
MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA

PERFIL DEL DR. JUAN JOSÉ GAGLIARDINO

PROFILE OF DR. JUAN JOSÉ GAGLIARDINO

Juan José Gagliardino

Agradezco a las autoridades de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) por la cordial invitación a resumir los hitos más importantes de mi carrera académica y científica.

Relatar el currículum es un nuevo desafío y será una experiencia nueva cuyos resultados son una incógnita (¡suele ocurrir en investigación!).

La relación con la medicina comienza en 1956, con mi ingreso en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, y lo ocurrido puede dividirse en diferentes tipos de eventos: académicos, de investigación, de gestión y otros.

- *Actividades académicas.* Al ingresar a la Facultad mi objetivo era ser neurocirujano, pero cambió rápidamente atraído por la Fisiología y luego de aprobarla inicié mi carrera docente como ayudante alumno de la Cátedra de Fisiología cuyo Profesor Titular era el Dr. Ricardo R. Rodríguez. Junto al ejercicio docente, los ayudantes participábamos en proyectos de investigación en curso en el Instituto de Fisiología de la Facultad. Fue el comienzo de un proceso ininterrumpido en investigación básica en el área de diabetes y metabolismo que aún sigue vigente.

La Medicina Interna atrajo luego mi atención, materia en la que luego de aprobarla me desempeñé como docente (1960-1970). Dos profesionales marcaron esa etapa de mi carrera en esta disciplina: el Dr. Carlos Federico Bellone, quien con paciencia y tolerancia me transmitió 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, y el Dr. Néstor Bianchi, quien me mostró lo apasionante de la Endocrinología Clínica primero, y de la Diabetes después.

En 1962 me gradué como Doctor en Medicina, siendo el tema de mi tesis doctoral el "Efecto del glucagón sobre la masa insular de ratas con pancreatectomía subtotal o prediabetes". Continué luego 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.

En Fisiología mi progreso docente llegó al grado de Profesor Titular y Director del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) hasta mi jubilación. Actualmente me desempeño como Profesor Consulto de dicha Facultad.

A nivel de postgrado fui docente de la Cátedra de Endocrinología y Nutrición (Director Dr. Norberto Cédola) y continúo dictando clases en la Escuela de Graduados de la SAD.

Dirijo, además, el Programa de Capacitación para la Prevención y el Tratamiento de la Diabetes y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular (DIFAR), dictado a través del departamento de Graduados de las Facultades de Ciencias Médicas de la UNLP y de la Universidad de Indiana (Estados Unidos).

- *Educación de personas con DM y otros FRCV.* Durante mi estadía en el Hagedorn Institute de Dinamarca (1982) conocí el programa de "Educación de personas con diabetes" que desarrollaba el Hospital Steno, tema ignorado por mí hasta ese momento. Al regresar a Argentina traté de implementar un programa educativo similar, comenzando con la producción de material educativo y el desarrollo de cursos estructurados de modalidad grupal. Posteriormente -y coincidiendo con mi encuentro con dos enormes pioneros en educación diabetológica: Michael Berger (Alemania) y Jean-Philippe Assal (Suiza) y un grupo de jóvenes entusiastas, entre ellos los Dres. Peter Kronsbein (del grupo de Berger), Daniel Asad, Irene Domenech y la Sra. Liliana Rizzuti (educadora con diabetes)- pusimos en marcha (marzo de 1993) el Centro de Educación Terapéutica Bernardo A. Houssay (CBAH), destinado a educar personas con diabetes y capacitar educadores para desarrollar esa actividad a nivel local, nacional y la-

inoamericano. El CBAH desarrolló exitosamente dichas actividades capacitando educadores nacionales y extranjeros, tratando siempre de evaluar objetiva y sistemáticamente el impacto educativo sobre la calidad de atención, el bienestar de los educandos y el costo-efectividad de la educación. Los resultados de dicha evaluación se difundieron a través de comunicaciones en congresos nacionales y extranjeros y en publicaciones en revistas científicas de la especialidad.

En el año 2004, y a través del Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP y con la colaboración de la Lic. María del Carmen Malbrán, puse en marcha la Maestría en Educación de Personas con Diabetes y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular.

• *Actividades científicas. Área básica.* En 1965, y con el apoyo de los profesores Ricardo R 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 el rol de la hormona de crecimiento en el retardo del 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 clínica en un área poco explorada en los albores del radio inmunoanálisis de hormonas. Complementariamente, y a raíz de la puesta a punto del aislamiento de islotes pancreáticos (María Kostianovsky, argentina y Paul Lacy, americano), inicié mi trabajo sobre el "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 o 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 continuar 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 de la Facul-

tad de Ciencias Médicas de la UNLP con los Dres. Rodolfo E Hernández y Oscar R Rebolledo; el trabajo se asoció a una amistad sólida y duradera. Juntos reclutamos jóvenes graduados en calidad de becarios y tesisistas, que aportaron energía al desarrollo de proyectos y nos permitieron simultáneamente formar recursos humanos. Los temas abordados incluían regulación circadiana de la secreción de insulina y sus efectos metabólicos y de la sensibilidad insular a β -citóxicos (estreptozotocina), el rol modulador de las monoaminas y catecolaminas insulares sobre la secreción de insulina a nivel básico y clínico. La primera tesisista que logró su doctorado en esa época fue la Dra. María Teresa Pesacq, que siguió trabajando muchos años en el grupo fundador.

En 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 a mi regreso se incorporó a nuestro grupo.

En 1977 se creó el Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), por convenio entre la Universidad Nacional de La Plata y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) para el cual me nombraron Director, cargo que ejercí hasta julio de 2014.

En el año 1979 ampliamos nuestro plantel de investigadores, becarios y tesisistas e incorporamos a los Dres. César L Gómez Dumm y Cristina Semino, lo que permitió abrir una sección de microscopía electrónica. La Dra. Semino había obtenido su título de Doctor bajo mi dirección. 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 iodación y procesamiento de T4 por islotes pancreáticos, estudio desarrollado en colaboración con los Dres. Mario Pisarev y Gregorio Chazenbalk. 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 como plan de doctorado de dos tesisistas (Dras. Inés Borelli y Ana María Cortizo) que se incorporaron luego como investigadoras al CENEXA.

En 1980, y mediante el Intercambio Científico CONICET Royal Society (Gran Bretaña), realicé una

estadía en el laboratorio del Dr. Steve JH 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 línea de trabajo en el CENEXA.

En el año 1982, y con apoyo de la Fundación Guggenheim, hice 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 la regulación hormonal de la secreción de insulina.

En el período 1984-1986 iniciamos el estudio de composición lipídica insular y la liberación de ácidos grasos y su efecto sobre la distribución intracelular de calcio insular, la actividad de calmodulina y la secreción de insulina y glucagón.

En el año 1987, y en el marco del programa de Intercambio Científico CONICET National Sciences Foundation, realicé una breve estadía en el Laboratorio de Química de Proteínas, National Institute of Health (NIH), Bethesda, Maryland (Estados Unidos), con la Dra. Claude Klee. El objetivo fue identificar la presencia y las funciones de la calcineurina en las células insulares. 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 el Dr. Juan Pablo Rossi del IQUIFIB (UBA-CONICET), iniciamos una serie de estudios pioneros y publicaciones sobre la actividad de Ca^{2+} -ATPasas insulares, que fue base de tres tesis doctorales (Dres. Claudio Gronda, Graciela Díaz y María Eugenia Alzugaray). En la misma línea una cuarta tesis doctoral sobre transporte a través de bicapas lipídicas (Dr. Guillermo Senisterra), en co-dirección con el Dr. Aníbal Di Salvo del INIFTA (UNLP-CONICET).

En 1991 iniciamos estudios sobre glicación de proteínas insulares y glóbulos rojos, en el área básica y clínica respectivamente.

En ese mismo año, y con el patrocinio de la Fundación Fogarty, realicé una estadía en el Laboratorio de Cell Biology and Genetics, NIDDK, NIH, Bethesda (Estados Unidos), 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 .

Tiempo después, y en cooperación con los Dres. Raúl Gutman y Yolanda Lombardo, desarrollamos estudios sobre el efecto de la prediabetes y el estrés oxidativo sobre la masa y función β insular, empleando el modelo de ratas alimentadas con dietas ricas en monosacáridos. Posteriormente agregamos investigaciones de cambios en actividad de enzimas reguladoras de dicho proceso. Con esta temática desarrollaron sus tesis doctorales los Dres. Héctor del Zotto, Flavio Francini, Laura Massa, Luis E Flores y Bárbara Maiztegui. Esta línea de trabajo sigue aún vigente pero ampliada al área del hígado, a cargo de los Dres. Francini y Massa.

También extendimos esta línea de trabajo al tejido adiposo, iniciada con el Dr. Rebolledo y continuada con la Dra. María Elisa García, que desarrolló su tesis doctoral sobre el tema y el Lic. Juan Pablo Fariña (tesis en desarrollo). La línea de tejido adiposo sigue desarrollándose en cooperación con los Dres. Eduardo Spinedi, actual director del CENEXA, Carlos Marra del INIBIOLP (UNLP-CONICET) y Andrés Giobambatista perteneciente al IMBICE (CICPBA-CONICET).

En el año 2000, y en cooperación con el Dr. Aaron Vinik (Universidad de Virginia), abrimos la línea de investigación sobre INGAP que aún sigue vigente. De esta molécula hemos establecido su estructura tridimensional (en cooperación con los Dres. Raúl Grigera y Andrés McCarthy del IFLIS-YB (UNLP-CONICET), su origen celular, receptores *in vivo*, efectos sobre el metabolismo insular de glucosa, de Ca^{2+} y mediadores intracelulares (en cooperación con Carlos Boschero de la Universidad de Campinas, Brasil) y angiogénesis insular. Nuestro grupo ostenta actualmente el mayor número de publicaciones sobre mecanismo de acción y efectos biológicos del INGAP. Sus resultados dieron origen, además, a las tesis de la Dra. Carolina Lisi Román.

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

Actualmente nuestras líneas de trabajo más activas a nivel básico se relacionan con el rol del

estrés oxidativo a nivel de la tríada islote pancreático, hígado y tejido adiposo, como así también del INGAP sobre la masa y función insular.

- *Área aplicada.* En el año 1987 en el CENEXA, en cooperación con el Dr. Luis Cardonnet y la Lic. Clara Libman, incursionamos en el área aplicada comenzando con el estudio de la prevalencia de diabetes y obesidad en la Ciudad de La Plata comunicando sus resultados a nivel internacional.

Posteriormente, y con la ayuda del Prof. Esteban Pérez Duhalde y la Lic. Ercilia Olivera, comencé los estudios relacionados con economía de la diabetes, obteniendo los primeros datos nacionales de costos directos e indirectos asociados a la enfermedad. De este modo, agregamos lo referido a calidad de atención, impacto psicológico de la diabetes y más recientemente sobre el desarrollo humano.

En el año 2001, y a partir de la iniciativa de la DOTA, quedé a cargo del registro de calidad de atención mediante el cuestionario Qualidiab y la organización de la base de datos correspondiente. La base sufrió modificaciones y con un acuerdo con el Ministerio de Salud de la Nación agregamos a la diabetes los otros factores de riesgo cardiovascular unificándolos en un registro común. Se constituyó así una Red Qualidiab de registro voluntario, primero nacional y luego Latinoamericano, que sigue en continuo desarrollo con el apoyo de algunas empresas de la industria farmacéutica. Ello ha permitido conocer y publicar la realidad nacional y regional en revistas internacionales de la especialidad y facilitar la tarea de los planificadores de salud.

El área de registro y calidad de atención ha crecido con un economista, el Mg. Jorge Elgart, recientemente incorporado a la carrera de Investigador en Salud del CONICET, la Mg. en Administración Lorena González (desarrollando su tesis doctoral), la Lic. Mariana Prestes (desarrollando su tesis de Magister) y el Lic. en Informática Enzo Rucci creador del software del actual Qualidiab. Las publicaciones del grupo siguen siendo innovadoras en su área tanto a nivel nacional como regional.

Actualmente mis esfuerzos están primordialmente dedicados a: 1) la finalización del programa piloto DIAPREM (DIAbetes Primarycare, Registry, Education and Management), orientado a la implementación de un programa integrado de diabetes y FRCV a nivel de Centros de Atención Primaria (CAPs) del Municipio de La Matanza. Este proyecto está subvencionado por la World Diabetes Foundation y pretende ser modelo para su imple-

mentación en el resto de las CAPs de la provincia de Buenos Aires; y 2) Desarrollar el programa piloto de prevención primaria de diabetes tipo 2 mediante cambios de estilo de vida en la Prov. de Buenos Aires (Municipios de La Plata, Berisso y Ensenada) (PPDBA). El PPDBA está subvencionado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, el CONICET y Sanofi.

Los resultados obtenidos en las diferentes líneas de investigación dieron origen a 307 publicaciones, 224 (73%) de las cuales están indizadas (a febrero 2016) en PubMed. Igualmente promovieron el desarrollo de 17 tesis doctorales aprobadas con la máxima calificación y una actualmente en desarrollo.

- *Actividades de gestión.* Fui Presidente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Prov. de Buenos Aires (1978-1983), debiendo destacar que durante esa gestión organizamos e implementamos la Carrera de Investigador Científico de dicha Comisión.

He sido miembro de la Comisión Asesora de Ciencias Médicas del CONICET (1991-1996) y de la Junta de Calificaciones (representación del área Ciencias Médicas) también del CONICET.

Igualmente fui el promotor y Coordinador del Programa de Diabetes del Ministerio de Salud de la Prov. de Buenos Aires (PRODIABA) (1995-2000), período durante el cual se implementó la entrega gratuita de insulina y tiras reactivas a personas con diabetes sin cobertura de salud. Esta iniciativa desencadenó la implementación de planes similares en otras provincias del país.

Fui también integrante de la Comisión Asesora del Programa Nacional de Diabetes (PRONADIA) del Ministerio de Salud de la Nación, el que tomó como base gran parte de las normas y estrategias del PRODIABA.

Coordinador del Programa Piloto de Diabetes PROPAT (IOMA) (1997-1999), programa que mejoró todos los indicadores de calidad de atención y disminuyó un 28% el gasto anual per cápita de sus participantes. Sus resultados fueron publicados a nivel internacional y merecieron una nota editorial laudatoria en *Diabetes Care*.

Coordinador del programa de educación de personas con diabetes tipo 2 de América Latina (PEDNID-LA, 1998), con publicación (*Diabetes Care*) de sus resultados.

Coordinador del Programa de Diabetes y Factores de Riesgo Cardiovascular de OSPERYH, desde 2006 hasta la actualidad.

Coordinador del Programa de Diabetes y Factores de Riesgo Cardiovascular de la Secretaría de Salud de la provincia de Chubut (2008-2009).

- *Conferencias.* He dictado 38 conferencias en congresos internacionales de la especialidad, desarrollados en América y El Caribe (Brasil, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, México, República Dominicana, Uruguay y Venezuela) y Europa (Madrid y Ginebra). También la Conferencia "Bernardo Houssay" del XI Congreso de la Federación Internacional de Diabetes, Nairobi, Kenya, 1982, nominado por la SAD.

- *Premios y distinciones.* Premio Fundación Odol en Ciencias Médicas, CONICET, 1971.

Premio Bienal 1975-1976, Premio "Dr. Pedro Escudero" bienio 1981-82 y 1994 y Mejor Trabajo de Investigación Básica 1998 y 2004, otorgados por la SAD. Premio Bienal 1978-79 "Prof. Dr. JJ Staffieri".

Nombrado Miembro Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, 1984.

Premio Municipalidad de La Plata, Homenaje al Dr. Celestino Arce 1994; Premio Educación y Atención al Paciente Diabético en Latinoamérica 1995; Premio IDF/EliLilly Foundation 1995 por el trabajo "Diabetes Education".

Nombrado Miembro Honorario de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, 1997.

Premio al Mejor Trabajo de Investigación Básica, otorgado por el XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires, 2003

Nombrado Ciudadano Ilustre de la Ciudad de La Plata otorgado por la Municipalidad de La Plata, 2015.

- *Miembro de Sociedades Científicas y Organizaciones.* Sociedad Argentina de Diabetes, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Asociación Latinoamericana de Diabetes, American Diabetes Association, International Diabetes Federation, Miembro Honorario de la Sociedad Dominicana de Endocrinología, ex Chairman del Comité Evaluador y actual miembro del Comité Ejecutivo del Programa BRIDGES de la IDF.

- *Integrante de comités de redacción de publicaciones científicas.* Director de la Revista de la SAD desde 1984 hasta 2004; Miembro del Comité Editorial de Diabetes/Metabolism Research and Reviews; de European Review for Medical and Pharmacological Sciences, y de The Open Obesity Journal. Editor Asociado de Diabetes Research and Clinical Practice.

Podría pensarse que la tarea desarrollada durante todos estos años ha sido fruto de un esfuerzo personal intenso lo cual sólo sería una parte menor de la verdad pues creo ha sido la resultante de un proceso multifactorial, en el cual se han conjugado la suerte tanto en la elección de temas como en la conformación de un equipo y algo (o mucho) de suerte. Un hecho no menos importante ha sido el apoyo familiar, que es el único que consuela frente al maltrato ocasional y la adversidad. Mi fortuna fue enorme ya que tuve en mi esposa, mis hijos y mis nietos el apoyo incondicional y permanente para tratar de dar lo mejor en cada oportunidad. Mi agradecimiento a ellos es parte integral del presente relato.