



Imagen diagnóstica

www.elsevier.es/imagendiagnostica



ORIGINAL

La edad del paciente como factor que puede influir en la captación miocárdica de ^{18}F -FDG



CrossMark

Mercè Moragas*, Elena Llinares, Javier Pavía, Montse Girbau, Eduard Riera, Marina Soler y José Ramón García

Unidad PET, CETIR, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 12 de diciembre de 2014; aceptado el 7 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 8 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Fluorodesoxiglucosa- ^{18}F ;
Tomografía por
emisión de
positrones;
Pediatria;
Miocardio;
Ayuno

Resumen

Objetivo: Valorar si la edad del paciente puede influir en la captación miocárdica de ^{18}F -FDG.

Método: Se han revisado retrospectivamente los ^{18}F -FDG PET-TC de 50 pacientes pediátricos y 50 adultos con linfoma. Los pacientes realizaron ayuno de 8-12 h sin administración de dieta grasa ni heparina antes de la prueba. Se calculó el SUV_{máx} corazón y la relación SUV_{máx} corazón/hígado.

Resultados: En los niños, la media del SUV_{máx} corazón fue de 2,0, y del SUV_{máx} corazón/hígado, de 1,7, y en los adultos, de 6,4 y 3,0, respectivamente. En los 16 niños con linfoma inicial la media del SUV_{máx} corazón fue de 1,5, y el SUV_{máx} corazón/hígado, de 1,2. En los 34 niños seleccionados para valorar el tratamiento los valores fueron de 2,3 y 1,9, respectivamente. En los 20 adultos para estadificación la media del SUV_{máx} corazón fue de 5,1, y del SUV_{máx} corazón/hígado, de 2,7. Los 30 adultos de respuesta terapéutica tuvieron una media de 6,9 y 3,3, respectivamente. La *t* de Student mostró diferencias significativas entre SUV_{máx} corazón ($p < 0,001$) y SUV_{máx} corazón/hígado ($p < 0,01$) entre los 2 grupos de edad, pero no para estadificación y respuesta terapéutica en un mismo grupo de edad.

Conclusiones: La captación miocárdica de ^{18}F -FDG es menor en los niños, facilitando el estudio del corazón en la población pediátrica. En la preparación de los niños el ayuno podría ser suficiente para valorar enfermedad cardíaca, no siendo necesaria una dieta grasa y/o heparina.

© 2014 ACTEDI. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmoragas@cetir.es (M. Moragas).

KEYWORDS

¹⁸F-fluorodeoxyglucose;
Positron emission
tomography;
Paediatric;
Myocardium;
Fasting

Patient age as a factor that may influence myocardial ¹⁸F-FDG uptake**Abstract**

Purpose: To evaluate whether age can influence myocardial ¹⁸F-FDG uptake.

Method: A retrospective evaluation was performed on 50 paediatric and 50 adult lymphoma ¹⁸F-FDG PET/CT studies. Patients remained in fasting condition (8-12 h) before FDG injection, with a no fat diet and no heparin administered before test imaging. Cardiac SUVmax and ratio SUVmax cardiac/liver was determined in both groups.

Results: The mean cardiac SUVmax was 2.0 and SUVmax heart/liver 1.7 in paediatric patients. The mean cardiac SUVmax and SUVmax heart/liver in adults was 6.4 and 3.0, respectively. In 16 children presenting for initial lymphoma staging, the mean cardiac SUVmax was 1.5, and mean SUVmax heart/liver 1.2. The 34 paediatric patients presenting for the therapeutic study showed a mean heart SUVmax of 2.3 and a heart/liver SUVmax of 1.9. In 20 adults studied for initial staging, the mean cardiac SUVmax was 5.1, and heart/liver SUVmax was 2.7. In 30 adults for metabolic response, the mean heart was SUVmax 6.9, and a heart/liver SUVmax of 3.3. Student *t*-tests showed significant differences between cardiac SUVmax (*P* < .001) in paediatric and adult patients and for SUVmax cardiac/liver ratio (*P* < .01), but not for initial staging and therapeutic response.

Conclusions: Heart ¹⁸F-FDG uptake was found to be significantly lower in children; which may become an advantage when studying cardiac diseases in children. It follows that fasting could be sufficient in the preparation of children when studying cardiac disease, no fat diet or heparin being necessary.

© 2014 ACTEDI. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa-¹⁸F (¹⁸F-FDG) es una exploración de imagen funcional altamente sensitiva para aquellos procesos metabólicos que utilizan glucosa como fuente de energía, como los procesos tumorales inflamatorios o infecciosos¹. Consecuentemente, la distribución de la ¹⁸F-FDG en el organismo se basa principalmente en el metabolismo de la glucosa, que puede ser variable. Habitualmente se identifica captación fisiológica de la ¹⁸F-FDG en el cerebro, el corazón, el hígado, el bazo, el tracto gastrointestinal, el sistema urinario incluida la vejiga urinaria, y en la médula ósea.

Se ha descrito una distribución fisiológica cambiante de la ¹⁸F-FDG en función de la edad. En concreto, en los niños hay una mayor captación de FDG por la médula ósea hematopoyética, el timo, el anillo linfático de Waldeyer y en los cartílagos de crecimiento, especialmente de los huesos largos. La captación encefálica de la ¹⁸F-FDG también varía en función de la maduración cerebral^{2,3}.

En el miocardio normal el metabolismo es principalmente oxidativo y utiliza varios substratos, como los ácidos grasos, la glucosa y el lactato. En situación de ayunas los niveles de insulina descienden, resultando en una disminución del transporte de glucosa a la célula miocárdica. Por esto el ayuno prolongado que tiene lugar para la realización de la PET-tomografía computarizada (TC) con ¹⁸F-FDG provoca una disminución de la captación miocárdica de ¹⁸F-FDG. Sin embargo, se ha visto que la captación de ¹⁸F-FDG en el corazón sigue distintos patrones en situación de ayunas, siendo difícil distinguir la captación normal de la patológica. Además, en el mismo paciente en situación de ayuno se han descrito distintos patrones de captación^{4,5}.

En el presente estudio hemos valorado la captación miocárdica fisiológica de las exploraciones PET-TC con ¹⁸F-FDG

en pacientes en ayunas con enfermedad linfomatosa analizando en 2 grupos de estudio, población pediátrica y adulta, si dicha captación cardíaca varía en función de la edad.

Material y métodos

Se han revisado retrospectivamente 100 exploraciones de PET-TC con ¹⁸F-FDG en pacientes con enfermedad linfomatosa. Estas exploraciones se realizaron en nuestro centro de Medicina Nuclear entre enero de 2007 y noviembre de 2013.

De las 100 exploraciones, 50 eran pacientes pediátricos con una edad media de 7,4 años (rango 3-12 años) y 50 eran adultos con una edad media de 56,3 años (rango 20-80 años). De los 50 pacientes pediátricos, 16 acudieron para estadificación inicial de la enfermedad linfomatosa (edad media 7,3 años, rango 3-12 años) y 34 para valoración de la respuesta terapéutica (edad media 7,4 años, rango 4-12 años). En los adultos, en 20 pacientes la exploración se solicitó para estadificación del linfoma (edad media 56,2 años, rango 20-80 años) y en los otros 30 para valoración de la respuesta al tratamiento (edad media 56,3 años, rango 20-80 años).

Metodología de exploración

Previamente a la administración de ¹⁸F-FDG los pacientes habían estado en reposo durante al menos 15 min en una habitación caliente. A los niños, además, se les abrigó con una manta térmica durante el tiempo de incorporación de la ¹⁸F-FDG para evitar captación en grasa parda. Todos los pacientes acudieron en ayuno de 8 a 12 h con una glucemia comprobada menor a 140 mg/dl. Al ser un estudio retrospectivo los pacientes estudiados no realizaron una dieta baja en

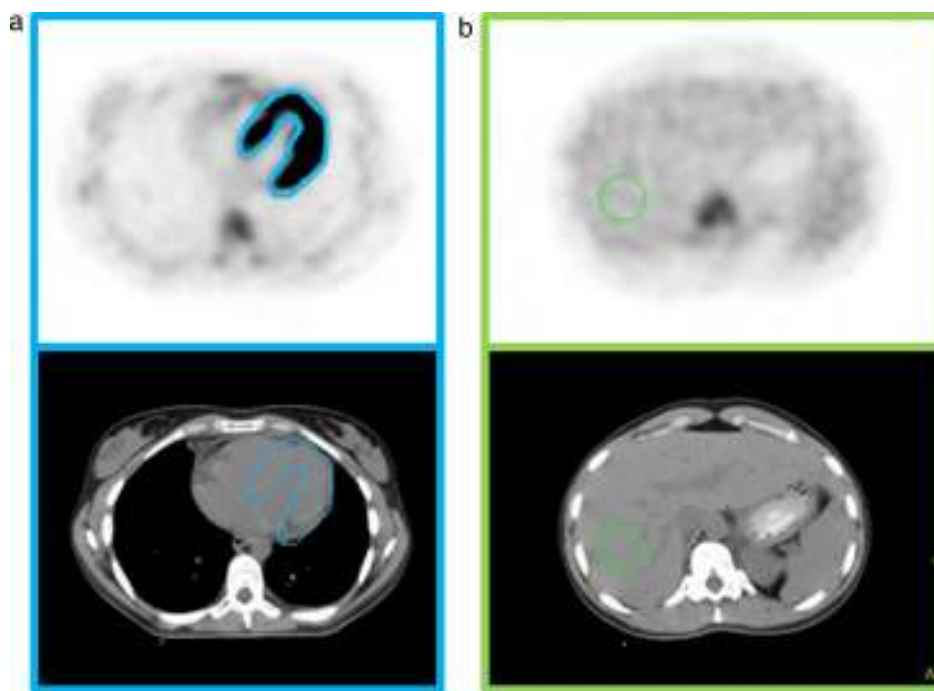


Figura 1 ROI tridimensionales sobre el ventrículo izquierdo y sobre el lóbulo hepático derecho utilizadas para el cálculo del SUVmáx corazón y relación SUVmáx corazón/hígado.

hidratos de carbono y rica en grasa 24 h antes de la prueba ni se les inyectó una dosis baja de heparina antes de la administración de ^{18}F -FDG.

Las imágenes fueron obtenidas a los 50-60 min tras la administración intravenosa de 0,125 mCi (4,625 mBq)/kg de peso de ^{18}F -FDG. En los pacientes pediátricos se siguieron las recomendaciones de la EANM⁶.

Los estudios se realizaron empleando un equipo híbrido PET-TC (Philips Gemini GXL 16) utilizando la metodología convencional. Las imágenes PET fueron reconstruidas empleando las imágenes TC para la corrección de atenuación y utilizando un algoritmo de reconstrucción iterativo.

Para valorar la captación miocárdica en todos los pacientes se colocó un área de interés (ROI) tridimensional sobre el corazón dibujando el miocardio del ventrículo izquierdo, y otra ROI tridimensional sobre el lóbulo hepático derecho. Se realizó un análisis semicuantitativo mediante el maximum standardized uptake value (SUVmáx) de las 2 ROI (fig. 1)⁷. El valor del SUVmáx cardíaco (actividad máxima ROI en MBq/ml/dosis inyectada [MBq]/peso [kg]) se calculó en el ventrículo izquierdo en todos los estudios (estadificación inicial y respuesta terapéutica del linfoma), adultos y pediátricos. La ratio del SUVmáx cardíaco en relación con el SUVmáx del hígado también fue calculada en los 2 grupos de edad.

Los resultados se han expresado como la media y el rango del SUVmáx cardíaco y la relación SUVmáx cardíaco/hepático en los pacientes pediátricos y en los adultos y en los 2 subgrupos de estudio (estadificación inicial y respuesta terapéutica) de cada grupo de edad.

El comportamiento del SUVmáx corazón entre los 2 grupos de edad se ha analizado mediante un diagrama de barras o «Box Plot». En dicho diagrama se presentan la mediana,

los percentiles, los valores extremos y la dispersión en los 2 grupos de edad.

Se han comparado las variables mediante la *t* de Student, considerándose asociaciones estadísticamente significativas con una $p < 0,05$.

Paralelamente se ha valorado en todos los pacientes si existía correlación entre los niveles de glucemia basal y el valor del SUVmáx del corazón.

Resultados

Se han obtenido los valores del SUVmáx cardíaco y la relación SUVmáx cardíaco/hepático en los 50 pacientes pediátricos y los 50 adultos.

Ninguno de los pacientes estudiados tenían enfermedad hepática, presentando una captación fisiológica e uniforme de la ^{18}F -FDG por la glándula hepática.

En el grupo pediátrico el valor medio del SUVmáx cardíaco fue de 2,1 (rango 0,1-7), y la relación SUVmáx corazón/hígado fue de 1,7 (rango 0,5-6,4) (fig. 2a). En los adultos, el valor medio del SUVmáx cardíaco fue de 6,2 (rango 0,8-16,2), y de la relación SUVmáx corazón/hígado, de 3,1 (0,6-8,9) (fig. 2b).

En la figura 3 se compara gráficamente el comportamiento del SUVmáx corazón entre los 2 grupos de edad mediante un diagrama de barra o «Box Plot». En el grupo pediátrico observamos una distribución muy asimétrica por marcada dispersión de los valores.

La *t* de Student mostró diferencias significativas entre los 2 grupos de edad en el SUVmáx de corazón ($p < 0,001$) y en la relación SUVmáx corazón/hígado ($p < 0,01$).

En los 16 pacientes pediátricos que acudieron para estadificación inicial del linfoma la media del SUVmáx cardíaco

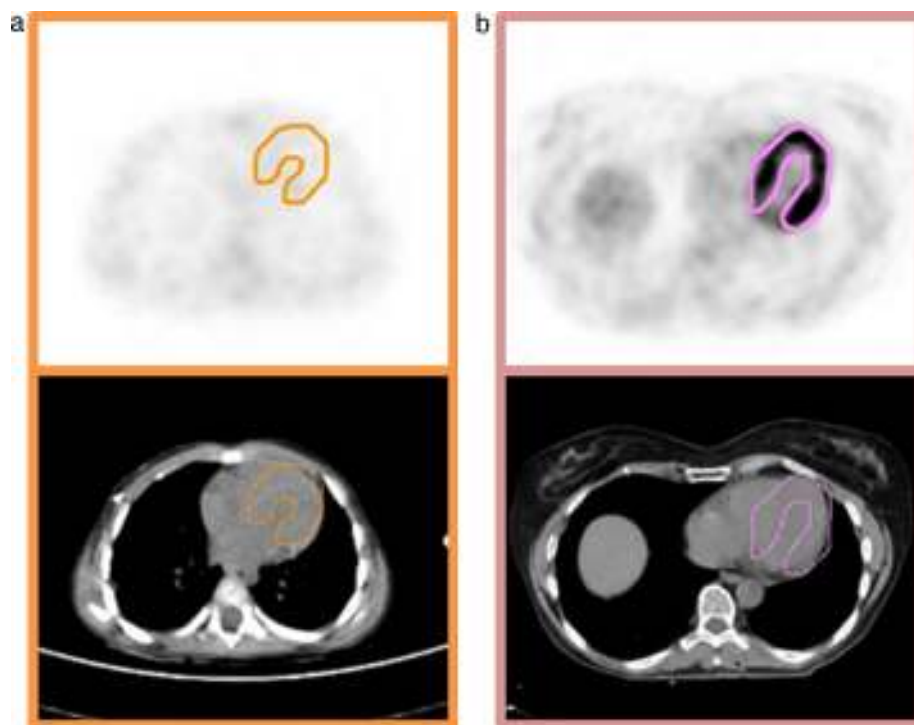


Figura 2 Dibujo de la ROI tridimensional sobre el ventrículo izquierdo de un niño (SUV_{máx} corazón: 0,8) y de un adulto (SUV_{máx} corazón: 10,9).

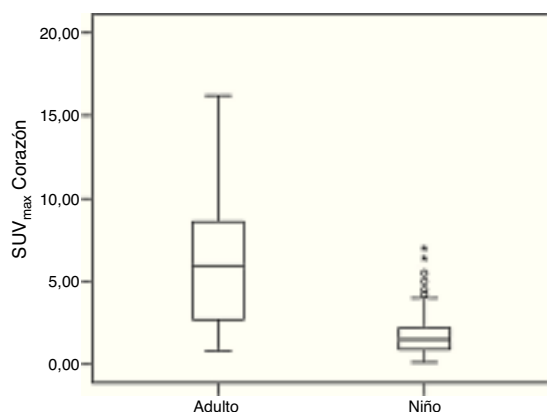


Figura 3 Diagrama de cajas («Box Plot») de la distribución del SUV_{máx} corazón en los 2 grupos de edad.

fue de 1,5 (rango 0,1-4,5) y la media de la relación SUV_{máx} cardíaco/hepático fue de 1,2 (rango 0,5-3,5). Los 34 pacientes pediátricos para estudio de la respuesta terapéutica presentaron un SUV_{máx} cardíaco medio de 2,3 (rango 0,7-7) y una relación media SUV_{máx} cardíaco/hepático de 1,9 (rango 0,6- 6,4).

En los 20 adultos que acudieron para estadificación inicial del linfoma se obtuvo una media del SUV_{máx} cardíaco de 5,1 (rango 0,8-12,8) y de la relación SUV_{máx} corazón/hígado de 2,7 (rango 0,6-7,3). En los 30 adultos para estudio de la respuesta metabólica la media del SUV_{máx} cardíaco fue de 6,9 (rango 0,8-16,2) y la de la relación SUV_{máx} corazón/hígado de 3,3 (rango 0,7-8,9).

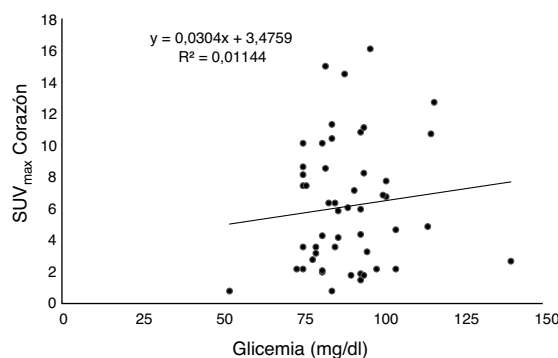


Figura 4 Gráfico de correlación entre la glucemia y el SUV_{máx} corazón en el grupo adulto.

Tanto en el grupo adulto como en el pediátrico no hubo significación estadística en el valor del SUV_{máx} cardíaco ni en la relación SUV_{máx} cardíaco/hepático entre los 2 subgrupos de estudio (estadificación inicial y respuesta terapéutica).

La **figura 4** muestra que la correlación entre la glucemia basal y el SUV_{máx} corazón de los 50 adultos no es significativa, lo que indica que las variables no están relacionadas. Dicha ausencia de correlación también se encontró en el grupo pediátrico.

Discusión

Las exploraciones PET-TC con ¹⁸F-FDG están teniendo un indiscutible impacto clínico en neurología, infección-inflamación y, especialmente, en oncología, con un

incremento anual de dichas exploraciones. En el miocardio, la ^{18}F -FDG PET-TC es útil para la valoración de los tumores primarios del corazón o metástasis cardíacas, para el estudio de viabilidad tras el infarto de miocardio y para la detección de actividad inflamatoria en las lesiones sarcoidóticas. Otra de las posibles aplicaciones de la ^{18}F -FDG PET, quizás aún sin suficiente evidencia clínica, es en la enfermedad inflamatoria/infecciosa del corazón y, en concreto, en las endocarditis e infección de marcapasos, catéteres o dispositivos intravasculares^{8,9}.

La captación miocárdica de ^{18}F -FDG presenta distintos patrones en situaciones de ayunas, pudiendo observarse desde una mínima captación miocárdica con actividad similar al pool sanguíneo vascular hasta una intensa actividad en el ventrículo izquierdo. Habitualmente se observa una captación variable en el ventrículo izquierdo, no siendo común la captación auricular o del ventrículo derecho. La variabilidad en la captación miocárdica de ^{18}F -FDG provoca, en ocasiones, dificultad para distinguir la captación normal de la patológica.

Debido a la captación fisiológica miocárdica variable de la ^{18}F -FDG en la valoración de enfermedad cardíaca se han obtenido valores de especificidad de la prueba muy variables¹. Para disminuir al mínimo dicha captación cardíaca y aumentar el rendimiento de la prueba para la detección precoz de la enfermedad inflamatoria o tumoral se han establecido varios protocolos de preparación del paciente¹. Además del ayuno, que es obligatorio para la preparación en todos los pacientes a los que se realice un estudio PET-TC con ^{18}F -FDG, cuando se quiere valorar enfermedad cardíaca se aconseja prolongar el ayuno a 12 h, ya que en estado de ayuno hay una disminución de los niveles de glucosa e insulina que favorecen la menor captación miocárdica de ^{18}F -FDG. Sin embargo, hay autores que han visto que la duración del ayuno no influye en la captación miocárdica de ^{18}F -FDG⁴, por lo que el ayuno por sí solo no es el único factor que explica la variabilidad en el metabolismo de la ^{18}F -FDG.

En nuestro estudio no se encontró correlación entre los niveles de glucemia de los pacientes en ayunas y el valor del SUV_{máx} cardíaco (fig. 4), confirmando que el valor de la glucemia no es el único factor que explica el metabolismo cardíaco de la ^{18}F -FDG.

Hay otros mecanismos que regulan la captación miocárdica de ^{18}F -FDG y la influencia de este proceso fisiológico es multifactorial. La glucólisis de los miocitos es compleja y depende, además del estado de ayuno, de otros factores, incluida la dieta, la coexistencia de enfermedad cardíaca, los tratamientos médicos y factores intrínsecos (hormonales, enzimáticos, irrigación sanguínea y aporte de oxígeno, entre otros) del metabolismo individual de cada paciente^{3,7}. La realización de una dieta baja en hidratos de carbono y rica en grasa 24 h antes de la prueba y la administración de una dosis baja de heparina antes de la administración de ^{18}F -FDG son factores que facilitan la captación de ácidos grasos y mejoran la calidad de la imagen cardíaca. Pero también existe controversia en la utilidad de la heparina para disminuir la captación miocárdica de ^{18}F -FDG. En concreto, Morooka et al.¹⁰ han encontrado en controles sanos que la captación miocárdica de ^{18}F -FDG se inhibe más bajo el efecto del ayuno prolongado comparado con la administración de heparina. Además, los valores

basales de ácidos grasos están relacionados con la captación miocárdica de ^{18}F -FDG, de manera que la elevación de ácidos grasos que tiene lugar durante el ayuno disminuye la captación miocárdica de ^{18}F -FDG. La inyección intravenosa de una dosis baja de heparina antes de la realización de la prueba favorece la captación de ácidos grasos y, por ende, puede disminuir la captación de glucosa por el miocardio.

También se ha visto que los tratamientos contra el cáncer pueden influir en la captación miocárdica de ^{18}F -FDG. En concreto, la radioterapia puede causar miocarditis con captación de ^{18}F -FDG. La quimioterapia también puede tener efectos similares, ya sea como daño directo sobre el miocardio o a través de alteraciones en las hormonas, los metabolitos, las citocinas y por efecto directo sobre las células madre⁴. En nuestro estudio todos los pacientes tenían antecedentes de linfoma. Por eso se valoró tanto en el grupo pediátrico como en el adulto si existían diferencias en la captación miocárdica entre el subgrupo que acudía para estadificación inicial que no había recibido tratamiento y el subgrupo de valoración de respuesta terapéutica, no encontrando diferencias significativas en la captación miocárdica entre ambos subgrupos.

Otro factor que influye en la biodistribución de ^{18}F -FDG por el organismo es la edad del paciente. Se ha descrito una biodistribución distinta de la ^{18}F -FDG en adultos y niños que es importante conocer para evitar errores en la interpretación de las imágenes.

La correcta interpretación de los estudios ^{18}F -FDG PET-TC en pediatría requiere una curva de aprendizaje con conocimiento de la distribución normal de la ^{18}F -FDG en la edad pediátrica, con sus variantes fisiológicas y los posibles artefactos que pueden aparecer en el estudio PET-TC. También es obligatoria una correcta preparación del paciente, que incluye, además del ayuno prolongado de más de 6 h, la inyección e incorporación del trazador en condiciones de reposo en una habitación caliente y la utilización de mantas y ropa de abrigo durante la incorporación del trazador para evitar la captación en grasa parda.

La utilidad clínica de la ^{18}F -FDG PET-TC en pediatría también ha aumentado en la última década. Las principales indicaciones de la ^{18}F -FDG PET-TC en oncología pediátrica incluyen los linfomas, los sarcomas y los neuroblastomas, aunque también es útil en los osteosarcomas, el sarcoma de Ewing y los sarcomas de partes blandas. Otras indicaciones oncológicas menos habituales en pediatría son la valoración de tumores germinales, el hepatoblastoma, el tumor de Wilms, la búsqueda de neoplasia oculta y la neurofibromatosis tipo 1 para la valoración de transformación maligna del neurofibroma plexiforme. La captación de ^{18}F -FDG también ocurre en las células con altos requerimientos metabólicos, como las células inflamatorias e infecciosas, siendo útil para el estudio de enfermedad inflamatoria e infecciosa no maligna. En concreto, se han descrito captaciones anómalas de ^{18}F -FDG en múltiples procesos inflamatorios/infecciosos, incluyendo abscesos, neumonías, osteomielitis, sinusitis, infección protésica, enfermedad granulomatosa (aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis, tuberculosis, granulomatosis de Wegener, histiocitosis y sarcoidosis), así como en la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y en el estudio del síndrome febril prolongado^{8,11}.

Entre los argumentos que apoyan una captación miocárdica variable en función de la edad están las diferencias en la fisiología celular y molecular cardíaca. Algunos estudios han encontrado una menor captación miocárdica de ^{18}F -FDG en pacientes mayores debido a una disminución en los niveles de GLUT-4, requerido para el transporte de glucosa en la célula, según se ha demostrado en modelos animales¹².

En nuestro trabajo se analizó si la captación de ^{18}F -FDG en el corazón era distinta en los 2 grupos de edad, hallando una menor captación miocárdica de ^{18}F -FDG en niños menores de 12 años. Los artículos publicados no han encontrado diferencias en la captación cardíaca fisiológica de ^{18}F -FDG en función de la edad^{13,14}. Sin embargo, dichos estudios no han analizado por separado el grupo de edad pediátrica y los adultos como se ha realizado en el nuestro. Estos resultados tienen una implicación clínica en la valoración de enfermedad cardíaca en niños.

Conclusiones

La menor captación fisiológica de ^{18}F -FDG en el corazón en edad pediátrica facilita el estudio de la enfermedad cardíaca tumoral o inflamatoria/infecciosa en esta franja de edad.

En nuestro estudio, los pacientes pediátricos solo realizaron un ayuno correcto sin preparación previa mediante dieta rica en grasas o dosis de heparina. De ello se deduce que el ayuno podría ser suficiente para la valoración de enfermedad cardíaca en la preparación del paciente pediátrico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, Ogimoto A, Higaki J, Mochizuki T. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases-Sarcoidosis, large-vessel arteritis, and atherosclerosis. *Circ J*. 2014;78:1302-10.
- Jadvar H, Connolly LP, Fahey FH, Shulkin BL. PET and PET/CT in pediatric oncology. *Semin Nucl Med*. 2007;37:316-31.
- Roca I, Simó M, Sánchez de Toledo J. Impacto clínico de la PET en pediatría. *Rev Esp Med Nucl*. 2004;23:359-68.
- Thut DP, Ahmed R, Kane M, Djekidel M. Variability in myocardial metabolism on serial tumor ^{18}F -FDG PET/CT scans. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4:346-53.
- Coronado-Poggio M, Couto-Caro RM, Rodado-Marina S, Martín-Curto LM. Semiología de la PET/TAC con ^{18}F -FDG. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27:284-306.
- Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F, EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:796-8.
- Grupo PET de la SEMM. Tomografía de positrones (PET) de cuerpo entero con fluorodesoxiglucosa- ^{18}F [Whole body positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodesoxyglucose]. *Rev Esp Med Nucl*. 2002;21:128-30.
- Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for ^{18}F -FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013;54:647-58.
- Moragas M, Sánchez R, Soler M, Cozar MP, Riera E, García JR. Detección de infección del electrodo del DAI mediante tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:863-4.
- Morooka M, Moroi M, Uno K, Ito K, Wu J, Nakagawa T, et al. Long fasting is effective in inhibiting physiological myocardial ^{18}F -FDG uptake and for evaluating active lesions of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Res*. 2014;4:1.
- Shammas PA, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: Physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics*. 2009;29:1467-86.
- Cartee GD. Myocardial GLUT-4 glucose transporter protein levels of rats decline with advancing age. *J Gerontol*. 1993;48:B168-70.
- De Groot M, Meeuwis AP, Kok PJ, Corstens FH, Oyen WJ. Influence of blood glucose level, age and fasting period on non-pathological FDG uptake in heart and gut. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:98-101.
- Nose H, Otsuka H, Otomi Y, Terazawa K, Takao S, Iwamoto S, et al. The physiological uptake pattern of ^{18}F -FDG in the left ventricular myocardium of patients without heart disease. *J Med Invest*. 2014;61:53-8.