



Enfoque **multidisciplinario** de la investigación en **salud**

María Dolores Martínez Garduño
Jessica Belen Rojas Espinoza
Coordinadoras



Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño

Jessica Belen Rojas Espinoza

Coordinadoras



**Universidad Autónoma
del Estado de México**

Doctor en Ciencias e Ingeniería Ambientales
Carlos Eduardo Barrera Díaz
Rector

Doctora en Ciencias Sociales
Martha Patricia Zarza Delgado
Secretaria de Investigación y Estudios Avanzados

Doctora en Alta Dirección
Gloria Ángeles Ávila
Directora de la Facultad de Enfermería y Obstetricia

Maestra en Administración
Susana García Hernández
*Directora de Difusión y Promoción
de la Investigación y los Estudios Avanzados*

Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño
Jessica Belen Rojas Espinoza

Coordinadoras

*Universidad Autónoma del Estado de México
DC LEARNING S.A. DE C.V.*

México, 2023

Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud / María Dolores Martínez Garduño, Jessica Belen Rojas Espinoza, coordinadoras.

1ª ed.

Toluca, Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México, 2023.
414 p.: 17 x 23 cm.

Incluye referencias bibliográficas.

ISBN: 978-607-633-698-4 (PDF Universidad Autónoma del Estado de México)

ISBN 978-607-99472-3-1 (PDF DC Learning S.A. de C.V.)

1. Salud – Investigaciones -- Metodología.
2. Medicina--Investigaciones--Metodología.

I. Martínez Garduño, María Dolores, coord.

II. Rojas Espinoza, Jessica Belen, coord.

R850 .E54 2023

Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño

Jessica Belen Rojas Espinoza

Coordinadoras

Libro sometido a sistema antiplagio y publicado con la previa revisión y aprobación de dos pares doble ciego externos. Expediente de obra número 336/06/2022, Dirección de Difusión y Promoción de la Investigación y los Estudios Avanzados, adscrita a la Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados de la Universidad Autónoma del Estado de México. Cada uno de los capítulos de la obra fue revisado por dictaminadores expertos en las temáticas abordadas, los cuales fueron seleccionados por las coordinadoras, con el fin de garantizar que el contenido contara con la calidad científica multidisciplinaria.

Primera edición: 8 de septiembre de 2023

Serie: Doctorado en Ciencias de la Salud

D.R. © Universidad Autónoma del Estado de México

Instituto Literario núm. 100 Ote.

C.P. 50000, Toluca, Estado de México

www.uaemex.mx

D.R. © DC LEARNING S.A. DE C.V.

Francisco Petrarca 133 Int. 501

Polanco V sección, Ciudad de México

Tel. 55 68 02 88 91

ISBN 978-607-633-698-4 (PDF Universidad Autónoma del Estado de México)

ISBN 978-607-99472-3-1 (PDF DC Learning S.A. de C.V.)

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Autónoma del Estado de México y de DC Learning S.A. de C.V.

El contenido de esta publicación es responsabilidad de los autores.



Esta obra queda sujeta a una licencia *Creative Commons* Atribución-No comercial-Sin derivadas 4.0 Internacional. Puede ser utilizada con fines educativos, informativos o culturales, ya que permite solo descargar sus obras y compartirlas, siempre y cuando den crédito, pero no pueden cambiarlas de forma alguna ni usarlas de manera comercial. Disponible para su descarga en acceso abierto en: ri.uaemex.mx

Hecho en México

CONTENIDO

PRÓLOGO	11
PRESENTACIÓN	15
MEDICINA	
DETECCIÓN DE BACTERIAS HALOTOLERANTES POTENCIALMENTE DEGRADADORAS DE IBUPROFENO Y PARACETAMOL. PRUEBA RÁPIDA CUALITATIVA <i>Lorna Catalina Can Ubando, Keila Isaac Olivé, Ángel Horacio Sandoval y Trujillo, Ninfa Ramírez Durán</i>	23
CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NACIDOS PRETÉRMINO SIN Y CON SÍNDROME DE DOWN EN EL HOSPITAL MATERNO-PERINATAL MÓNICA PRETELINI SÁENZ, EN EL PERÍODO 2017 A 2018 <i>Cristian Fabián Layton Tovar, Hugo Mendieta Zerón, Araceli Consuelo Hinojosa Juárez, Adriana Garduño Alanís, Luis Gilberto Pérez Chimal</i>	45
SISTEMAS ELECTRO-ÓPTICOS PARA DIGITALIZACIÓN DE PELÍCULA RADIOCRÓMICA <i>Gerardo Jiménez Avilés, Miguel Ángel Camacho López, Olivia Amanda García Garduño, Keila Isaac Olivé Elsa Yazmín León Marroquín</i>	61
MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN PARA TEJIDOS TRASPLANTABLES <i>Erick Ávila Navarro, Daniel Luna Zaragoza Ninfa Ramírez Durán, Keila Isaac Olivé</i>	83
DESARROLLO DE UN MÉTODO RADIÓMICO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE SALUD DEL CORAZÓN A PARTIR DE IMÁGENES DE PROFUSIÓN MIOCÁRDICA <i>Rafael Popoca Flores, Clara Leticia Santos Cuevas, Liliana Aranda Lara, Keila Isaac Olivé, Gerardo Julián Ramírez Nava</i>	107

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO Y LA DIABETES

SOBRE LA CAPTACIÓN MULTIORGÁNICA DE ^{18}F -FDG EN MODELO MURINO

Diana Córdoba Adaya, Eugenio Torres García, Luis Alberto Medina Velázquez,

Keila Isaac Olivé, Rigoberto Oros Pantoja 127

NUTRICIÓN

DETERMINANTES SOCIALES DE LA INACTIVIDAD FÍSICA Y COMPORTAMIENTO SEDENTARIO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: LO QUE DICE LA EVIDENCIA

Jessica Gordillo Granados, Roxana Valdés Ramos, Edna Judith Nava González,

Patricia Tlatempa Sotelo, Alejandra Donají Benítez Arciniega 145

ASOCIACIÓN ENTRE DIETA, SOBREPESO-OBESIDAD Y DISLIPIDEMIAS EN NIÑAS Y NIÑOS MEXICANOS

Carmen Lilita Ceballos Juárez, Ivonne Vizcarra Bordi, Roxana Valdés Ramos,

Adriana Zambrano Moreno, Alejandra Donají Benítez Arciniega 177

CORRELACIÓN ENTRE CONSUMO DE HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS, CON PARÁMETROS OXIDANTES Y ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Flor de María Cruz Estrada, Beatriz Eliana Martínez Carrillo,

Ana Laura Guadarrama López, Ivonne Maciel Arciniega Martínez 197

ODONTOLOGÍA

EFFECTO DE ENCLAVAMIENTO Y DEFORMACIÓN ELÁSTICA EN LA FRICCIÓN DE BRACKETS DE AUTOLIGADO Y BRACKETS DE LIGADO CONVENCIONAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA DE LA LITERATURA

Pierre González Díaz, Ulises Velázquez Enríquez,

Rogelio José Scougall Vilchis, Efraín Rubio Rosas 235

OBTENCIÓN DE RUGOSIDAD CON MICROSCOPIO DE FUERZA ATÓMICA DE RESINAS DE USO INDIRECTO EN ODONTOLOGÍA

Lizzeth Aguillón Sol, Rogelio José Scougall Vilchis,

Laura Emma Rodríguez Vilchis, Carlo Eduardo Medina Solís 249

PREVALENCIA EN LA DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES ORALES Y MAXILOFACIALES EN UNA POBLACIÓN MEXICANA

Nayeli Lovera Rojas, Edith Lara Carrillo,

Víctor Hugo Toral Rizo, Brenda Yuliana Herrera Serna,

Ulises Velázquez Enríquez, Antonio Hernández Morales 265

PAPEL DE LOS FACTORES DE VIRULENCIA DE *PORPHYROMONAS*
GINGIVALIS EN EL DESARROLLO Y EVOLUCIÓN
 DE ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN DE LA LITERATURA
Ma. Elena Ponce Díaz, Blanca Silvia González López, Norma Leticia Robles Bermeo,
Carlo Eduardo Medina Solís, Carolina Sámano Valencia 295

PLASMA NO-TÉRMICO GENERADO A PRESIÓN ATMOSFÉRICA COMO PROMOTOR
 DE LA CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN EN MUCOSA BUCAL
Norma Guadalupe Ibáñez Mancera, Víctor Hugo Toral Rizo, Edith Lara Carrillo,
Régulo López Callejas, Rosendo Peña Eguiluz, Benjamín Gonzalo Rodríguez Méndez..... 313

REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA
 Y EL ESTADO DE SALUD BUCAL EN ADOLESCENTES
Gabriel Canseco Prado, Blanca Silvia González López, Norma Leticia Robles Bermeo,
Carlo Eduardo Medina Solís, América Patricia Pontigo Loyola 337

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO DE DESÓRDENES TRAUMÁTICOS ACUMULATIVOS
 EN ESTUDIANTES DE ODONTOLOGÍA CON EL MÉTODO JOB STRAIN INDEX
Carolina Susel Villegas Vargas, José de Jesús Garduño García,
Gabriel Gerardo Huitrón Bravo, Eneida del Socorro Camarillo Romero,
María del Socorro Camarillo Romero 357

PSICOLOGÍA

SALUD MASCULINA Y CALIDAD DE VIDA EN VARONES CON HEMOFILIA EN MÉXICO
Luis Horacio Aguiar Palacios, Norma Ivonne González Arratia López Fuentes,
Ana Olivia Ruiz Martínez, Alejandra del Carmen Domínguez Espinosa,
Joaquín Alberto Padilla Bautista 369

MODELOS TEÓRICOS PARA EL FOMENTO DE CONDUCTAS
 SEXUALES PREVENTIVAS DEL VIH: META-ANÁLISIS
Leopoldo Javier Díaz Arizmendi, Sergio González Escobar,
Norma Ivonne González Arratia López Fuentes, Mirta Margarita Flores Galaz 385

CONCLUSIONES..... 401

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO Y LA DIABETES SOBRE LA CAPTACIÓN MULTIORGÁNICA DE ^{18}F -FDG EN MODELO MURINO

Diana Córdoba Adaya²⁶, Eugenio Torres García²⁷, Luis Alberto Medina Velázquez²⁸,
Keila Isaac Olivé²⁹, Rigoberto Oros Pantoja³⁰

Introducción

Debido a su alta prevalencia e incidencia, la *Diabetes Mellitus* (DM) se considera un problema de salud pública a nivel mundial [1]. Independientemente de la etiología, la diabetes se caracteriza por una elevación sostenida de la glucosa sanguínea, debido a una deficiencia en la secreción de insulina y/o su respuesta metabólica [2]. Por su parte, el estrés es un factor de riesgo para la salud y aumenta la probabilidad de padecer diabetes [3] y enfermedades cardiovasculares [4]. Se ha reportado que el estrés crónico incrementa los niveles de glucosa, debido a efectos metabólicos sobre la gluconeogénesis [5], glucogenólisis [6], resistencia a la insulina [7], atrofia de los islotes de Langerhans [8], alteraciones en la translocación de GLUT4 [9], desregulación en la expresión de hexoquinasa [10] y glucoquinasa [11]. Existen estudios que indican una relación muy estrecha entre el estrés y la diabetes [12,13]. Sin embargo, los mecanismos implicados en esta relación no han sido completamente elucidados. Ambas condiciones tienen efectos adversos sistémicos; pues de manera individual pueden afectar la función pulmonar [14, 15], la función renal [16, 17] y promover

²⁶Alumna del Doctorado en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (ID ORCID: 0000-0002-9611-5229).

²⁷Doctor en Ciencias, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (ID ORCID: 0000-0001-8355-3927).

²⁸Doctor en Ciencias Radiológicas, Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, México/Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer INCan-UNAM, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México. (ID ORCID: 0000-0001-9301-5823).

²⁹Doctora en Química, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (ID ORCID: 0000-0003-4388-3811).

³⁰Doctor en Investigación en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (ID ORCID: 0000-0001-5441-0863).

alteraciones cardiovasculares [18, 19], inmunitarias [20, 21, 22], hepáticas [23, 24] y cerebrales [25, 26].

La evaluación de trastornos y enfermedades asociadas a la diabetes y al estrés se realiza mediante el monitoreo de diversas constantes fisiológicas, entre las que se encuentran los niveles séricos de glucosa y corticosterona. Un método alternativo, con el mismo propósito, puede ser el diagnóstico por imagen nuclear. La molécula 2- ^{18}F fluoro-2-deoxi-D-glucosa (^{18}F -fluorodesoxiglucosa, ^{18}F -FDG) es un radiofármaco (RF) que se emplea en la práctica clínica para la evaluación del metabolismo de la glucosa en órganos y tejidos con elevada tasa metabólica como cerebro, corazón, pulmones y tumores [27, 28, 29]. Esta molécula se transporta al interior de la célula a través de transportadores GLUT y se fosforila a ^{18}F FDG-6-fosfato por la acción de la hexoquinasa [29]. En la molécula de ^{18}F -FDG el átomo de ^{18}F reemplaza al grupo -OH de la glucosa en el carbono dos, por lo que, a diferencia de la glucosa, una vez fosforilada, queda atrapada en el citoplasma en dependencia de la glucólisis celular, y no experimenta el metabolismo posterior de la glucosa. Esta interrupción del metabolismo intracelular de ^{18}F -FDG permite obtener imágenes de sitios de alto metabolismo de glucosa³⁰, ya que el ^{18}F emite positrones que se aniquilan con los electrones produciendo rayos gamma (γ) de 511 keV. Estos rayos γ pueden cuantificarse mediante detectores, lo que permite obtener imágenes del sitio de acumulación del ^{18}F mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

Los cambios en la acumulación de ^{18}F -FDG en órganos y tejidos específicos constituyen un método diagnóstico muy sensible que se utiliza en la práctica clínica para la detección temprana de enfermedades y para evaluar la respuesta a la terapia oncológica [28]. La acumulación de este RF brinda información valiosa sobre la actividad metabólica del órgano o tejido donde se deposita. Su captación tiende a disminuir con el aumento de la glucemia sanguínea [31], por lo que pudiera servir como herramienta alternativa, no invasiva, para evaluar de manera simultánea los efectos nocivos conjuntos de la diabetes y el estrés sobre el metabolismo.

Objetivo

Determinar si las variaciones en la captación multiorgánica de ^{18}F -FDG en ratones diabéticos sometidos a estrés, pudieran servir como herramienta alternativa

a la medición de los niveles séricos de glucosa y corticosterona y, de esta forma, evaluar los efectos nocivos sistémicos provocados conjuntamente por el estrés y la diabetes.

Materiales y métodos

Animales y diseño experimental

Se utilizaron ratones macho CD-1, de 9 a 10 semanas de edad (35-40g), obtenidos de la Unidad de Experimentación y Producción Animal de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México. Los animales se mantuvieron con agua y alimento a libre demanda, a una temperatura de $20^{\circ} \pm 4^{\circ}\text{C}$, ciclos de luz/oscuridad de 12/12 horas. Los ratones fueron seleccionados aleatoriamente en cuatro grupos para un estudio de 21 días consecutivos ($n=3/\text{grupo}$): I-control (CT), II- estrés por restricción de movimiento (ST), III- con diabetes (DM) y IV-con diabetes y estrés (DM + ST). Todos los experimentos se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio [32], la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio" [33], y bajo la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México (Oficio N°0012/2016).

Determinación de los índices glicémicos y de corticosterona

La DM fue inducida por Alloxan, el cual provoca hiperglicemia por daño selectivo de las células β -pancreáticas con la consecuente deficiencia de insulina [34]. Los niveles de glucosa se midieron al inicio y al final del experimento, mediante un glucómetro AlphaTRAK 2® Abbott Animal Health (equipo validado para la cuantificación de glucosa en roedores). La muestra sanguínea se obtuvo por punción de la vena dorsal de la cola de los ratones. Los valores séricos de corticosterona se obtuvieron por medio de Kit de Corticosterona EIA (Cayman Chemical 501320, Michigan, EE. UU.).

Protocolo de restricción de estrés

El esquema de estrés por restricción de movimiento fue de 3 h durante 21 días consecutivos. Los ratones fueron enclaustrados en un contenedor de restricción

de acrílico (2.36 pulgadas de largo x 1.4 pulgadas de diámetro), el cual permitía solo movimientos rotacionales. Para evitar habituación al estrés, los animales se sometieron a diferentes estímulos intermitentes como vibración, inclinación y rotación de los contenedores cada 10 min por un lapso de 30 s. Para evitar la influencia de los ciclos circadianos los procedimientos se realizaron a las 9:00 h \pm 1 h.

Inyección de ^{18}F -FDG

Después de un ayuno de 8 a 12 h con libre acceso al agua, se administró el ^{18}F -FDG en la vena de la cola ($690 \pm 110 \mu\text{Ci}$, equivalente a $2.55 \cdot 10^7 \pm 4.1 \cdot 10^6$ Bq) y los animales se sacrificaron transcurridos 65 min post-inyección. A continuación, se realizó exanguinación por punción cardiaca directa colectando las muestras de sangre en tubos Eppendorf. Después se realizó disección y extracción de los órganos: bazo, riñones, timo, pulmones e hígado. Posteriormente, se lavaron con solución salina al 0.9%, se tomó el peso y se colocaron en un tubo Eppendorf para cuantificar la radiactividad en un contador de pozo (CAPINTEC, CRC-15R). Finalmente, la actividad cuantificada en cada órgano se corrigió en función del mayor tiempo de distribución encontrado t_d (tiempo transcurrido entre la inyección y el sacrificio del animal). La captación en cada órgano (%AI/g) se obtuvo dividiendo la actividad acumulada en el órgano en el tiempo t_d , entre la actividad inyectada corregida al tiempo t_d (corrección por decaimiento), dividido entre la masa del órgano en gramos. Todos los experimentos con ^{18}F -FDG se realizaron en instalaciones bajo condiciones apropiadas de protección radiológica.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron en media \pm desviación estándar ($m \pm \text{DE}$). El análisis estadístico se realizó con el software Excel. La comparación de las variables entre todos los grupos se realizó mediante ANOVA de una vía y entre el grupo ST+ DM y el grupo CT, con la prueba t de Student. En la comparación de glucosa e hidrocortisona se hizo la prueba post-hoc de Tukey. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Efecto del estrés y la diabetes sobre los niveles de glucosa y corticosterona sérica

En el grupo estresado (ST), los niveles de glucosa inicial resultaron iguales al del grupo control (CT: 168 ± 4 ; ST: 172 ± 5) en tanto que al final del experimento resultaron significativamente más altos (CT: 172 ± 2 mg/dL; ST: 224 ± 5 mg/dL), debido al efecto del estrés inducido. Igualmente, los niveles de glucosa sanguínea fueron iguales en los dos grupos de ratones diabéticos al inicio del experimento, diferenciándose significativamente al final de este (DM: 419 ± 17 mg/dL; DM+ST: 481 ± 13 mg/dL). En los tres grupos experimentales los niveles de corticosterona se diferenciaron de manera significativa respecto al control (CT: 1877 ± 93 ng/mL; ST: 22162 ± 2782 ng/mL; DM: 38876 ± 3826 ng/mL; DM+ST: 52728 ± 2623 ng/mL). Tal como se esperaba, al final del experimento, los animales del grupo DM+ST presentaron niveles de glucosa y corticosterona significativamente más altos que los de los grupos ST y DM (ver Tabla. 1).

Tabla 1. Niveles séricos de glucosa (inicio y final del experimento) y corticosterona

Grupo	Niveles de glucosa (mg/dL)		Corticosterona (ng/mL)
	Inicial (día 1)	Final (día 21)	
a) CT	168 ± 4	172 ± 2	1877 ± 93
b) ST	172 ± 5	224 ± 5	22162 ± 2782
c) DM	305 ± 21	419 ± 17	38876 ± 3826
d) ST+DM	318 ± 23	481 ± 13	52728 ± 2623

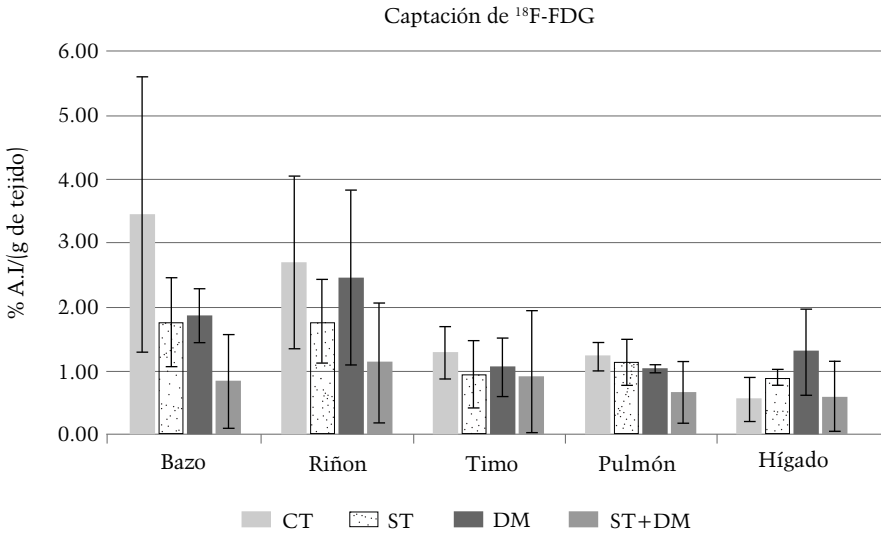
Elaboración propia.

Efecto del estrés y la diabetes inducida sobre los niveles de captación multiorgánica de ^{18}F -FDG

La captación fisiológica de ^{18}F -FDG se ha descrito en casi todos los órganos, pero se destacan cerebro y corazón por el alto metabolismo de la glucosa que ambos presentan. En menor medida se acumula en tracto urinario, hígado, bazo, tracto gastrointestinal, timo, pulmones y médula ósea [35, 36]. Para nuestro estudio se escogieron: bazo, riñón, timo, pulmón e hígado, obviando corazón y cerebro por ser los órganos donde más se ha estudiado la relación inversa entre los niveles

de glucosa sanguínea y la captación de ^{18}F -FDG [27, 30, 31]. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1.

Figura 1: Captación de ^{18}F -FDG (% A.I./g de tejido) en bazo, riñón, timo, pulmón e hígado en ratones CD-1. CT: control; ST: ratones estresados; DM: ratones diabéticos; ST+DM: ratones diabéticos y estresados. Se observa una clara tendencia a disminuir la captación de ^{18}F -FDG en el grupo ST+DM con respecto al CT



Elaboración propia.

La captación esplénica de ^{18}F -FDG en el grupo control fue 3.44 ± 2.16 , disminuyendo en los grupos restantes (ST: 1.76 ± 0.70 ; DM: 1.86 ± 0.42 ; ST+DM: 0.83 ± 0.73), aunque esta disminución no resultó significativa ($p=0.11$). En riñón, principal órgano excretor de ^{18}F -FDG, la captación en el grupo control fue 2.70 ± 1.34 , disminuyendo ligeramente en los ratones estresados y en los diabéticos estresados (ST: 1.79 ± 0.65 ; DM: 2.46 ± 1.36 ; ST+DM: 1.13 ± 0.94), sin que la disminución resultara significativa ($p=0.25$). En el timo la captación no mostró diferencias entre los grupos ($p=0.92$); el grupo control mostró una captación de 1.28 ± 0.41 , en tanto que en los grupos restantes se presentaron los siguientes valores: ST: 0.94 ± 0.52 ; DM: 1.06 ± 0.45 ; ST+DM: 0.91 ± 1.04 . En pulmón se observa una tendencia a disminuir la captación de ^{18}F -FDG solo en los ratones diabéticos estresados, aunque el análisis estadístico no mostró

diferencias significativas entre los cuatro grupos ($p= 0.24$). La captación en el grupo control fue 1.22 ± 0.22 , mientras que en los grupos restantes fue ST: 1.12 ± 0.36 ; DM: 1.03 ± 0.06 ; y ST+DM: 0.67 ± 0.48 . Finalmente, el hígado mostró un patrón contrario al resto de los órganos con una leve tendencia a aumentar la captación en los grupos de ratones estresados (ST) y diabéticos (DM), pero sin diferencias significativas entre todos los grupos ($p=0.20$). La captación en el grupo control fue 0.55 ± 0.35 , mientras que en los restantes grupos fue ST: 0.89 ± 0.13 ; DM: 1.30 ± 0.67 ; ST+DM: 0.60 ± 0.54 .

Dado que el pequeño número de animales por grupo ($n=3$) no permitió observar diferencias significativas en la captación de ^{18}F -FDG entre los grupos y ante la tendencia observada a su disminución en el grupo ST+DM, se realizó una comprobación entre el grupo CT y el grupo ST+DM, mediante la prueba *t* de Student. Si bien los resultados tampoco mostraron diferencias significativas en ninguno de los órganos evaluados, los valores de *p* obtenidos en bazo, riñón y pulmón (0.06, 0.09 y 0.07 respectivamente) indican que con un mayor número de animales se podría llegar a conclusiones estadísticamente válidas.

Discusión

La relación entre el estrés y los niveles de glucosa sanguínea se ha estudiado durante varias décadas [5, 6, 12, 13]. Se sabe que el estrés estimula la producción de glucocorticoides y catecolaminas e influye en el metabolismo de la glucosa y el desarrollo de DM [25, 7, 10, 13, 37]; también es conocido que los niveles de glucosa sanguínea alteran la biodistribución normal de ^{18}F -FDG [36, 31], por lo que este RF se ha utilizado para estimar la influencia de los niveles de glucosa e insulina en pacientes con diversas patologías [28, 29, 30, 31, 36, 38, 39]. Los resultados del presente estudio sugieren que el estrés, por sí solo o concomitante a la diabetes tipo 2 (DM2), modifica la captación de ^{18}F -FDG a nivel multiorgánico, debido a los cambios metabólicos que producen los niveles séricos elevados de glucosa y corticosterona, por lo que puede constituir un método alternativo altamente sensible para este propósito.

Los niveles de corticosterona y glucosa se elevaron en el orden $\text{CT} < \text{ST} < \text{DM} < \text{ST+DM}$. La hiperglicemia puede provocar estrés metabólico y sobreexpresión del gen *propiomelanocortina*, el cual codifica el pro-peptido de la hormona adrenocorticotropa. Este mecanismo regulatorio del eje Hipotálamo-Hipófisis-

Adrenal puede provocar un *feed-back* positivo sobre la secreción de corticosterona [13] que puede explicar el hecho de que los niveles de cortisona sean superiores en el grupo de ratones diabéticos con respecto al grupo estresado. El aumento de glucosa observado en los cuatro grupos está asociado tanto a la hiperglucemia inducida como a la corticosterona que puede causar resistencia a la insulina, estado prediabético y riesgo para desarrollar DM25 [7, 10, 12, 13]. El aumento de los niveles séricos de corticosterona se considera la causa más frecuente de diabetes secundaria a fármacos [13, 37]. El grupo ST+DM presentó los mayores niveles séricos de ambos marcadores bioquímicos, lo que confirma que el estrés concomitante a la diabetes representa un mayor riesgo para la salud que cuando ambas condiciones están separadas.

La influencia de los niveles de glucosa sanguínea sobre la biodistribución del ^{18}F -FDG es conocida [38, 39, 31]. La captación multiorgánica de ^{18}F -FDG tanto en humanos como en animales de experimentación se altera significativamente en función de los niveles séricos de glucosa. En particular, disminuye con la hiperglucemia, pues ambas moléculas compiten por la captación celular de glucosa [39, 31]. Por su parte, la captación hepática tiende a aumentar ligeramente [39, 31], en tanto que la captación en pulmones y bazo muestra solo cambios ligeros en función de las concentraciones séricas de glucosa [36]. Tales dependencias, sin embargo, no son necesariamente lineales [40], pues la captación celular de ^{18}F -FDG depende de múltiples factores. Los más mencionados son la expresión de transportadores de glucosa (GLUT), la presencia de insulina sanguínea y las alteraciones en los sistemas enzimáticos intracelulares; todos desreguladores del metabolismo no solo de la glucosa, sino también de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos.

La expresión de los transportadores de glucosa y su influencia en la biodistribución de ^{18}F -FDG ha sido muy estudiada. El transporte de glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos familias de transportadores de membrana: los facilitadores del transporte de glucosa (GLUT) y los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) [41, 42, 43]. Los GLUT son los encargados del ingreso de los monosacáridos a las células del organismo. Se han identificados 14 transportadores GLUT con ubicación y características propias de acuerdo con las necesidades metabólicas de los tejidos donde se expresan (ver Tabla 2). Ellos se encargan del transporte de glucosa, galactosa y fructosa, aunque algunos también transportan otros azúcares [43]. Estos transportadores aumentan o disminuyen su presencia en la superficie celular en dependencia de las demandas

celulares de glucosa. GLUT4 y GLUT6, además, son dependientes de insulina, por lo que su presencia en la superficie de las células donde se expresan depende de los niveles plasmáticos de esta hormona [42].

Tabla 2. Transportadores GLUT y su expresión en diferentes órganos y tejidos

<i>Transportador</i>	<i>Sacárido que transportan</i>	<i>Órganos donde se expresan</i>
GLUT1	Glucosa, manosa y galactosa	Eritrocitos, linfocitos, macrófagos, pulmones, cerebro, riñón, miocardio, músculo esquelético, timo
GLUT2	Glucosa	Hígado, riñón, páncreas, intestino delgado
GLUT3	Principalmente glucosa y galactosa. Otros azúcares en menor medida	Linfocitos, macrófagos, hígado, cerebro, riñón, miocardio, músculo esquelético
GLUT4*	Glucosa	Eritrocitos, miocardio, tejido adiposo, músculo esquelético, timo
GLUT5	Fructosa	Riñón, eritrocitos, cerebro, músculo y tejido adiposo
GLUT6*	Glucosa	Cerebro, leucocitos y bazo
GLUT7	Glucosa y fructosa	Intestino
GLUT8	Glucosa y fructosa	Miocardio, cerebro, hígado, intestino, tejido adiposo
GLUT9	Glucosa y fructosa	Hígado, riñón, bazo y pulmones
GLUT10	Glucosa y galactosa	Pulmones, hígado, riñón, miocardio, páncreas, cerebro y músculo esquelético
GLUT11	Glucosa y fructosa	Riñón, miocardio, músculo esquelético
GLUT12	Glucosa	Músculo esquelético, tejido adiposo, intestino, riñón, cerebro y miocardio
GLUT13	Mio-inositol acoplado a H ⁺	Cerebro
GLUT14	Glucosa	Testículos

*Dependientes de insulina.

Elaboración propia [41, 42, 43, 44].

Se han descrito cuatro tipos de SGLT que transportan fundamentalmente glucosa y galactosa [41, 43]; se expresan, principalmente, en los epitelios encargados de la absorción y reabsorción de nutrientes como el epitelio del intestino delgado y el epitelio tubular renal, aunque SGLT1 se localiza también en el miocardio [44]. Estos transportadores combinan el gradiente de sodio con el transporte de glucosa.

En todos los órganos, excepto el hígado, la captación de ^{18}F -FDG muestra tendencia a la disminución, en particular en el grupo ST+DM (Figura 1). De la Tabla 2, se aprecia que en riñón, timo y pulmón se expresa GLUT1, cuya sensibilidad a los niveles de glucosa sanguínea es conocida [45, 46, 39, 31]. La hiperglucemia disminuye la captación de ^{18}F -FDG en los órganos y tumores que expresan GLUT1 [45, 31], lo cual coincide con nuestros resultados. Igualmente, se conoce que en la DM se produce una deficiente translocación del GLUT4 intracitoplasmático hacia la superficie de la membrana celular [42, 43], que provoca disminución en la captación de ^{18}F -FDG, como se observa en el timo, donde se expresa este transportador. Se ha reportado que en pacientes diabéticos la captación de ^{18}F -FDG en órganos que expresan GLUT4 es inversamente proporcional a los niveles de glucosa sanguínea [38].

El aumento de la captación hepática con el incremento de la concentración de glucosa sanguínea coincide con los reportes de otros autores [36, 31]. Se piensa que el responsable es GLUT2 [42, 39], principal transportador de glucosa en los hepatocitos [45]. GLUT2 es un transportador pasivo de baja afinidad por la glucosa, capaz de provocar diferentes respuestas a sus variaciones séricas, pues no se satura incluso a altos niveles de glucosa [48]. El hígado actúa como un buffer para la glucosa sanguínea [39], en particular, durante periodos de ayuno corto. La hiperglucemia conduce a una mayor captación de glucosa hepática, con el fin de sintetizar y almacenar glucógeno [42]. Por el contrario, cuando decrecen los niveles de glucosa en sangre, el hígado libera glucosa al torrente sanguíneo. En DM2 se han descrito efectos lipotóxicos y glucotóxicos en el hígado que alteran tanto la captación de glucosa como la síntesis por glucogenólisis [49], lo que promueve cambios en la captación de ^{18}F -FDG. A esto se añade que cuando aumentan los niveles de glucosa sanguínea, se incrementa la expresión hepática de GLUT2, la cual también promueve el incremento en la captación de ^{18}F -FDG.

Los transportadores de glucosa presentes en la membrana celular son sensibles no solo a los niveles de glucosa, sino también a los niveles de insulina sanguínea. Los individuos con DM manifiestan también hiperinsulinemia, por lo que se desregula la captación de glucosa mediada por insulina, en particular, en los tejidos que expresan GLUT4 y GLUT6 (timo y bazo en nuestro caso). La hiperinsulinemia produce cambios significativos en la biodistribución de ^{18}F -FDG [46], debido, al parecer, a las variaciones de GLUT4 y GLUT6, reguladas por los niveles sanguíneos de glucosa e insulina [50].

La tendencia a disminuir la captación de ^{18}F -FDG en todos los órganos (excepto en hígado), con respecto al grupo control, fue más evidente en los ratones diabéticos sometidos a estrés (ST+DM). En este grupo de animales la captación de ^{18}F -FDG se redujo con respecto al grupo control en una mayor proporción (29-76%) que en los restantes grupos (ST: 8-49%, DM:9-46%), al tiempo que el aumento en la captación hepática (5%) fue menor con respecto al control que en los animales sometidos a estrés (34%) y los animales diabéticos (75%).

La expresión de los GLUT y la presencia de insulina, sin embargo, no son suficientes para explicar los complejos mecanismos que median la biodistribución de ^{18}F -FDG en la que interviene no solo el metabolismo de la glucosa, sino también el de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, relacionados con los niveles de glucosa en sangre [38]. Cuando aumentan los niveles de glucosa e insulina en sangre se desregulan las enzimas intracelulares, como las hexoquinanasas y la glucosa-6 fosfatasa [11, 29, 51], induciendo cambios en la captación de glucosa (y por tanto de ^{18}F -FDG) en los diferentes órganos y tejidos [39]. Se ha descrito que el desbalance que se produce entre la fosforilación y la desfosforilación de la glucosa hepática [47] también influye en los cambios en la biodistribución de ^{18}F -FDG.

La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo, los resultados obtenidos señalan que es posible utilizar los cambios en la biodistribución de ^{18}F -FDG para evaluar alteraciones metabólicas provocadas en conjunto por la diabetes y el estrés crónico. Estos resultados deben reevaluarse con un mayor número de animales y correlacionar la biodistribución *ex vivo* efectuada con imágenes *in vivo*, ampliar los marcadores bioquímicos y realizar evaluaciones histológicas para confirmar la utilidad de ^{18}F -FDG como biomarcador no invasivo.

Los resultados obtenidos son alentadores, pues muestran una clara tendencia a disminuir la captación de ^{18}F -FDG en los animales de los 3 grupos experimentales con respecto al control, en particular, en el grupo de animales con estrés y diabetes (ST+DM), cuyos niveles séricos de glucosa e hidrocortisona fueron superiores al resto de los grupos restantes.

Conclusión

La imagen con ^{18}F -FDG se ha utilizado con frecuencia para evaluar alteraciones metabólicas producidas por la DM, principalmente en cerebro y miocardio, ya que

son los órganos de mayor acumulación fisiológica del radiofármaco. Sin embargo, hasta el presente no se ha empleado para evaluar el daño multiorgánico inducido de manera conjunta por el estrés y la diabetes en otros órganos en los que el radiofármaco muestra menor acumulación. Los resultados confirman que el incremento conjunto de los niveles séricos de glucosa y corticosterona altera la distribución fisiológica de ^{18}F -FDG, la cual ha sido descrita por otros autores al estudiar la relación entre hiperglucemia y captación de ^{18}F -FDG en pacientes con niveles séricos normales y alterados de glucosa. La fortaleza del trabajo radica en que por primera vez se evalúa la correlación existente entre los niveles de hidrocortisona + glucosa sanguínea en los cambios de biodistribución de ^{18}F -FDG, confirmándose que el ^{18}F -FDG es un bioindicador apropiado para evaluar el riesgo sistémico.

Fuentes de información

1. Al-Lawati JA. Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency! *Oman Med J.* 2017; 32: 177-179.
2. Holt R, Hanley N. Overview of diabetes. En: *Essential Endocrinology and Diabetes.* 6th edition. Oxford: Wiley-Blackwell. 2011; p. 234-342.
3. Stenstrom U, Wikby A, Hornquist JO, Andersson PO. Recent life events, gender and the control of diabetes mellitus. *Gen Hosp Psychiat.* 1993; 15:82-8.
4. Satyjeet F, Naz S, Kumar V, Aung NH, Bansari K, Irfan S *et al.* Psychological Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease: A Case-Control Study. *Cureus.* 2020; 12[10]: e10757.
5. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872: 99-126.
6. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care.* 2013; 17[2]: 305.
7. Wong H, Singh J, Go RM, Ahluwalia N, Guerrero-Go MA. The Effects of Mental Stress on Non-insulin-dependent Diabetes: Determining the Relationship Between Catecholamine and Adrenergic Signals from Stress, Anxiety, and Depression on the Physiological Changes in the Pancreatic Hormone Secretion. *Cureus.* 2019; 11[8]: e5474.
8. Arabmoazzen S, Sarkaki A, Saki G, Mirshekar MA. Antidiabetic effect of honey feeding in noise induced hyperglycemic rat: involvement of oxidative stress. *Iran J Basic Med Sci.* 2015; 18[8]: 745-751.

9. Wang T, Wang J, Hu X, Huang XJ, Chen GX. Current understanding of glucose transporter 4 expression and functional mechanisms. *World J Biol Chem.* 2020; 11[3]: 76.
10. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Sasson S, Young M, Krause U *et al.* Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J.* 1997; 321:707-712.
11. Niemeyer H, Ureta T, Clark-Turri L. Adaptive character of liver glucokinase. *Mol Cell Biochem.* 1975; 6[2]:109-26.
12. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1992; 15[10]:1413-1422.
13. Sharma VK, Singh TG. Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Curr Diabetes Rev.* 2020; 16[6]: 546-556.
14. Ritz T, Kullowatz A. Effects of Emotion and Stress on Lung Function in Health and Asthma. *Current Respiratory Medicine Reviews.* 2005; 1[2]: 209-218.
15. Kolahian S, Leiss V, Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20[3]: 303-319.
16. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 7; 12[12]: 2032-2045.
17. Su G, Song H, Lanka V, Liu X, Fang F, Valdimarsdóttir UA *et al.* Stress Related Disorders and the Risk of Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2021; 6[3]: 706-715.
18. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV *et al.* Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999; 100[10]: 1134-1146.
19. Dimsdale JE. Psychological Stress and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008; 51[13]: 1237-1246.
20. Berbudi A, Rahmadika N, Cahyadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews.* 2020; 16[5]: 442-449.
21. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 1999; 26[3-4]: 259-265.
22. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin.* 2004; 130[4]: 601-630.
23. Li X, Jiao Y, Xing Y, Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatic Fibrosis/ Cirrhosis. *BioMed Research International.* 2019; 1-8.
24. Joung J-Y, Cho J-H, Kim Y-H, Choi S-H, Son C-G. A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain and Behavior.* 2019; 1-8.

25. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the Brain: Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 1-9.
26. Lupien SJ, Juster R-P, Raymond C, Marin M-F. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018; 49: 91-105.
27. Kobylecka M, Maćczewska J, Fronczewska-Wieniawska K, Mazurek T, Płazińska MT, Królicki L. Myocardial viability assessment in ¹⁸F-FDG PET/CT study (¹⁸F-FDG PET myocardial viability assessment). *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012; 15[1]: 52-60.
28. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Annals of Saudi Medicine*. 2011; 31[1]: 3.
29. Ong LC, Jin Y, Song IC, Yu S, Zhang K, Chow PKH. 2-[¹⁸F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiol*. 2008; 49[10]: 1145-53.
30. Visser FC. Imaging of cardiac metabolism using radiolabelled glucose, fatty acids and acetate. *Coron Artery Dis*. 2001; 12: S12-8.
31. Viglianti BL, Wong KK, Wimer SM, Parameswaran A, Nan B, Ky Ch. Effect of hyperglycemia on brain and liver ¹⁸F-FDG standardized uptake value (FDG SUV) measured by quantitative positron emission tomography [PET] imaging. *Biomed Pharmacother*. 2017; 88: 1038-1045.
32. National Research Council of the National Academies. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington, D.C; The National Academies Press; 2011.
33. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-199 [en línea]. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. *Diario Oficial de la Federación* [Internet]. 1999 [consultada: 27 de julio 2017]. Disponible en: <https://www.fmvz.unam.mx/fmvz/principal/archivos/062ZOO.PDF>
34. Justil CG, Angulo PH, Justil HG, Arroyo JA. Evaluación de la Actividad Hipoglicémica del Extracto Acuoso de *Abuta Grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Aloxano. *Rev Inv Vet Perú* 2015; 26[2]: 206-212.
35. Córdoba-Adaya JC, Oros-Pantoja R, Torres-García E, Morales-Ávila E, Aranda-Lara L, Santillán Benítez JG *et al*. Evaluation of doxorubicin-induced early multi-organ toxicity in male CD1 mice by biodistribution of ¹⁸F-FDG and ⁶⁷Ga-citrate. Pilot study. *Toxicol Mech Methods*. 2021; 31[7]: 546-558.
36. Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on ¹⁸F-FDG PET/CT. *Nucl Med Biol*. 2013; 40[2]: 206-213.
37. Urquizo Ayala G, Arteaga Coariti R. Diabetes e hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Med La Paz*. 2017; 23[1]: 60-68.

38. Kim G, Jo K, Kim KJ, Lee Y-H, Han E, Yoon H-J *et al.* Visceral adiposity is associated with altered myocardial glucose uptake measured by ^{18}F FDG-PET in 346 subjects with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 148.
39. Webb RL, Landau E, Klein D, DiPoce J, Volkin D, Belman J *et al.* Effects of varying serum glucose levels on ^{18}F -FDG biodistribution. *Nucl Med Commun.* 2015; 36[7]: 717-721.
40. Keramida G, Dizdarevic S, Bush J, Peters AM. Quantification of tumour ^{18}F -FDG uptake: Normalise to blood glucose or scale to liver uptake? *Eur Radiol.* 2015; 25[9]: 2701-2708.
41. Castrejón V, Carbó R, Martínez M. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *Rev Educ Bioquímica.* 2007; 26[2]: 49-57.
42. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 298[2]: E141-E145.
43. Sandoval-Muñiz RJ, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado LJ, Gurrola-Díaz CM. Glucotransportadores [GLUT]: Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Gac Med Mex.* 2016; 152[4]: 547-557.
44. Aerni-Flessner L, Abi-Jaoude M, Koenig A, Payne M, Hruz PW. GLUT4, GLUT1, and GLUT8 are the dominant GLUT transcripts expressed in the murine left ventricle. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 63.
45. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013; 34[2-3]: 121-138.
46. Hamidian Jahromi A, Fallahzadeh MK, Takalkar A, Sheng J, Zibari G, Shokouh Amiri H. Impact of Plasma Glucose Level at the Time of Fluorodeoxyglucose Administration on the Accuracy of FDG-PET/CT in the Diagnosis of Pancreatic Lesions. *Int J Endocrinol Metab.* 2014; 12[4]: e16429.
47. Carbó R, Guarner V. Insulin effect on glucose transport in thymocytes and splenocytes from rats with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2: 64.
48. Tirone TA, Brunnicardi FC. Overview of glucose regulation. *World J Surg.* 2001; 25[4]: 461-467.
49. Gjorgjieva M, Mithieux G, Rajas F. Hepatic stress associated with pathologies characterized by disturbed glucose production. *Cell Stress.* 2019; 3 [3]: 86-99.
50. Klip A, Marette A, Dimitrakoudis D, Ramlal T, Giacca A, Shi ZQ *et al.* Effect of diabetes on gluoregulation. From glucose transporters to glucose metabolism in vivo. *Diabetes Care.* 1992; 15 [11]: 1747-1766.
51. Houshmand S, Salavati A, Basu S, Khiewvan B, Alavi A. The role of dual and multiple time point imaging of FDG uptake in both normal and disease states. *Clin Transl Imaging.* 2014; 2: 281-293.