy Director del Programa de Capacitación para la Prevención y Tratamiento de la Diabetes y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular (DIFAR). Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas UNLP y *School of Medicine*, Indiana University.

En 2001 creamos el Programa Latinoamericano de Educación de Personas con Diabetes No Insulino-dependientes (PEDNID-LA), descrito en el artículo "*Development and Implementation of an Advanced Training Course for Diabetes Educators in Argentina*". (J.J. Gagliardino, M.C. Malbrán; with the contribution of Charles Clark Jr. *Diabetes Spectrum* 20(1):24-30, 2007.)

En mayo de 2005 creamos la Maestría en Educación de Personas con Diabetes y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular, dictada a través del Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas

UNLP y en colaboración con la pedagoga María del Carmen Malbrán.

■ 3. ACTIVIDADES DE GESTIÓN

En el período 1978-1983 fui designado Presidente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. Durante mi gestión un resultado a destacar fue la organización, creación e implementación de la Carrera del Investigador Científico de dicha Comisión. Durante esa gestión se impulsó la promoción, e importante apoyo económico, al desarrollo de la investigación en las universidades públicas radicadas en el ámbito de la provincia de Buenos Aires y la interacción con entidades del sector productivo, particularmente el área de alimentación. Igualmente, la interacción con otras entidades de ciencia y técnica nacionales y provinciales.

Fui también Miembro de Comisión Asesora de Ciencias Médicas y de Junta de calificaciones del CONICET, y soy actualmente Miembro de Comisión Asesora de Ciencias de la Salud, y miembro de la Junta de Calificaciones de la Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires.

■ 4. REFLEXIONES FINALES

No es fácil encontrar nuestra vocación y en ocasiones su búsqueda implica probar distintas alternativas. Para facilitar la tarea es recomendable considerar que la elección determinará algo que nos acompañará el resto de nuestra vida y, en consecuencia, se debe elegir algo que nos dará placer practicarlo en forma sostenida. Que sea rentable es un adicional importante pero no la primera condición a tener en cuenta.

Si pensamos en elegir la investigación sugiero modificar un concep-

to del ideario común que asocia el éxito en la investigación con la creatividad obtenida en la soledad del laboratorio o de una mesa de trabajo... ¡la realidad agrega algunos elementos no menos importantes! Entre ellos la motivación endógena, la dedicación y perseverancia, el afrontar y compartir con humildad el éxito y con entereza el fracaso y la responsabilidad de ofrecer nuestro esfuerzo para algún tipo de beneficio (generar conocimientos o promover bienestar) para nuestros semejantes. Y mientras que la creatividad solo se manifiesta espaciadamente, las otras condiciones están presentes en forma permanente y contribuyen por igual al logro de un objetivo. Recordar además, que el esfuerzo tendrá compensación solo si amamos nuestra tarea y nos entregamos a ella con voluntad y fortaleza sin pensar solo en el beneficio personal y la gratificación económica. No menos importante es lograr establecer un grupo de trabajo con el que compartamos objetivos, la tarea cotidiana, tanto éxitos como fracasos y en el que promovamos el desarrollo armónico de cada uno de sus integrantes. Pero como por sobre todas las cosas somos seres humanos, esta tarea requiere del sostén fuerte e incondicional de una familia sólida, que brinde su apoyo explícito e implícito en forma permanente. Puedo afirmar esto último porque tuve la fortuna de contar con ella.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AA.VV. (2000) "*Possible relationship between changes in islet neogenesis and INGAP-positive cell mass induced by sucrose administration to normal hamsters*". *J Endocrinol*, 165: 725-733.
- AA.VV. (2006) "*PROPAT: A study to improve the quality and reduce the cost of diabetes care*" *Diabetes Res Clin Pract*, 72: 284-291.

- AA.VV. "Islet neogenesis associated protein (INGAP): Structural, dynamical properties of its active pentadecapeptide". (2009) *J Mol Graph Model* 27(6):701-5.
- AA.VV. (2010) "Comparison of clinical-metabolic monitoring and outcomes and coronary risk status in people with type 2 diabetes from Australia, France and Latin America". *Diabetes Res Clin Pract* 88:7-13.
- AA.VV. (2010) "Early alterations in vascular contractility associated to changes in fatty acid composition and oxidative stress markers in perivascular adipose tissue". *Cardiovasc Diabetol* 9(1):65.
- AA.VV., (2013) "Clinical, metabolic and psychological outcomes and treatment costs of a prospective-randomized trial based on different educational strategies to improve diabetes care (PRODIACOR) on behalf of the PRODIACOR". *Diabet Med*; 30(9):1102-11.
- AA.VV. (2014), "Direct and indirect costs associated to type 2 diabetes and its complications measured in a social security institution of Argentina". *Int J Public Health*.; 59(5):851-7.
- AA.VV. (2017) "VMP1-related autophagy induced by a fructose-rich diet in β -cells: its prevention by incretins". *Clin Sci (Lond)*.;131(8):673-687.
- AA.VV. (2017) "Improving diabetes care at primary care level with a multistrategic approach: results of the DIAPREM programme".; DIAPREM (Diabetes Primary Care, Registry, Education and anagement). *Acta Diabetol*. 2017 Jun 17. doi: 10.1007/s00592-017-1016-8. [Epub ahead of print].
- AA.VV. (2017) "INGAP-PP effects on β -cell mass and function are related to its positive effect on islet angiogenesis and VEGFA production". *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Jul 15; 470:269-280. doi: 10.1016/j.mce.2017.11.009. [Epub 2017 Nov 13].
- AA.VV., (2017) "Relation between cost of drug treatment and body mass index in people with type 2 diabetes in Latin America". *QUALIDIAB Net study group. PLoS One*; 12:e0189755. doi: 10.1371/journal.pone.0189755. eCollection.
- AA.VV., (2018) "Diabetes primary prevention program: New insights from data analysis of recruitment period". *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Jan; 34(1). doi: 10.1002/dmrr.2943. Epub.
- AA.VV. (2019) "Treat-to-target HbA1c and lipid profile to prolong β -cell mass/function and optimize treatment-goal attainment". *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Apr 8:e3166. doi: 10.1002/dmrr.3166. [Epub ahead of print].
- Gagliardino J.J., Martin J.M. (1968) "Stimulation of growth hormone secretion in monkeys by adrenaline, pitressin and adenosine-3'5'-cyclic monophosphoric acid" (3'5'-AMP). *Acta endocrinol (Copenh)* 59: 390-396.
- Gagliardino JJ, Nierle C, Pfeiffer E. (1974) "The effect of serotonin on in vitro insulin secretion and biosynthesis in mice". *Diabetologia* 10: 411-414.
- Gagliardino J.J., Harrison D.E., Christie M., Gagliardino E.P., Ashcroft S.J.H. (1980) "Evidence for the participation of calmodulin in stimulus-secretion coupling in the pancreatic B cell". *Biochem J* 192:919-927.
- Gagliardino J.J., Borelli M.I., Gagliardino E.P. de, García M.E. (1986) "Role of phospholipase and calmodulin inhibitors on insulin, arachidonic acid and prostaglandin E2 release". *Diabetes Res Clin Pract* 1: 327-333.
- Cortizo A.M., Chazenbalk G.D., Gagliardino E.P. de, García M.E., Pisarev M.A., Gagliardino J.J. (1987) "Thyroid hormone binding and deiodination by pancreatic islets: relationship with the in vitro effect upon insulin secretion". *Acta Endocrinol (Copenh)* 116: 66-72.
- Gagliardino J.J., Krinks, M.H., Gagliardino E.E. (1991) "Identification of the calmodulin-regulated protein phosphatase, calcineurin, in rat pancreatic islets". *Biochim Biophys Acta* 1091: 370-373.
- Gagliardino J.J., Olivera E., Pérez Duhalde E., (1991) "Costs of temporary and permanent disability induced by diabetes". *Diabetes Care* 14:593-596.
- Disalvo E.A., Gagliardino J.J., Senisterra G.A. (1991). "Effect of insulin on the lytic action of lysophosphatidylcholine in lipid bilayers". *Biochim Biophys Acta* 1064:148-154.
- Gagliardino J.J., Rossi J.P.F.C. (1994) "Ca²⁺-ATPase in pancreatic islets: its possible role in the regulation of insulin secretion". *Diabetes/Metabolism Reviews* 10:1-17.
- Atwater I., Borelli M.I., Boschero A.C., Gagliardino J.J., (1995), Rojas E, "Modulatory mechanism of ACTH on insulin secretion: effect on cytosolic Ca²⁺, membrane potential and Ca²⁺-ATPase activity". *Arch Physiol Biochem*, 103:73-78.

- Chicco A., Drago S., Fainstein-Day P., Gagliardino J.J., Gomez Dumm C.L., Gutman R., Lombardo Y.B., (1996) "Long-term administration of a sucrose-rich diet to normal rats: relationship between metabolic and hormonal profiles and morphological changes in the endocrine pancreas". *Metabolism* 45:1527-1532.
- Castello P.R., Gagliardino J.J., González Flecha F.L., Rossi J.P.F.C., (1997) "Structural characterization of the glycation process in the plasma membrane calcium pump". *Annals New York Acad Sci* 834:126-128.
- Etchegoyen G., Gagliardino J.J., (2001) "A Model Educational Program for People with Type 2 Diabetes: A Cooperative Latin American Implementation Study (PEDNID-LA) Diabetes Care. on behalf of the PEDNID-LA research group". *Diabetes Care* 24: 1001-1007.
- Borelli M.I., Francini F., Gagliardino J.J. (2004) "Autocrine regulation of glucose metabolism in pancreatic islets". *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286(1):E111-5.
- Calvo H., Elgart J.F., Gagliardino J.J., González L., (2013) "Changes in quality of care and costs induced by implementation of a diabetes program in a social security entity of Argentina. *ClinicoEconomics and Outcomes Research Reviews*;337-345.
- Gagliardino J.J. Pagano E.S., Spinedi E. (2017), "White Adipose Tissue and Circadian Rhythm Dysfunctions in Obesity: Pathogenesis and Available Therapies". *Neuroendocrinology*; 104(4):347-363.