

11227  
201.2



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Curso de Especialización de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades Centro Médico  
La Raza I.M.S.S.

**ABSORCION DE INSULINA SUBCUTANEA EN  
PACIENTES DIABETICOS TIPO II CON EDEMA**

**TESIS DE POSTGRADO**  
Que para obtener el Título de la Especialidad en:  
**MEDICINA INTERNA**

present a

**DRA. ERENDIRA ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

Jefe de Enseñanza **DR. EMILIO GARCIA PROCEL**

Asesores de tesis: **DR. ALBERTO FRATI MUNARI**  
**DR. RAUL ARIZA A.**

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

<b>ANTECEDENTES CIENTIFICOS</b>	<b>1</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>3</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>5</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>6</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>9</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>10</b>

## ABSORCION DE INSULINA SUBCUTANEA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO II CON EDEMA

### OBJETIVO

Valorar la influencia del edema subcutáneo sobre la velocidad de absorción de insulina.

### ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los pacientes diabéticos tratados con insulina subcutánea presentan fluctuaciones en la absorción de la hormona que dependen de factores que retardan o aceleran su absorción.

Estos factores son:

SITIO DE INYECCION. (1,2), Binder y Veikko en 1980 demostraron que el sitio de inyección interfiere con la velocidad de absorción de la insulina, encontrando que la absorción de ésta en la pared abdominal fue 86% mayor que en la pierna, y 30% mayor que en el brazo. Esto en relación al mayor número de asas capilares en el tejido subcutáneo de abdomen (3), lo que implica que el flujo sanguíneo es mayor a este nivel. Esta implicación es importante, puesto que la aplicación de insulina en diferentes regiones puede dar variaciones en el control de la diabetes.

TEMPERATURA AMBIENTE Y LOCAL. (4,5,6), Veikko y col. determinaron el efecto de la temperatura con baño sauna y demostraron que a esta temperatura (85 °C) el porcentaje de absorción fue 110% mayor que a 20 °C. Kolendorf y Nielsen demostraron que el frío local disminuye la absorción de la insulina administrada por vía subcutánea.

EJERCICIO FISICO (6,7,8,9,10), estudios realizados por Kovisto, Zinman y otros, indican que el ejercicio físico acelera la absorción de insulina administrada por vía subcutánea, encontrando asociación con disminución de los niveles plasmáticos de glucosa en relación a la mayor movilización de insulina del sitio de inyección. Si bien, también puede presentarse hipoglucemia independientemente de la absorción estimulada de insulina, por el estado hiperinsulinémico preexistente en estos pacientes (9).

CANTIDAD DE TEJIDO GRASO. (6,11), Nielsen encontró mayor absorción de insulina en pacientes delgados en relación a obesos; Kolendorf demostró mayor flujo sanguíneo en relación a menor cantidad de tejido graso (6).

MASAJE LOCAL. (12), incrementa la absorción de insulina por incremento del flujo sanguíneo.

TIPO DE INSULINA. (13, 14, 15, 16), Kolendorf señala que es importante que la insulina utilizada posea propiedades biológicas idénticas a la insulina humana. Sin embargo Gabriele en un estudio reciente no encontró diferencia significativa en los niveles de glucosa o insulina sérica, al administrar por vía subcutánea insulina humana o porcina.

Se han investigado otros factores como son: la profundidad de la inyección, la concentración de insulina y combinación de diferentes tipos de insulina (13).

De esta manera la administración convencional de insulina - esta relacionada con gran número de factores que pueden contribuir a la variabilidad del aporte de insulina.

Si bien en estudios previos se ha enfatizado sobre los factores que favorecen la absorción poco sabemos de aquellos que la retardan.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con diabetes mellitus el edema es una asociación frecuente. No tenemos conocimiento de investigaciones previas que evalúen la influencia del edema sobre la velocidad de absorción de la insulina cuando se administra por vía subcutánea.

#### HIPOTESIS DE TRABAJO

La absorción de insulina en pacientes con diabetes mellitus y edema se encuentra disminuida.

## HIPOTESIS NULA

No hay modificaciones en la velocidad de absorción de insulina subcutánea en pacientes con diabetes mellitus y edema.

## MATERIAL Y METODOS

### 1) PACIENTES

Se estudiaron inicialmente dos grupos de pacientes: (1) 20 individuos con edema evaluado clínicamente como +++ a ++++ (escala de 0 a 4+) y, (2) 20 individuos sin evidencia clínica de edema. Ambos grupos se dividieron en (a) con diabetes mellitus y (b) sin diabetes mellitus.

Las características de los grupos fueron: 1(a). Diez pacientes, seis mujeres y cuatro hombres de 37 a 60 años de edad, con diabetes mellitus tipo II, de 9 a 18 años de evolución, con edema secundario a nefropatía diabética. 1 (b). Diez pacientes, seis mujeres y cuatro hombres de 36 a 58 años de edad sin diabetes, con edema secundario a síndrome nefrótico en seis, o insuficiencia cardiaca en cuatro. 2 (a). Diez pacientes, cinco mujeres y cinco hombres de 35 a 57 años de edad con diabetes mellitus tipo II, de un mes a doce años de evolución sin edema. 2(b). Diez pacientes, cinco mujeres y cinco hombres de 19 a 55 años de edad sin edema y sin diabetes, con enfermedades diversas que no interfirieran con la absorción de insulina. Tabla 1.

Al analizar los resultados de la investigación se incluyó un tercer grupo (grupo 3) con edema leve (+ a ++) formado por seis individuos, tres mujeres y tres hombres de 28 a 54 años de edad, dos diabéticos tipo II y cuatro no diabéticos con edema secundario a síndrome nefrótico

Criterios de no inclusión. Obesidad, infección aguda o crónica insuficiencia hepática, hipersensibilidad al Iodo o a la insulina, cualquier cirugía reciente o diálisis peritoneal.

Los pacientes diabéticos tenían como tratamiento 15 a 30 U de insulina NPH

## 2) METODOS

Las dos semanas previas al estudio se indicó dieta de 1800 Kcal ( 45% de carbohidratos, 20% de proteínas y 35% de grasas).

Durante el estudio y ocho horas previas a este los pacientes se mantuvieron en reposo.

A todos se les aplicó por vía subcutánea en la región periumbilical 10 microcuries de insulina humana regular-  $I^{125}$  (A14)

Con el objeto de evitar captación de glándula tiroides por Iodo se les administró 24 horas previas yoduro de potasio 200 mg.

La temperatura en la sala de Medicina Nuclear se mantuvo - constante de 18 a 22 °C.

Se determinaron:

Absorción de insulina subcutánea en relación a la desaparición de la radiactividad en el sitio de inyección ( 6,9,17), cuantificandose con un Gammacámara Scintiview (Siemens) a los 0, 15, 30, 45 minutos y a las 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas. Los pacientes se colocaron en decúbito dorsal a una distancia de 3 cm del sitio de inyección al colimador.

Niveles plasmáticos de insulina-  $I^{125}$  en un contador gamma - tipo pozo, a las 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas.

La insulina administrada por vía subcutánea fue: insulina humana regular  $I^{125}$  - (A14) (Laboratorios Amersham) preparada por iodinación de insulina humana utilizando  $I^{125}$  y lactoperoxidasa en el aminoácido 14, la cual es purificada por cromatografía en fase líquida.

El tiempo medio ( $t_{1/2}$ ) se calculó con la siguiente ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0.693}{\lambda}$$

Calculandose inicialmente la constante de decaimiento ( $\lambda$ ) para cada paciente con la siguiente ecuación.

$$\lambda = \frac{\ln A - \ln B}{t_2 - t_1}$$

Donde:  $t_{1/2}$  = al tiempo de desaparición de la mitad de la dosis de insulina administrada.

**ABSORCION DE INSULINA SUBCUTANEA EN PACIENTES CON DM Y EDEMA**  
**MATERIAL y METODOS** .( Características de los Grupos ).

Grupos	No. Pacientes	Edad	Sexo		DIAGNOSTICO		
			M	F	DM Tipo II	EVOLUCION	OTROS
1(a)	10	37-60 años ( $\bar{x}$ 50 años)	4	6	10	9 - 18 años ( $\bar{x}$ 13.5 años)	NEFROPATIA DIABETICA
1(b)	10	36-58 años ( $\bar{x}$ 44.5 años)	4	6	—	—	5X NEFROTICO (6) INSUFICIENCIA CARDIACA (4)
2(a)	10	35-57 años ( $\bar{x}$ 45 años)	5	5	10	1mes-12 años	—
2(b)	10	19-55 años ( $\bar{x}$ 38 años)	5	5	—	—	3. CERNEJA EN ESTUDIO 2. NEUROCISTICERCOSIS 2. ENF. ACIDO PEPTICA 1. LITIASIS URETERAL 1. ARTRITIS REUMATOIDE 1. ANEMIA MIBALOBLASTICA
3	6	28-54 años	0	6	2	12 y 15 años	2. NEFROPATIA DIABETICA 4. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA DM DIABETES MELLITUS



$\ln A$  = log. nat. de las cuentas de la dosis inicial  
 $\ln B$  = log. nat. de las cuentas de la dosis residual  
 $t_1$  = tiempo inicial  
 $t_2$  = tiempo final

Análisis estadístico.- Analisis de varianza  
T de student.

## RESULTADOS

La  $t_{1/2}$  en los pacientes con edema de +++ a ++++ ( grupo 1 ) fue mayor en relación a los pacientes sin edema (grupo 2), encontrándose una diferencia significativa en ambos grupos ( $P \leq 0.001$ ). El grupo con edema + a ++(grupo 3) se encontró en situación intermedia con  $t_{1/2}$  de 5:30 horas, con una relación menor con respecto al grupo 1 (  $P \leq 0.001$  ), y, mayor que el grupo 2 (  $P \leq 0.01$  ).

En el grupo 1 la  $t_{1/2}$  fue de 34 horas en los diabéticos, (grupo 1a) y de 14:12 horas en los no diabéticos (grupo 1b), ( $P \leq 0.001$ ) En el grupo 2 la  $t_{1/2}$  fue de 3 horas en los pacientes con diabetes mellitus (grupo 2a), y de 2:30 hrs en los sujetos sin diabetes, ( grupo 2b), (  $P \leq 0.025$  ). Fig. 1.

El porcentaje de absorción de la insulina en los pacientes del grupo 1 fue significativamente menor que el grupo 2, a partir de los 15 min. hasta las 6 horas (  $P \leq 0.001$  ); en este mismo grupo se absorbió 13% de la insulina a las 6 horas en los diabéticos ( 1a ), y 26% en los no diabéticos ( 1b ) (  $P \leq 0.025$  ). En el grupo 2 la absorción de insulina a las 6 horas fue de 78% en los diabéticos y 83% en los no diabéticos ( P.N.S ) . Fig. 2.

En los pacientes con edema + a ++ (grupo 3) el porcentaje de absorción de insulina a las 6 horas fue de 55%, lo cual es significativamente mayor que el grupo 1 y menor que el grupo 2 con (  $P \leq 0.001$  ) respectivamente. Fig. 3.

Los niveles plasmáticos de insulina-  $I^{125}$  en los pacientes del grupo 1 fueron menores y a las 6 hrs no alcanzaron los niveles observados en el grupo 2, (  $P \leq 0.001$  ) . En este último grupo el ascenso fue más rápido con un nivel máximo de absorción a las cuatro horas en el grupo 2a y a las tres horas en el grupo 2b (P.N.S). Fig. 4.

En el grupo 3 los niveles plasmáticos máximos se encontraron entre las cuatro y cinco horas.

T 1/2 DE ABSORCION DE INSULINA HUMANA I <sup>125</sup> SUBCUTANEA  
(MINUTOS)

PACIENTES	GRUPO 1 <sub>a</sub>	1 <sub>b</sub>	2 <sub>a</sub>	2 <sub>b</sub>	3
1	2137	978	228	136	362
2	2753	795	158	161	358
3	1968	967	150	152	258
4	2609	1035	156	127	219
5	4160	644	141	164	370
6	1440	1064	196	140	299
7	1317	754	172	134	
8	1070	766	187	132	
9	1157	750	159	138	
10	1745	759	191	151	
X	2035.6	851	171.89	143.5	311
S	944.65	145	27.39	12.68	62.78
ES	298.9	45.88	8.66	4.01	25.72
AMPLITUD	1070-4160	644-1064	141- 228	127-164	219-370

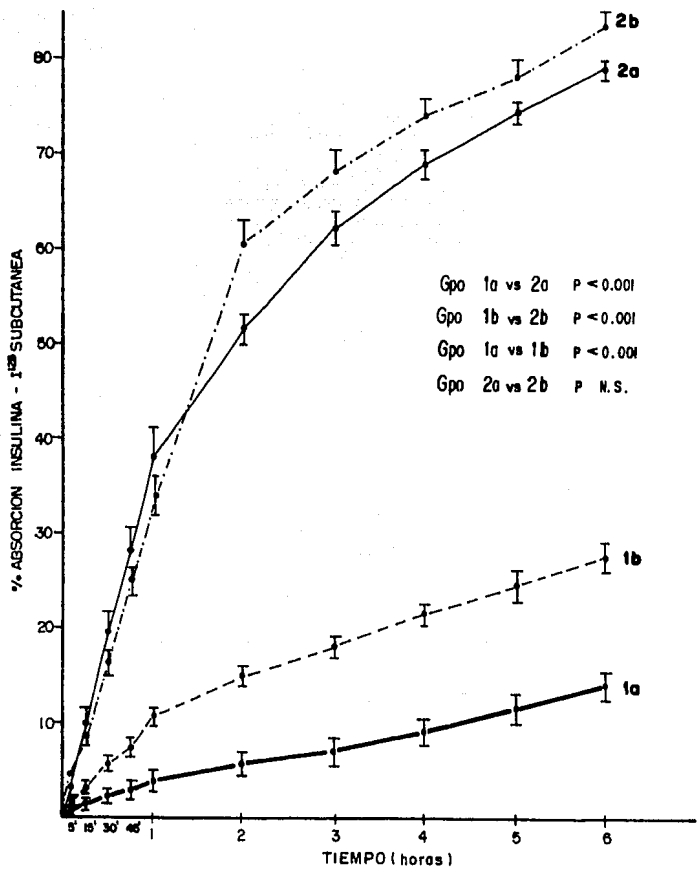
VALORES PROMEDIO, DESVIACION STANDARD Y ERROR ESTANDARD Y SIGNIFICANCIA ESTADISTICA DE P, EN RELACION AL % ABSORCION DE INSULINA I<sup>125</sup> ADMINISTRADA POR VIA SUBCUTANEA EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

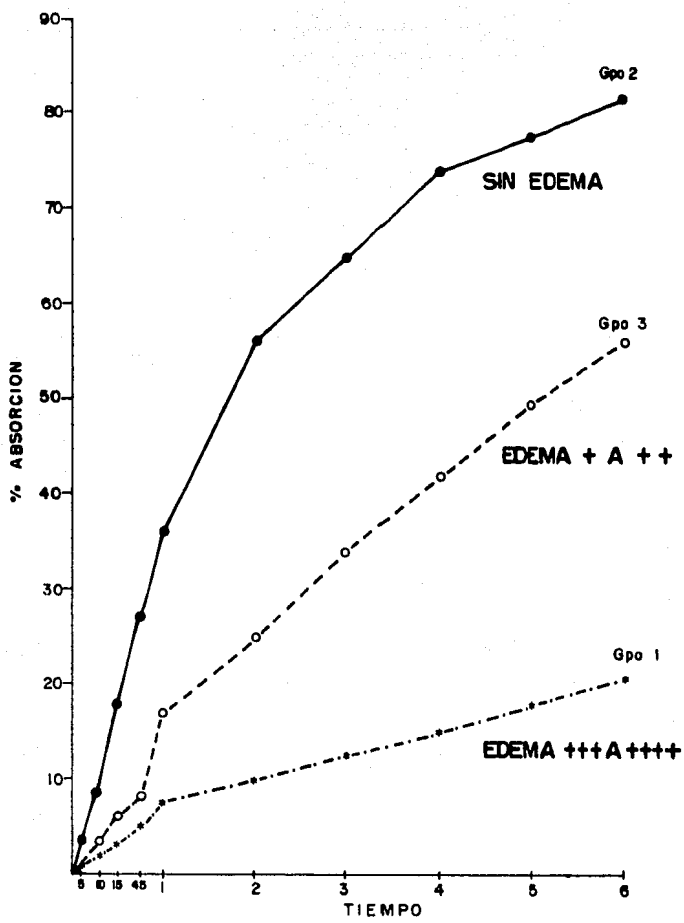
TIEMPO		5'	15'	30'	45'	1	2	3	4	5	6	HRS
GRUPOS	1 a	P <	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
		N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		X	0.48%	1.1%	1.73%	2.63%	4.02%	5.33%	6.93%	8.88%	11.2%	13.57%
		S	0.47	0.86	1.04	1.03	1.63	2.47	3.75	4.23	4.89	5.18
		ES	0.15	0.27	0.32	0.83	0.51	0.78	1.18	1.33	1.54	1.64
		1 b	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		X	1.57%	3.05%	5.35%	7.36%	10.79%	14.58%	17.97%	21.37%	24.25%	27.28%
		S	0.54	0.75	1.55	2.12	2.57	2.68	2.37	2.23	2.45	3.15
		ES	0.12	0.17	0.23	0.67	0.81	0.84	0.75	0.70	0.77	0.99
		2 a	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		X	2.75%	9.68%	19.44%	28.22%	38.03%	51.59%	62%	68.91%	74.62%	78.33%
		S	1.28	4.45	5.86	8.08	10.21	7.97	8.0	6.82	5.72	4.25
	ES	0.4	1.45	1.85	2.55	3.22	2.52	2.53	2.15	1.81	1.34	
	2 b	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	X	3.97%	7.54%	15.65%	25.01%	34.11%	60.21%	67.99%	73.87%	77.77%	83.67%	
	S	2.03	2.67	4.27	4.64	6.56	5.20	4.70	3.90	2.95	2.05	
	ES	0.64	0.84	1.35	1.46	2.07	1.64	1.48	1.23	0.93	0.64	
	3	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	X	1.06%	3.41%	6.05%	8.35%	17.45%	24.94%	33.66%	42.16%	49.60%	55.75%	
	S	1.01	1.64	2.64	3.15	3.62	3.66	6.14	5.24	7.7	6.9	
	ES	0.41	0.67	1.08	1.28	1.48	1.49	2.50	2.1	3.5	2.85	



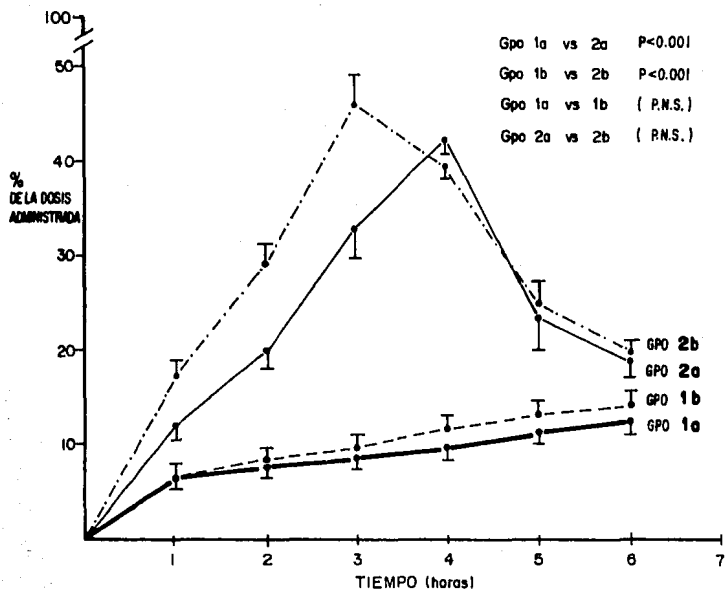


ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA





## NIVELES PLASMATICOS DE INSULINA - I<sup>125</sup>





## DISCUSION

Para un manejo óptimo de los pacientes con diabetes mellitus que reciben insulina es indispensable que existan pocas variaciones en los niveles de insulina y glucosa sérica, y por ello se ha estudiado la absorción, farmacocinética y biodisponibilidad de la insulina.

Respecto a la absorción se ha observado que la insulina administrada por vía subcutánea presenta fluctuaciones cotidianas en su absorción que dependen de múltiples factores que modifican su absorción, como son: el sitio de la inyección (1), el ejercicio físico (6), masaje (12), la temperatura ambiente y local (4,5,6,) el tipo de la insulina (13), la cantidad de tejido graso (6) y probablemente el daño de la microvasculatura.(18).

En animales de experimentación y posteriormente en humanos, desde hace varias décadas se ha investigado la absorción de insulina subcutánea; al estudiar la absorción de insulina marcada con  $I^{125}$  y compararla con albumina marcada con  $I^{125}$  se observó que en esta última no hubo absorción (21); Otra evidencia fue la demostración de la relación que existe entre la desaparición subcutánea de insulina  $-I^{125}$  y la disminución de la glucemia (5). Demostrándose así por varios autores que posterior a la inyección de insulina marcada, toda la radiactividad es unida a la insulina en el sitio de inyección, y la desaparición de la radiactividad correlaciona con la cantidad de insulina absorbida. (6,9,16) más recientemente Galloway calculó el índice de biodisponibilidad de insulina  $-I^{125}$  de acuerdo con el método de Greenblatt, en el cual el área bajo la curva de insulina sérica después de la dosis intravenosa es el denominador y el área bajo la curva de insulina sérica después de la dosis subcutánea es el numerador. Lo que mostró que la absorción de insulina  $-I^{125}$  es biológicamente activa.

En nuestro estudio se analizó la influencia del edema en la velocidad de absorción de insulina, encontrando que el tiempo medio en los pacientes con edema fue significativamente mayor que los pacientes sin edema; con una diferencia aproximada de 30 horas en los pacientes con edema importante y de tres horas en los pacientes con edema leve. Kolendorf y colaboradores (6) al analizar la influencia de la temperatura local a 10 °C obtuvieron un tiempo medio de cinco horas con una diferencia de tres horas respecto al tiempo medio basal.

De esta manera la influencia en la velocidad de absorción de insulina del frío local ( 10 °C ) y del edema leve podría ser comparable; no así el edema importante el cual interfiere en gran proporción en la velocidad de absorción de insulina.

La proporción de absorción de insulina subcutánea a las 6 horas en los pacientes con edema importante fue aproximadamente 60% menor que grupo sin edema, con una diferencia significativa. El grupo con edema leve se encontró en situación intermedia con un porcentaje de absorción significativamente mayor que el grupo con edema importante y menor que el grupo sin edema. Esto indica que la velocidad de absorción de la insulina estuvo influenciada en relación al grado de edema.

En el grupo sin edema el tiempo medio y el porcentaje de absorción de insulina subcutánea fueron similares a lo reportado por otros investigadores ( 6, 1, 18).

En los pacientes estudiados no se incluyeron sujetos obesos, o con alteraciones en la pared abdominal que interfirieran en la absorción de insulina.

El sitio de inyección utilizado (pared abdominal), según estudio de Veikko y col (1) es el sitio de mayor difusión por mayor número de capilares.

La insulina fue aplicada por el mismo investigador para evitar variaciones en la profundidad.

La concentración de insulina utilizada, Binder y otros (2,13) demostraron que 40 U/ ml se absorben más lentamente que 4 U/ml de insulina.

Aunque no se estudió directamente la degradación de insulina subcutánea (19), esto es poco probable que haya ocurrido debido a que encontramos una relación entre la absorción de insulina-<sup>125</sup> subcutánea, con los niveles séricos de la misma.

Si bien no encontramos a nivel plasmático el 100% de la concentración de insulina administrada por vía subcutánea, no hay que olvidar que la insulina puede depositarse extravascularmente en receptores de insulina, lo cual ha sido demostrado in vivo por Zelecník y Roth ( 20 ).

Con los aspectos analizados previamente podemos suponer que el edema es un factor importante que interfiere en la disminución de la velocidad de absorción de insulina, cuando se administra por vía subcutánea. El retardo en la absorción lo desconocemos, pero pudiera explicarse porque el edema aumente la distancia de difusión, cause presión en los capilares y disminución en la permeabilidad de la membrana de los capilares de los adipocitos.

Con respecto a la causa del edema; síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, no hubo diferencia significativa.

La presencia de diabetes mellitus fue otro factor que de acuerdo con los resultados contribuyó en menor proporción a la disminución de la absorción de insulina muy probablemente por alteración de la microvasculatura.

Por todo ello habrá que tener presente el retardo en la absorción y evaluar cuidadosamente la vía de administración de la insulina en sujetos con diabetes mellitus y edema.

## CONCLUSIONES

- El edema retarda la absorción de insulina cuando se administra por vía subcutánea.
- La disminución de la absorción de la insulina se encuentra en relación al grado de edema.
- El retardo en la absorción parece ser más importante en los pacientes con diabetes mellitus.
- El retardo en la absorción de insulina podría dificultar el manejo de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina y que cursen con edema.
- Posiblemente no es aconsejable la administración de insulina por vía subcutánea en pacientes con diabetes mellitus y edema, sobre todo si el edema es importante.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Veikko, A. Koivisto, M. and Phillip, D.: ALTERATIONS IN INSULIN SITES IN DIABETIC PATIENTS. *Annal of Int. Med.* 1980:(92),59-61.
- 2.- Binder, C. Nielsen, A. Jorgensen, K.: THE ABSORPTION OF AN ACID AND A NEUTRAL INSULIN SOLUTION AFTER SUBCUTANEOUS INJECTION INTO DIFFERENT REGIONS IN DIABETIC PATIENTS. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1967:(19),156-163.
- 3.- Ryan, T. : STRUCTURE? PATTERN AND SHAPE OF THE BLOOD VESEL OF THE SKIN. In : J Arret A, ed *The Physiology and Pathology of The Skin*, Vol II, New York: Academic Press; 1973, 578-651.
- 4.- Koivisto, M. Fortney, S. : ARISE IN AMBIENT TEMPERATURE AUMENTS INSULIN ABSORPTION IN DIABETIC PATIENTS. *Metabolism.* 1981(30)402.
- 5.- Koivisto V. : SAUNA - INDUCED ACCELERATION IN INSULIN ABSORPTION FROM SUBCUTANEOUS INJECTION SITE. *Br. Med. J.* 1980(280) 1411.
- 6.- Kolendorf, K. Bojsen, J. Nielsen, S.: ADIPOSE TISSUE BLOOD FLOW AND INSULIN DISAPPEARANCE FROM SUBCUTANEOUS TISSUE. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 (28), 438.
- 7.- Koivisto, V. and Feling. : EFFECTS OF LEG EXERCISE ON INSULIN ABSORPTION IN DIABETIC PATIENTS, *N. Engl Med.* 1978 (298),79.
- 8.- Zinman, B. Murray, F. Vranic, M.: GLUCORREGULATION DURING - MODE RATE EXERCISE IN INSULIN TREATED DIABETICS. *J. Clin. End. Metab.* 1977: (45),641.
- 9.- Kemmer, F. Berchtold, et al, :EXERCISE INDUCED FALL OF BLOOD - GLUCOSE IN INSULIN MOBILIZATION. *Diabetes.* 1979 :(28). 1131.
- 10.- Dandona, P. Hocke, D. and Bell, J.: EXERCISE AND INSULIN - ABSORPTION FROM SUBCUTANEOUS TISSUE. *Br. Med J.* 1978:(1)479-80.
- 11.- Nielsen, S. et al. : RELATIONSHIP OF SUBCUTANEOUS TISSUE BLOOD FLOW TO THICKNESS OF SUBCUTANEOUS TISSUE AND TOTAL BODY - FAT MASS. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1973: (31) 383-388.
- 12.- Dillon, R. : IMPROVEMENT IN GLYCOHEMOGLOBIN LEVELS FOLLOWING - MASSAGE OF INSULIN INJECTIONS SITES AT MEALTIMES. *Diabetes* 1979 : (28), 438.

- 13.- Galloway , J. Spradlin, C. Nelson, R. Davinson. J. Nelson;:  
FACTORS INFLUENCING THE ABSORPTION? SERUM INSULIN CONCENTRA-  
TION AND BLOOD GLUCOSE RESPONSES AFTER INJECTIONS OF REGULAR IN-  
SULIN MIXTURE . Diabetes Care . 1981 : (4) 366-376.
- 14.- Belmonte, M, Colle, E. De Belle . : VARIABILITY OF NPH INSULIN-  
PREPARATIONS . Can. Med. Assoc J. L971 : (104) 133-138 .
- 15.- Roy , B. Chou, M. : TIME ACTIONS CHARACTERISTICS OF REGULAR AND-  
NPH AND LENTE INSULIN IN INSULIN TREATED DIABETICS .J. Clin. -  
End Metab 1980 : (50),475 .
- 16.- Gabriele E. Sonnenberg, T. W. : SUBCUTANEOUS USE OF REGULAR -  
HUMAN INSULIN ( NOVO ) : PHARMACOKINETICS AND CONTINUOUS INSU-  
LIN INFUSION THERAPY . Diabetes Care .1983:(6) suppl 1.  
35 - 38 .
- 17.- Binder C. : ABSORPTION OF INJETEC INSULIN . Acta Pharmacol. -  
Toxicol . 1969 : (27),suppl 2; 1-87 ,
- 18.- Moore E. W . Et al .: VARIABILITY IN ABSORPTION OF INSULIN-I125  
IN NORMAL Y DIABETICS SUBJETS AFTER SUBCUTANEOU INJECTION . J.-  
Clin Invest . 1959 : ( ) 1222-1227 ,
- 19.- Schade D, S. And Duckworth . : INSEARCH OF THE SUBCUTANEOUS -  
INSULIN RESITANCE SYNDROME . N, Engl J, Med . 1986:(315) 147-53.
- 20.- Zeleznick, A. J. y Roth, J. : DEMONSTRATION OF THE INSULIN RECEPTOR  
IN VIVO IN RABBITS AND ITS POSSIBLE ROLE AS A RESERVOR \_  
FOR THE PLASMA HORMONE . J. Clin Invest . 1978: (61) 1363-74 .
- 21.- Scott, G. W , : A COMPARISON OF THE BEHAVIOR OF INSULIN AND -  
INSULIN AND INSULIN LABELED WITH I<sup>131</sup> IN SERUM , Diabetes -  
1958: (7) 38 .