

Jornadas de Automática

Modelado del efecto del ciclo menstrual de una paciente DM1 usando SimBiology®

Poveda-Pérez, M.^{a,*}, Romero-Ante, J.D.^b, Manrique-Córdoba, J.^b, Jara-Bravo, C.A.^c, Sabater-Navarro, J.M.^b

^aUniversidad de Alicante, Carretera de San Vicente del Raspeig, s/n, 03690, San Vicente del Raspeig, España.

^bUnidad de Investigación en Robótica Médica, Universidad Miguel Hernández, Avenida de la Universidad, s/n, 03202, Elche, España.

^cGrupo de Investigación Human Robotics, Universidad de Alicante, Carretera de San Vicente del Raspeig, s/n, 03690, San Vicente del Raspeig, España.

To cite this article: Poveda-Pérez, M., Romero-Ante, J.D., Manrique-Córdoba, J., Jara-Bravo, C.A., Sabater-Navarro, J.M. 2024. Modeling the effect of the menstrual cycle in a patient with DM1 using SimBiology®. *Jornadas de Automática*, 45. <https://doi.org/10.17979/ja-cea.2024.45.10883>

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune que causa insuficiente producción de insulina debido a la destrucción de las células beta del páncreas. Diversos modelos matemáticos, como el desarrollado por (Dalla Man et al., 2007) y validado por la FDA, han dado lugar a una serie de estudios que han permitido la adaptación de tratamientos para pacientes con DM1 (Manrique-Córdoba et al., 2020), permitiendo una mejor comprensión y control de la enfermedad. En este estudio, se propone abordar la dinámica de pacientes tipo 1 utilizando la herramienta SimBiology en Matlab, aprovechando sus funcionalidades para el análisis de sistemas dinámicos y reacciones biológicas. El modelo busca proporcionar una visión más completa de cómo las diferentes etapas del ciclo menstrual pueden influir en sus niveles de glucosa en sangre. Los resultados de simulación permiten analizar la respuesta del modelo ante diversas situaciones y destacan las capacidades gráficas de SimBiology para simular sistemas biológicos. Estos hallazgos mejoran la comprensión de la DM1 y destacan el potencial de estas herramientas para optimizar tratamientos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, diabetes tipo 1, modelo matemático, dinámica glucosa-insulina, insulina exógena, ciclo menstrual.

Modeling the effect of the menstrual cycle in a patient with DM1 using SimBiology®

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune disease that results in insufficient insulin production due to the destruction of beta cells in the pancreas. Various mathematical models, such as the one developed by (Dalla Man et al., 2007) and validated by the FDA, have led to a series of studies that have allowed tailoring treatments for patients with DM1 (Manrique-Córdoba et al., 2020), allowing a better understanding and control of the disease. In this study, we propose to address the dynamics of type 1 patients using the Matlab tool SimBiology, taking advantage of its functionalities for the analysis of dynamical systems and biological responses. The model aims to provide a more complete view of how the different stages of the menstrual cycle can affect their blood glucose levels. The simulation results allow analysis of how the model responds to different situations and highlight SimBiology's graphical capabilities for simulating biological systems. These results improve the understanding of DM1 and highlight the potential of these tools to optimize treatments.

Keywords: Diabetes mellitus, type 1 diabetes, mathematic modelling, glucose and insulin dynamics, exogenous insulin, menstruation cycle.

1. Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica que afecta a la regulación de la glucosa en el cuerpo debido a problemas en la producción o utilización de la insulina. Mantener niveles normales de glucosa en sangre es crucial para el funcionamiento adecuado del organismo. Esta enfermedad representa un desafío importante para la salud pública y puede afectar negativamente a la calidad de vida y contribuir a la mortalidad global. En este artículo se enfoca en la diabetes tipo 1 (DM1), caracterizada por la falta de producción de insulina por el páncreas, una hormona clave para el metabolismo de la glucosa y la producción de energía.

La menstruación es un proceso fisiológico regular en el ciclo menstrual de las mujeres, caracterizado por el sangrado vaginal como parte de la preparación mensual del cuerpo para un posible embarazo. Este ciclo, que dura aproximadamente 28 días, se divide en varias etapas: la fase menstrual, la fase folicular, la ovulación y la fase lútea. Durante estas etapas, los niveles hormonales fluctúan, con un aumento significativo de estrógeno en la fase folicular y de progesterona en la fase lútea. Este aumento en la progesterona puede contribuir a una mayor resistencia a la insulina, lo que puede resultar en hiperglucemia o una menor eficiencia en el uso de la insulina antes de la menstruación (Zarei, 2013).

El modelado matemático del comportamiento del cuerpo durante el ciclo menstrual ha sido investigado para comprender y predecir las variaciones hormonales y enzimáticas. Los primeros modelos, como (Shack et al., 1971), exploraron la interacción entre progesterona, folículos y estrógeno en relación con la liberación de hormonas como FSH y LH. Sin embargo, estos modelos no han abordado la influencia de las hormonas sexuales en los niveles de glucosa y la resistencia a la insulina.

La monitorización de factores de riesgo y las intervenciones tempranas son cruciales para mejorar los resultados clínicos en diabetes. Por ello, es necesario incluir la influencia del ciclo menstrual en los niveles de glucosa y la resistencia a la insulina en los modelos matemáticos, lo que podría ayudar a manejar mejor la diabetes en mujeres en edad fértil. En 2024, se publicó un artículo, (Manrique-Córdoba et al., 2024), en el que se simulaban esas variaciones que afectan a las mujeres diabéticas, utilizando Simulink y basándose en el modelo matemático de (Dalla Man et al., 2007). En base al artículo publicado en 2024, en este trabajo se propone llevar esos avances a la herramienta Simbiology de Matlab, con el fin de proporcionar un análisis gráfico más detallado y accesible.

El artículo se estructura en varias secciones: una introducción a SimBiology, la adaptación de la dinámica glucosa-insulina del modelo de Dalla Man en la herramienta y la integración de las variaciones hormonales del ciclo menstrual. Cada sección incluirá resultados de simulación y conclusiones correspondientes.

2. SimBiology, Matlab

MATLAB es un entorno de programación y computación numérica fundamental en ingeniería, ciencia y matemáticas, ofreciendo funciones para el análisis numérico y la visualización de datos (MathWorks, 2024a).

Por su parte, *SimBiology*, es una herramienta especializada dentro de MATLAB, la cual simplifica el modelado y simulación de sistemas biológicos a niveles moleculares, celulares y de organismos enteros (MathWorks, 2024b), esta presenta dos interfaces principales:

- *SimBiology Model Builder*: Permite crear modelos dinámicos de forma interactiva utilizando varios elementos de modelado, como vías de señalización, redes metabólicas y modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD). También permite modelar la variabilidad biológica y diferentes regímenes de dosificación para investigar varias condiciones experimentales y estrategias de dosificación. La Figura 1 ilustra una vista general de la interfaz.

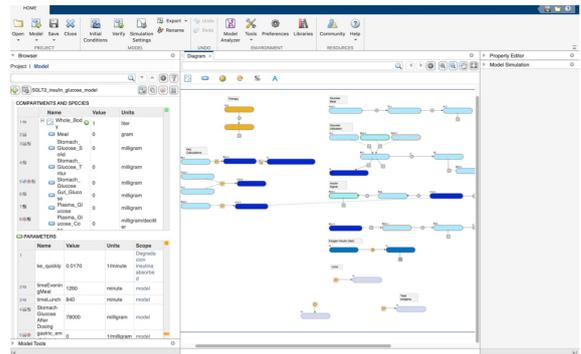


Figura 1: SimBiology Model Builder (MathWorks, 2024b).

- *SimBiology Model Analyzer*: Facilita el análisis en modelos de sistemas dinámicos, permitiendo simular el comportamiento dinámico de un modelo, estimar parámetros y realizar análisis de sensibilidad y barridos de parámetros. Es útil para analizar modelos de redes metabólicas, vías de señalización, modelos de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) y modelos PK/PD de medicamentos. La Figura 2 ilustra una vista general de la interfaz.

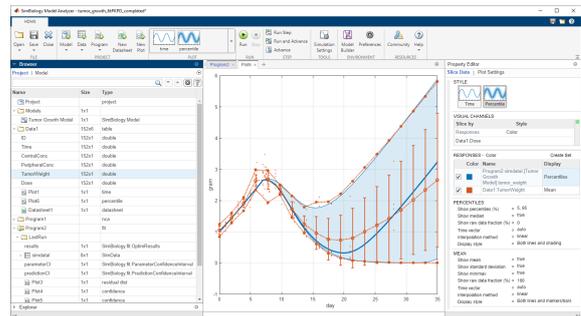


Figura 2: SimBiology Model Analyzer (MathWorks, 2024b).

3. Desarrollo

3.1. Modelado matemático de las dinámicas glucosa-insulina

Este trabajo se basó en el modelo proporcionado como ejemplo por *SimBiology*, inspirado en la investigación de (Dalla Man et al., 2007) sobre la dinámica glucosa-insulina postprandial. El modelo analiza un fármaco prandial, administrado

durante las comidas, que modula el metabolismo de la glucosa y la insulina para mejorar el control glucémico después de la ingesta de alimentos. Además, este modelo permite simular la respuesta glucosa-insulina en sujetos tanto normales como con deficiencias de insulina, siendo una herramienta esencial para entender los efectos metabólicos en diversas condiciones fisiológicas y patológicas.

Se inició por comprender y desglosar cada subsistema del modelo para integrarlo adecuadamente en *SimBiology*. Con el objetivo de que se logre un entendimiento del trabajo llevado a cabo con este estudio, se proporciona la explicación detallada de como se ha llevado a cabo la implementación del subsistema de insulina, como ejemplo tanto del procedimiento llevado para la adaptación, como el funcionamiento de la propia herramienta ante fórmulas que describen un comportamiento biológico.

■ **Modelo matemático (Dalla Man et al., 2007):**

El subsistema de insulina aborda la compleja interacción entre la insulina secretada por el páncreas ($S(t)$), la degradación de la insulina en el hígado ($HE(t)$) y la infusión de insulina exógena ($I_{exo}(t)$), influyendo así en los niveles circulantes de insulina en la sangre. Este sistema es fundamental para regular los procesos metabólicos y mantener la homeostasis glucémica en el organismo.

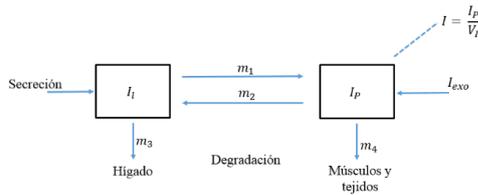


Figura 3: Diagrama en bloques de la dinámica de la insulina (Dalla Man et al., 2007).

La Figura 3 muestra un esquema de la interacción entre la secreción de insulina y la degradación entre el hígado y los músculos y tejidos del cuerpo.

Las ecuaciones que conforman la dinámica de la insulina son las siguientes:

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t))I_l(t) + m_2I_p(t) + S(t) \quad (1)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4(t))I_p(t) + m_1I_l(t) + I_{exo}(t) \quad (2)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \quad (3)$$

Donde I_l representa la insulina en el hígado, I_p corresponde a la insulina en los músculos, I_{exo} hace referencia a la insulina exógena, y los parámetros m son los coeficientes de velocidad específicos determinados para cada proceso.

■ **SimBiology:**

En *SimBiology*, el análisis se organiza en torno a las especies, que en este contexto representan los diferentes compartimentos del subsistema de la insulina. En primer lugar, en la Figura

4 se observa una conexión bidireccional entre la concentración de insulina en plasma y la insulina hepática. Esta conexión se establece a través de los parámetros m_1 y m_2 , como se evidencia en el esquema adjunto Figura 3. Asimismo, estas especies se degradan mediante los parámetros de velocidad m_3 y m_4 respectivamente. En el contexto de las ecuaciones, la variación de ambas insulinas está determinada por la relación bidireccional y el proceso de degradación mencionado.

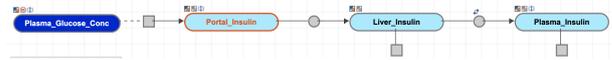


Figura 4: Diagrama de la insulina, *SimBiology* (Fuente: propia)



Figura 5: Concentración insulina, *SimBiology* (Fuente: propia)

Sin embargo, es importante señalar que, en la variación de la insulina en plasma (2), la presencia de insulina exógena aún no está contemplada, por lo que este parámetro permanece en cero hasta que se incorpore esta consideración. Por otro lado, en la variación de la insulina hepática (1), se añade la contribución de la insulina secretada por el páncreas, denotada como $S(t)$, aspecto que la herramienta Figura 4 incluye en la reacción entre la insulina en la vena porta y la insulina hepática, mediante el parámetro de velocidad de secreción de insulina.

Es relevante destacar que en el extremo izquierdo del diagrama, Figura 4, se implementa una adición que posibilita el funcionamiento dinámico del sistema. Se aprecia una línea discontinua que conecta la concentración de glucosa en plasma con un evento de inicio. Este evento se activa cuando se detecta la presencia de glucosa, desencadenando así el subsistema de insulina.

Como se puede apreciar en Figura 5, el cálculo de la concentración de insulina se calcula haciendo uso de la misma fórmula planteada por Dalla Man, pero en base a un ciclo de reacciones repetitivas en las que constantemente se va actualizando el valor de la concentración de insulina en plasma.

3.2. *Integración del ciclo menstrual*

Este estudio se centra en simular los efectos de la menstruación en personas con DM1, especialmente en la semana anterior al período, cuando se observa un aumento significativo en los niveles de glucosa en sangre debido a la influencia contrapuesta de la hormona progesterona, que aumenta la resistencia a la insulina. Este fenómeno hormonal complejo representa un desafío adicional en la gestión de la diabetes, destacando la importancia de comprender y abordar estas fluctuaciones hormonales. Las mujeres con DM1 suelen experimentar cambios en sus ciclos menstruales, con menarquia tardía y mayor incidencia de problemas menstruales. La diabetes también se asocia con una menopausia temprana, lo que reduce el período fértil de las mujeres con esta enfermedad. Sin embargo, un control glucémico adecuado y la planificación con el médico pueden ayudar a mitigar estos efectos y permitir un embarazo normal si se desea (Strotmeyer, 2003).

En el modelo original (Dalla Man et al., 2007), se asume que la utilización de glucosa en general consta de dos componentes: en primer lugar, la utilización de glucosa insulino-independiente (U_{ii}), la cual es constante y representa la absorción de glucosa por parte del cerebro y los eritrocitos. La utilización de glucosa insulino-dependiente (U_{id}) tiene una relación no lineal con la glucosa en los tejidos, descrita por la ecuación de Michaelis-Menten.

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t))G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (4)$$

Donde $V_m(X(t))$ y $K_m(X(t))$ representan respectivamente los parámetros V_{max} y K_m de la ecuación general de Michaelis-Menten, Ec. (5).

$$v = \frac{V_{max}[S]}{K_{max} + [S]} \quad (5)$$

Por lo que de la Ec. (4), se tiene que el sustrato a reaccionar equivale a la glucosa en el tejido $G_t(t)$, de forma que los parámetros V_{max} y K_m están descritos por las siguientes ecuaciones.

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t) \quad (6)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (7)$$

$X(t)$ está definido como la cantidad de insulina que pasa por el fluido intersticial, tomado de la siguiente ecuación:

$$\dot{X}(t) = P_2U(-X(t) + I(t) - I_b(t)) \quad (8)$$

Donde $I(t)$ es la insulina en plasma, I_b la insulina en estado basal y P_2U la tasa de acción de insulina en la utilización de glucosa.

Tabla 1: Valores de los parámetros

Parámetro	Valor	Unidades
P_2U	0.0331	1/min
I_b	0	(pmol/L)

Si no se administra insulina, y el valor de I_b es nulo, puesto que se trata de un paciente DM1, el valor de $X(t)$ será cero. Por lo tanto, modificar el parámetro P_2U no significará ningún cambio en el comportamiento del modelo. En otras palabras, P_2U solo participa en presencia de insulina, ya que P_2U es directamente proporcional a la velocidad de formación de producto, o $U_{id}(t)$. Por lo tanto, el parámetro P_2U , así como la sensibilidad a la insulina, son directamente proporcionales a la utilización de glucosa insulino-dependiente, y por ende, inversamente proporcionales al nivel de glucosa en sangre.

Para relacionarlo con la herramienta, se parte de la Ec. (8), pero se separa en síntesis y degradación de la insulina del fluido intersticial.

■ Síntesis:

$$\dot{X}(t) = P_2U(I(t) - I_b(t)) \quad (9)$$



Figura 6: Reacción de la síntesis. (Fuente: propia)

■ Degradación:

$$\dot{X}(t) = P_2U(-X(t)) \quad (10)$$



Figura 7: Reacción de la degradación. (Fuente: propia)

Considerando un ciclo menstrual regular de 28 días, dividido en dos etapas principales, según el ciclo ovárico: la fase folicular, que abarca del día 1 al 13, y la fase lútea, del día 14 al 28. Este estudio se basa en la metodología establecida en el artículo (Manrique-Córdoba et al., 2024), donde se generó una señal tangente hiperbólica con valores que oscilan entre 0.5 y -0.5, con un cruce por cero en el día 14 del ciclo. Esta señal se multiplica por el valor original de P_2U del paciente, ahora denominado P_2U_0 , obteniendo una fracción de hasta el 50 % de dicho valor, que posteriormente se resta de P_2U .

Teniendo en cuenta que el P_2U se comporta como la sensibilidad a la insulina, se observa un aumento en la fase folicular en comparación con la fase lútea. En otras palabras, el valor de P_2U debe ser mayor durante los primeros 14 días del ciclo menstrual.

$$P_2U(t) = P_2U_0 + P_2U_0\left(\frac{-\tanh(cDay - 14)}{2}\right) \quad (11)$$

Donde P_2U_0 es el valor inicial de P_2U de cada paciente (1/min), y $cDay$ es el día del ciclo en el que se encuentra el paciente, genéricamente toma valores entre 1 y 28.

Para aplicar esta fórmula en SimBiology, se utiliza el parámetro existente en la herramienta llamado IAGU, que hace referencia a la sensibilidad de la insulina. Este parámetro representa el valor inicial P_2U_0 utilizado en la Ec. 11. Además, se ha añadido un nuevo parámetro, $IAGU_f$, que hace referencia al P_2U , el cual se obtiene tras aplicar la Ec. 11. Este parámetro se inicializa en cero, ya que su valor se determinará a partir de la fórmula mencionada anteriormente. Por esta razón, también se declara como un parámetro no constante.

```
time >= (num_day + 1)*timeDay
Urinary_Glucose_Excr_AUC_24hr = 0
Plasma_Glucose_Conc_AUC_24hr = 0
Vmax_dep_glucose_util = Vmax_dep_glucose_util_baseline
beta_glucose_signal = beta_glucose_signal_baseline
IAGUf = IAGU + IAGU*(-(tanh(num_day-14))/2)
num_day = num_day + 1
```

Figura 8: Introducción fórmula $IAGU_f$ en SimBiology (Fuente: propia)

Después de introducir la fórmula en la herramienta, se consideró un parámetro dentro de ella que hace referencia al día. Es crucial que la fórmula esté ubicada dentro de un evento que contemple un contador relacionado con el número de días.

Se llevó a cabo la simulación del parámetro creado, $IAGU_f$, para verificar la correcta implementación de este, utilizando un paciente genérico con un valor inicial de P_2U de

0,0331 $\frac{1}{min}$, coincidiendo con el valor del artículo de referencia (Manrique-Córdoba et al., 2024). La simulación muestra la variación del P_2U a lo largo del ciclo menstrual: un incremento progresivo durante la fase folicular (días 0-13), una disminución alrededor del día 14 durante la ovulación, y una estabilización en un nivel menor durante la fase lútea (días 15 hasta el final del ciclo). Este patrón refleja una menor sensibilidad a la insulina en la fase lútea, subrayando la importancia de considerar el ciclo menstrual en el manejo de condiciones como la diabetes.

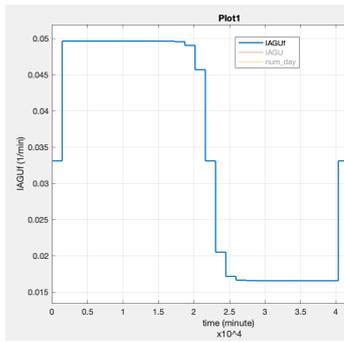


Figura 9: Representación $IAGU_f$, SimBiology (Fuente: propia)

Con todo, se aplicó la variación del parámetro P_2U en distintos pacientes para estudiar la interacción entre las hormonas sexuales (progesterona y estrógenos) y la insulina, con un enfoque especial en la fase lútea del ciclo menstrual, donde los niveles de progesterona aumentan significativamente, causando resistencia a la insulina y una disminución en la sensibilidad a esta hormona. La sensibilidad a la insulina, crucial para el control metabólico, puesto que permite la adecuada absorción y utilización de la glucosa en sangre por los tejidos del cuerpo. Esta puede verse afectada por factores como la composición corporal, niveles hormonales, actividad física y dieta. Además, puede mejorar mediante ejercicio regular y una dieta equilibrada, mientras que el estrés crónico y una dieta alta en carbohidratos refinados y grasas saturadas pueden disminuirla, afectando la salud metabólica.

En la práctica clínica, evaluar la sensibilidad a la insulina es esencial para manejar la salud metabólica de los pacientes. La investigación en este campo busca mejorar la comprensión de sus mecanismos y desarrollar nuevas terapias.

En este estudio, se emplearon datos de 10 pacientes virtuales del simulador (Man et al., 2014), el cual cuenta con la aprobación de la FDA. Estos datos fueron adaptados para representar las características de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Las distribuciones conjuntas obtenidas describen la variabilidad en la sensibilidad a la insulina y la producción endógena de glucosa basal, permitiendo un análisis detallado de la interacción entre los subsistemas de glucosa e insulina. Este enfoque facilita un análisis integral de dicha interacción bajo condiciones simuladas de DM1, diferenciándose de las simulaciones publicadas (Manrique-Córdoba et al., 2024), que se basan en pacientes sanos.

Se simularon los niveles de insulina intersticial y glucosa en sangre durante cuatro días clave del ciclo menstrual de pacientes con DM1: el primer día (punto más alto de P_2U), los días 13 y 15 (puntos más alto y más bajo de la pendiente

de la curva), y el día 28 (punto más bajo de P_2U). Se administró una dosis fija de 1.5 UI de insulina al inicio, siguiendo la metodología propuesta por (Manrique-Córdoba et al., 2020) para la simulación de insulina exógena, y se evitó la ingesta de alimentos durante la simulación. Se observó hipoglucemia marcada en los últimos días del ciclo, con dos pacientes mostrando comportamientos ideales para un análisis detallado.

La simulación presentada en las Figuras 10 y 11, muestra cómo varía la concentración de glucosa en plasma (mg/dL) y de insulina intersticial (pmol/L) a lo largo del tiempo (min), en relación con las fluctuaciones de P_2U durante el primer y último día del ciclo menstrual. El borde de la parte sombreada representa el comportamiento correspondiente al primer día, mientras que la línea continua indica el comportamiento del último día del ciclo menstrual. La comparación inicial entre dos adultos mostró una capacidad de absorción de insulina similar, ajustando la dosis de insulina exógena para lograr comportamientos similares.

■ **Adult004**, $P_2U_0 = 0,0422 \frac{1}{min}$:

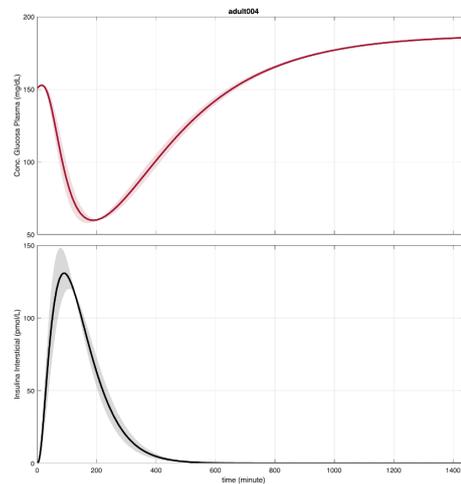


Figura 10: Comportamiento Adult004 durante el ciclo menstrual, con 1.5 UI. (Fuente: propia)

■ **Adult008**, $P_2U_0 = 0,0350 \frac{1}{min}$:

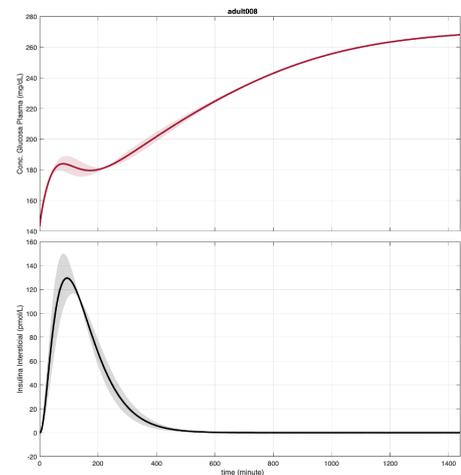


Figura 11: Comportamiento Adult008 durante el ciclo menstrual, con 1.5 UI. (Fuente: propia)

Los resultados muestran como la sensibilidad a la insulina también difiere entre individuos con tasas de absorción similares. Por ejemplo, mientras que el paciente adult004 reduce significativamente la glucosa con la misma dosis, el paciente adult008 tiende hacia la hiperglucemia y necesita una dosis mayor para un mejor control glucémico.

Acto seguido se llevo acabo la simulación aumentando la dosis dosis del adult008, Figuras 12 y 13.

■ **Adult008, 1.5 UI:**

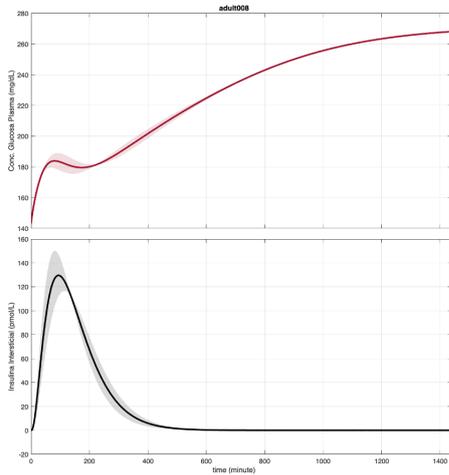


Figura 12: Comportamiento Adult008 durante el ciclo menstrual, con 1.5 UI. (Fuente: propia)

■ **Adult008, 5 UI:**

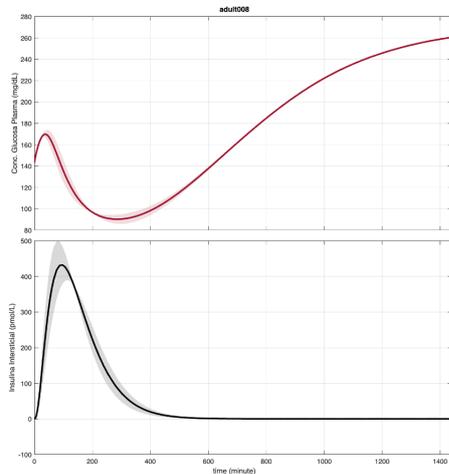


Figura 13: Comportamiento Adult008 durante el ciclo menstrual, con 5 UI. (Fuente: propia)

Con esta modificación, se logró un mejor control glucémico, manteniéndose dentro del rango normativo. Sin embargo,

este ajuste condujo a una tendencia hacia la hipoglucemia en los últimos días del ciclo menstrual, evidenciando la sensibilidad de la respuesta metabólica a las variaciones en la dosis de insulina. Esto subraya la importancia de una monitorización cuidadosa y una adaptación individualizada en el manejo de la diabetes y otras condiciones metabólicas.

4. Conclusiones y trabajos futuros

El estudio resalta la complejidad de los procesos metabólicos en la regulación de la insulina, influenciados por variaciones hormonales del ciclo menstrual, factores genéticos, tejido adiposo, actividad física, dieta y hábitos de vida. La variabilidad en la respuesta a la insulina entre individuos subraya la necesidad de atención médica personalizada, especialmente para mujeres con diabetes cuyas necesidades metabólicas fluctúan a lo largo del ciclo menstrual. Además, urge expandir la investigación mediante la validación con datos reales para corroborar los hallazgos en un entorno clínico, aumentando su precisión y aplicabilidad. Futuras investigaciones deben considerar el impacto de los anticonceptivos en la respuesta metabólica y la dinámica de la insulina en mujeres con DM1, explorando cómo las variaciones hormonales inducidas afectan este grupo de pacientes.

Referencias

Dalla Man, C., Rizza, R. A., Cobelli, C., 2007. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering* 54 (10), 1740–1749.

Man, C. D., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., Cobelli, C., 2014. The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology* 8 (1), 26–34.

Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J., Samper, J., Vicente, Sabater-Navarro, J., 2024. Modeling the influence of the menstrual cycle on the glucose-insulin system in healthy individuals. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial* 21 (1), 81–89.

Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J., Vivas, A., Vicente, J., Sabater-Navarro, J., 2020. Mathematical modeling of food intakes and insulin infusion in a patient with type 1 diabetes in a closed-loop setting. *Iberoamerican Journal of Automatics and Industrial Informatics* 17 (2), 156–168.

MathWorks, 2024a. Software Matlab. Available online: <https://es.mathworks.com/products/matlab.html> (accessed on May 15, 2024).

MathWorks, 2024b. Software SimBiology. Available online: <https://es.mathworks.com/products/simbiology.html> (accessed on May 15, 2024).

Shack, W., Tam, P., Lardner, T., 1971. A mathematical model of the human menstrual cycle. *Biophysical journal* 11 (10), 835–848.

Strotmeyer, E. S., S. A. R. F. J. T. P. B. S. L. . D. J. S., 2003. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. Available online: <https://diabetesjournals.org/care/article/26/4/1016/23652/> (accessed on May 15, 2024).

Zarei, S., M. L. . G. M. A., 2013. Blood glucose levels, insulin concentrations, and insulin resistance in healthy women and women with premenstrual syndrome: a comparative study. *Clinical and experimental reproductive medicine*. Available online: <https://doi.org/10.5653/cerm.2013.40.2.76> (accessed on May 15, 2024).