

Modelado de la influencia del ciclo menstrual en el sistema glucosa-insulina en individuos sanas

Juliana Manrique-Córdoba, Juan David Romero-Ante, José María Vicente, José María Sabater-Navarro*

Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Politécnica Superior de Elche, Universidad Miguel Hernández, Avda Universidad s/n, Elche, España.

To cite this article: Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J., Vicente, J.M., Sabater-Navarro, J.M. 2024. Modelling and validation of the influence of the menstrual cycle on the glucose-insulin system in healthy individuals. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial* 21, 81-86. <https://doi.org/10.4995/riai.2023.18533>

Resumen

Diversos estudios han demostrado que la sensibilidad a la insulina presenta fluctuaciones durante la fase lútea y folicular del ciclo menstrual que pueden generar alteraciones en el comportamiento del nivel de glucosa. Conocer la relación entre las fases del ciclo menstrual y la resistencia a la insulina es un objetivo de salud personalizada, enfocada a la mejora de la calidad de vida. En esta investigación se propone una modificación al modelo matemático desarrollado por Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007) para incluir las diferentes etapas del ciclo menstrual sobre el comportamiento del nivel de glucosa en la sangre, teniendo en cuenta cambios en la sensibilidad a la insulina y el valor basal de glucosa en la sangre. Para comprobar el comportamiento del nivel de glucosa durante el ciclo menstrual descrito en la literatura se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa en una individuo sana regularmente menstruante y se comparó con resultados de simulación in-vitro. Los resultados permiten observar comportamiento descrito en el modelo propuesto al relacionar las diferentes fases del ciclo menstrual y la resistencia a la insulina.

Palabras clave: Diabetes mellitus, modelo matemático, dinámica glucosa-insulina, ciclo menstrual.

Modelling and validation of the influence of the menstrual cycle on the glucose-insulin system in healthy individuals

Abstract

Different studies have shown that insulin sensitivity fluctuates during the luteal and follicular phase of the menstrual cycle and can generate alterations in the behavior of the glucose level. Knowing the correlation between the menstrual cycle phases and the insulin resistance is a main goal looking forward to improving life quality in diabetic patients. In this research proposes a modification to the mathematical model developed by Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007) to include the different stages of the menstrual cycle on the behavior of the blood glucose level, taking into account changes in insulin sensitivity and the baseline blood glucose. To verify the behavior of the glucose level during the menstrual cycle described in the literature, a glucose tolerance test was performed in a healthy regularly menstruating subject and compared with in-vitro simulation results. The results allowed us to observe the behavior described in the proposed model by relating the different phases of the menstrual cycle and insulin resistance.

Keywords: Diabetes mellitus, mathematical model, glucose-insulin dynamics, menstrual cycle.

1. Introducción

El ciclo menstrual es un proceso natural en el sistema reproductivo, que se repite mensualmente desde la menarquia hasta la menopausia, el cual permite la fertilización y el embarazo, comenzando con el primer día de la menstruación y

terminando con el día anterior al inicio del sangrado subsiguiente, la duración promedio del ciclo es de 28 días. Sin embargo, los ciclos saludables varían en duración entre 21 días y 37 días (Schmalenberger, y otros, 2021); las fases del ciclo menstrual se ven influenciadas por alteraciones en las concentraciones de hormonas como el estrógeno y la

*Autor para correspondencia: j.sabater@umh.es

progesterona (Guyton, A. C., & Hall, J. E., 2006). Después de la ovulación, que generalmente ocurre alrededor del día 13 y 15 del ciclo, hay un aumento en los niveles de la hormona progesterona. Los niveles de progesterona son naturalmente más altos durante la segunda mitad del ciclo menstrual, posterior a la ovulación. En los últimos años se ha prestado especial atención a intentar entender y describir el funcionamiento del ciclo menstrual-ovulatorio y los diferentes efectos que este tiene sobre el organismo. (Briden, Shirin, & Prior, 2020) (Skinner, 2018)

Por otra parte, vivir con diabetes requiere una continua autogestión del nivel glucémico, tratando de mantener el mismo dentro de valores normoglucémicos el mayor tiempo posible. Herramientas tecnológicas, como medidores continuos de glucosa, bombas de insulina o sistemas de ayuda para conteo de carbohidratos han producido un gran avance en la autogestión de la diabetes (Zarkogianni, y otros, 2015). Algunos de estas hacen uso de modelos matemáticos de pacientes diabéticos, tanto en las fases de investigación como de desarrollo, asimismo se utilizan como modelos predictivos de los lazos cerrados o “páncreas artificial” (Bakhtiani, Zhao, El Youssef, Castle, & Ward, 2013). Sin embargo, hasta la fecha, pocos son los estudios que incluyen el efecto de los cambios hormonales debidos al ciclo menstrual.

Algunas investigaciones han encontrado una variación entre la tasa de vaciado gástrico, la secreción de insulina y el comportamiento de los niveles de glucosa a lo largo del ciclo menstrual (Pulido, J. M. E., & Salazar, M. A., 1999) (Brennan, I. M., Feltrin, K. L., Nair, N. S., Hausken, T., Little, T. J., Gentilcore, D., ... & Feinle-Bisset, C., 2009) (Yeung, E. H., Zhang, C., Mumford, S. L., Ye, A., Trevisan, M., Chen, L., ... & Schisterman, E. F., 2010). A la vista de estos trabajos se concluye que las variaciones en los niveles de glucosa ocasionadas a lo largo del ciclo menstrual no son triviales, dado que las necesidades del tratamiento insulínico cambian a lo largo del ciclo menstrual en personas con diabetes tipo 1 (T1D) (Brown, S. A., Jiang, B., McElwee-Malloy, M., Wakeman, C., & Breton, M. D., 2015).

Desde la década de los 90 se busca establecer una relación entre los niveles de glucosa y las etapas del ciclo menstrual. En 1992, Widom et al. (Widom, B., Diamond, M. P., & Simonson, D. C., 1992) concluyó que el control deficiente de los niveles de glucosa en pacientes con T1D está relacionado con una disminución en la sensibilidad a la insulina, a raíz de los altos niveles de estrógenos, durante la fase lútea. Barata et al. (Barata, D. S., Adan, L. F., Netto, E. M., & Ramalho, A. C., 2013) evidenciaron mayor probabilidad de sufrir hiperglicemias en la fase lútea que, en la fase folicular, teniendo en cuenta pacientes con T1D.

Existen pocos estudios a gran escala que determinen la influencia del ciclo menstrual sobre el comportamiento glucémico en mujeres sanas. Pulido et al. (Pulido, J. M. E., & Salazar, M. A., 1999) registraron una disminución en la sensibilidad a la insulina en la fase lútea con respecto a la fase folicular. En la búsqueda de una relación entre las hormonas sexuales y las dinámicas glucosa-insulina, Yeung et al. (Yeung, E. H., Zhang, C., Mumford, S. L., Ye, A., Trevisan, M., Chen, L., ... & Schisterman, E. F., 2010) publicó, en 2010, un estudio que asocia la progesterona y el estradiol con el

comportamiento de la resistencia a la insulina en pacientes premenopáusicas.

Bennal y Kerure. (Bennal, A. S., & Kerure, S. B., 2013) registraron que los niveles de glucosa, posterior a una ingesta de alimentos, tienden a incrementarse más en la fase lútea respecto de la fase folicular; reportaron que las alteraciones en los receptores de insulina en las diferentes etapas del ciclo menstrual son una posible explicación. Asimismo, estudios recientes concluyen que este hecho se debe a la disminución en la sensibilidad a la insulina (Barata, D. S., Adan, L. F., Netto, E. M., & Ramalho, A. C., 2013) (Brown, S. A., Jiang, B., McElwee-Malloy, M., Wakeman, C., & Breton, M. D., 2015) (Herranz, L., Saez-de-Ibarra, L., Hillman, N., Gaspar, R., & Pallardo, L. F., 2016).

Por otra parte, el síndrome premenstrual se manifiesta a través de una serie de conductas fisiológicas que suelen ocurrir días previos al inicio del ciclo menstrual (Helmerhorst, F. M., Lopez, L. M., & Kaptein, A. A., 2008). Estudios han demostrado que las mujeres afectadas por este síndrome tienden a aumentar el consumo de dulces y carbohidratos en la fase lútea (Cross, G. B., Marley, J., Miles, H., & Willson, K., 2001), afectando la variación del nivel de glucosa.

Los modelos matemáticos han demostrado ser una herramienta ampliamente usada para entender la dinámica glucosa-insulina en el organismo, así como para estimar la aparición de glucosa en sangre. Los modelos han sido útiles en el desarrollo de dispositivos para el control glucémico en pacientes con T1D y, en la educación diabetológica. Uno de los modelos matemáticos con mayor aceptación en la actualidad es el desarrollado por Dalla Man y su equipo (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014), aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) como sustituto a los ensayos preclínicos para ciertos tratamientos, dispositivos y algoritmos de control en lazo cerrado. El simulador está equipado con 300 pacientes virtuales, 100 adultos, 100 adolescentes y 100 niños; cada sujeto cuenta con un vector que contiene parámetros del modelo específicos para el mismo, generados de manera aleatoria (Visentin, R., Dalla Man, C., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014). Este modelo es la actualización para pacientes T1D del modelo matemático de la dinámica glucosa-insulina para individuos sanos y con diabetes tipo 2 (T2D), publicado en 2007 (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007).

Actualmente, no existe un modelo que caracterice la influencia que tiene el ciclo menstrual sobre las dinámicas glucosa-insulina, limitando los pacientes virtuales existentes a ser de sexo masculino, significando una brecha importante para abordar la problemática del control glucémico en pacientes menstruantes. La escasez de investigación en éste área se ve tan reflejada que en el último año organizaciones como Tidepool (Tidepool Project, 2021) se han puesto a la tarea de recaudar datos de pacientes T1D menstruantes, que les permitan estudiar la relación entre el ciclo menstrual y las dinámicas de la glucosa, pretendiendo obtener una visión más amplia del tema.

En el presente artículo se propone una modificación al modelo matemático publicado por Manrique et al. en 2020 (Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M., 2020), que a su vez

está basado en el modelo matemático de Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014) (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), para incluir el impacto causado por las diferentes etapas del ciclo menstrual, sobre los niveles de glucosa en la sangre, teniendo en cuenta la sensibilidad a la insulina y el valor basal de glucosa. Asimismo, este tipo de modelo resultaría interesante para el desarrollo de nuevas funcionalidades de las bombas de insulina, a fin de poder ajustar las necesidades insulínicas una vez se notifica el inicio del ciclo menstrual, al estilo como ya se hace actualmente con otras condiciones que alteran el comportamiento del controlador de la bomba, como la actividad física o el sueño (Tandem Diabetes Care, 2022).

2. Materiales y métodos

2.1. Modelo matemático

Los modelos matemáticos anteriormente citados no especifican la influencia que pueda tener sobre la simulación de un sujeto virtual el ciclo menstrual en sus diferentes etapas, y la variable sexo de los sujetos virtuales simulados apenas se usa en la definición de alguno de los parámetros estáticos del modelo. Por lo tanto, partiendo de los modelos desarrollados por Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014) (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en (Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M., 2020) que incluyen las ingestas de alimento e infusión de insulina exógena, se realizan modificaciones adicionales para introducir las afectaciones del ciclo menstrual; estos cambios deben proveer una diferencia relevante en el comportamiento de la glicemia en cada etapa del ciclo.

El modelo publicado por Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014) (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007) es un modelo compartimental, compuesto por una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias, que permiten describir el comportamiento de las dinámicas glucosa-insulina, tanto en personas sanas como pacientes con T1D y T2D. Por lo anterior, es necesario identificar las ecuaciones de los compartimentos del cuerpo que pueden generar un desbalance hormonal, y que a su vez aumentan el riesgo de sufrir hiperglucemias.

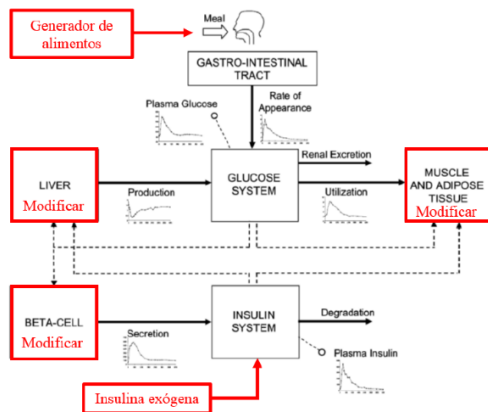


Figura 1: Diagrama de bloques del modelo matemático de Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007) con los aportes realizados en (Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M., 2020).

El modelo divide el organismo en subsistemas que detallan la producción y utilización de glucosa e insulina por parte del hígado, los riñones y el páncreas. La Figura 1 ilustra en color negro el esquema general del modelo original desarrollado por Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), mientras que los recuadros en color rojo muestran las modificaciones a los subsistemas existentes y adiciones de nuevos subsistemas realizadas en (Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M., 2020). Las modificaciones realizadas en la presente investigación se enfocan en el subsistema de los músculos y tejidos adiposos.

2.1.1. Variabilidad de la sensibilidad a la insulina en el ciclo menstrual

De acuerdo con los estudios citados en el estado del arte, los niveles de glucosa se ven afectados de forma diferente en cada etapa del ciclo menstrual, ya que se presentan cambios reflejados principalmente sobre la sensibilidad a la insulina durante la fase lútea.

La sensibilidad a la insulina hace referencia al grado de respuesta de las células a la presencia de insulina en relación con la absorción de glucosa. Dicha variabilidad se pretende incluir en el modelo matemático propuesto, a través de las ecuaciones que describen la utilización insulino-dependiente de glucosa en el cuerpo, es decir, la glucosa consumida a través de la acción de la insulina.

En el modelo original (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), en el subsistema de músculos y tejidos adiposos, se asume que la utilización de glucosa en general está constituida por dos componentes: la primera hace referencia a la utilización insulino-independiente (U_{ii}), que se modela constante y representa la absorción de glucosa por parte del sistema nervioso central, cerebro y eritrocitos (F_{cns}):

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \quad (1)$$

La segunda componente es 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 (R. Roskoski, 2014):

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (2)$$

Donde $G_t(t)$ hace referencia a la glucosa en tejido, $V_m(X(t))$ y $K_m(X(t))$ corresponden a los parámetros V_{max} y K_m de la ecuación general de Michaelis-Menten.

De la ecuación de la utilización insulino-dependiente de glucosa $U_{id}(t)$, los parámetros V_m y K_m están descritos por las siguientes ecuaciones:

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \quad (3)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx} \cdot X(t) \quad (4)$$

Según el comportamiento de la gráfica que describe la ecuación general de Michaelis-Menten, el valor para el cual se

“estabilizaría” $U_{id}(t)$, está dado por $V_m(X(t))$. Si $X(t)$ aumenta, el valor máximo $V_m(X(t))$ se incrementa y, por consiguiente, se eleva el valor de la asíntota. Así pues, teniendo en cuenta que K_m se mantiene constante, crecerá el valor de la pendiente que describe la velocidad de la reacción y, por lo tanto, la velocidad de formación de producto.

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

$$\dot{X}(t) = P_2U \cdot (-X(t) + I(t) - I_b) \quad (5)$$

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.

Si no se administra insulina, y el valor de I_b es nulo para un paciente T1D, $X(t)$ será cero, por lo que modificar el parámetro P_2U no representará cambio alguno en el comportamiento del modelo, dicho parámetro únicamente influye en presencia de insulina. Adicionalmente, de acuerdo con la ecuación que describe $U_{id}(t)$, P_2U será directamente proporcional a la velocidad de formación de producto $U_{id}(t)$; es decir, P_2U y la sensibilidad a la insulina, tienen una relación directa con la utilización de glucosa insulino-dependiente, por lo tanto, es inversamente proporcional al nivel de glucosa en la sangre.

Por lo anterior, se relaciona el parámetro P_2U con el comportamiento de la sensibilidad a la insulina sobre los niveles de glucosa en la sangre y, por consiguiente, resulta necesario establecer la variabilidad que tendrá el parámetro a lo largo del ciclo menstrual; considerando la ovulación como principal evento del ciclo que decreta el cambio de la sensibilidad a la insulina de una etapa con respecto a la otra. Para ello, se supone un ciclo menstrual regular de 28 días, que se divide en dos etapas principales, de acuerdo con el ciclo ovárico, la fase folicular, comprendida entre el día 1 al 13 y, la fase lútea, del día 14 al 28. Sabiendo que P_2U se relaciona con el comportamiento de la sensibilidad a la insulina, sus valores en la fase folicular se incrementarán en comparación con los valores de la fase lútea. Así pues, el valor de P_2U debe ser mayor en los primeros 14 días del ciclo. Para ello, se genera una señal tangente hiperbólica, con valores de 0,5 a -0,5, con paso por cero el día 14 del ciclo; dicha señal se multiplica por el valor original de P_2U del paciente, ahora denominado P_2U_o , por lo que P_2U_o toma el valor original P_2U definido para cada paciente en el modelo original de Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), obteniendo una fracción de hasta el 50% de dicho valor, que posteriormente será restado al P_2U_o .

Así, el comportamiento de P_2U que varía de acuerdo con el día del ciclo estará dado por:

$$P_2U(cDay) = P_2U_o + P_2U_o \cdot \left(\frac{-\tanh(cDay - 14)}{2} \right) \quad (6)$$

Donde $cDay$ es el día del ciclo en el que se encuentra la paciente, genéricamente tomará valores entre 1 y 28.

En la Figura 2 se registra el cambio de los valores de P_2U en función del día del ciclo menstrual, para cada tipo de paciente simulada por el modelo matemático, en esta gráfica se muestra el valor original de P_2U el día 14 del ciclo, que

corresponde a la fecha de ovulación, a partir del cual, los días previos a este se toma un valor con un porcentaje superior al valor base de P_2U , mientras que los días posteriores se toma un valor inferior, ilustrando la variación de la sensibilidad a la insulina la indicada.

Los valores de P_2U para la paciente T1D y sana, tienen los mismos valores, indicando que desde el modelo dichas pacientes su comportamiento está definido bajo los mismos parámetros con la diferencia que la individuo sana secreta insulina, mientras que la paciente T1D no.

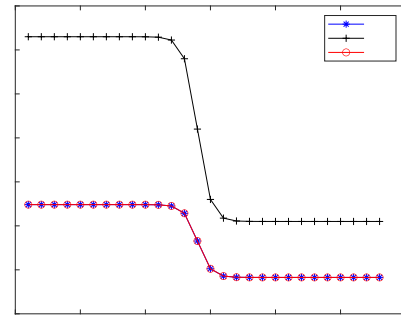


Figura 2: Valor de P_2U durante un ciclo encada tipo de individuo.

2.1.2. Ajuste del estado basal

Teniendo en cuenta que la sensibilidad a la insulina únicamente influye en el nivel de glucosa en presencia de insulina, el valor de glucosa basal no se ve afectado por el día del ciclo en el que se encuentre una paciente T1D; sin embargo, el nivel de glucosa basal es importante al iniciar una simulación, éste influye al momento de establecer el comportamiento previo a una perturbación debida a la infusión de insulina exógena o la ingesta de alimentos, permitiendo establecer diferencias inter e intra pacientes.

El modelo de Dalla Man (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), establece una serie de ecuaciones diferenciales que describen el subsistema del hígado, encargado de la producción endógena de glucosa (EGP) que, de acuerdo con la actividad del organismo, dependerá tanto de las cantidades de glucosa e insulina en la sangre, como de la producción de insulina por parte del páncreas. Tal como se muestra en las siguientes expresiones:

$$EGP(t) = K_{p1} - K_{p2} \cdot G_p(t) - K_{p3} \cdot I_d(t) - K_{p4} \cdot I_{po}(t) \quad (7)$$

$$EGP(0) = EGP_b \quad (8)$$

Donde K_{p1} es la producción base de glucosa en ausencia de insulina y glucosa, K_{p2} es la efectividad en la producción hepática de glucosa, K_{p3} es la influencia de la concentración de insulina en el hígado y K_{p4} es la influencia de la concentración de insulina en la vena porta hepática en el hígado. $G_p(t)$ es la cantidad de glucosa en plasma, $I_d(t)$ es la concentración de insulina retardada y finalmente $I_{po}(t)$ es la concentración de insulina en la vena porta hepática. Por otra parte, EGP_b será la producción endógena de glucosa basal.

La condición basal del organismo se consigue igualando a cero todas las derivadas del modelo, al realizar este

procedimiento, en condiciones normales, sobre las ecuaciones del subsistema de la dinámica de glucosa y el hígado, se encuentra un sistema de 3 ecuaciones con 3 incógnitas:

$$EGP_b + K_{p2} \cdot G_{pb} + K_{p3} \cdot \left(\frac{I_{pb}}{V_I}\right) + K_{p4} \cdot I_{pob} - K_{p1} = 0 \quad (9)$$

$$U_{ii} - EGP_b + K_1 \cdot G_{pb} - K_2 \cdot G_{tb} = 0 \quad (10)$$

$$K_{m0} \cdot EGP_b + G_{tb} \cdot EGP_b - K_{m0} \cdot U_{ii} - (U_{ii} + V_{m0}) \cdot G_{tb} = 0 \quad (11)$$

Donde la glucosa e insulina basal se definen como:

$$G_b = \frac{G_{pb}}{V_G} \quad (12)$$

$$I_b = \frac{I_{pb}}{V_I} \quad (13)$$

De las anteriores ecuaciones K_1 y K_2 corresponden a parámetros de velocidad del subsistema de glucosa, G_{pb} y G_{tb} son la glucosa basal en plasma y tejidos respectivamente, I_{pob} es la insulina basal en la vena porta-hepática, V_G es el volumen de concentración de glucosa y V_I el volumen de concentración de insulina. I_b y G_b representan la concentración de insulina y glucosa en la sangre respectivamente.

Se pretende definir el valor de glucosa basal para un paciente específico, declarando G_b como un valor conocido, se despeja G_{pb} de la ecuación de concentración de glucosa en sangre G_b :

$$G_{pb} = G_p \cdot V_G \quad (14)$$

Una vez conocido el valor de G_{pb} , el sistema inicial de 3 ecuaciones se reduce a un sistema de 2 ecuaciones con 2 incógnitas, que permite calcular el valor de EGP_b y G_{tb} ; de la ecuación restante se obtiene el valor de K_{p1} , que anteriormente se definió como la producción base de glucosa en ausencia de glucosa e insulina.

$$K_{p1} = EGP_b + K_{p2} \cdot G_{pb} + K_{p3} \cdot \left(\frac{I_{pb}}{V_I}\right) + K_{p4} \cdot I_{pob} \quad (15)$$

2.2. Simulaciones de individuos adicionales

Como se mencionó anteriormente, en (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014), Dalla Man et al. publicaron uno de los modelos matemáticos que tiene mayor aceptación hasta la fecha. El modelo simula 300 individuos virtuales variando el valor de cada uno de los parámetros de los subsistemas que lo componen, partiendo de la idea de que cada individuo reacciona diferente ante las mismas condiciones. Con el objetivo de evaluar las ecuaciones propuestas en esta investigación, se introducen las condiciones del ciclo menstrual a 10 de los individuos virtuales del modelo propuesto en (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014), con la particularidad de que sean sujetos sanos (con producción endógena de

insulina). Lo anterior se debe a que, si se realizan experimentos con variación a la sensibilidad en la insulina para cada fase del ciclo en una paciente T1D, el nivel de glucosa se afectaría por una determinada cantidad de insulina administrada y no por las condiciones propias que varían del sistema.

En relación con lo anterior, el subsistema del páncreas actúa como el controlador del modelo de glucosa-insulina en los individuos virtuales de la experimentación. Las ecuaciones del subsistema del páncreas, definidas por Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), para individuos sanos, describen la secreción de insulina ($S(t)$) en función de la cantidad de insulina en la vena porta hepática ($I_{po}(t)$), que a su vez está relacionada con la concentración de glucosa en plasma ($G(t)$), siendo esta última la variable de realimentación de control.

Las ecuaciones y los parámetros modificados se plantean en el modelo propuesto implementado en la herramienta Simulink de Matlab 2020b; de éste se obtienen las simulaciones que permiten comparar el comportamiento de la señal a controlar (nivel de glucosa), en lazo cerrado, durante las diferentes fases del ciclo menstrual.

2.3. Obtención de datos

Se pretende caracterizar el comportamiento de los niveles de glucosa en las diferentes etapas del ciclo, en un medio controlado, en el que se fijan una cierta cantidad de variables del entorno, con el objetivo de ser simuladas en el modelo propuesto y comparadas con la realidad. Para ello, se pretende realizar una prueba de **tolerancia oral a la glucosa** (OGTT detallada en el apartado 2.3.1) durante la fase folicular (días 8 y 9), en los días aproximados de ovulación (día 14) y en la fase lútea (días 21 y 22). Los datos se obtuvieron de una individuo sana regularmente menstruante, puesto que se consideraron los riesgos que puede conllevar realizar este tipo de pruebas en pacientes T1D, teniendo en cuenta que el modelo matemático simula pacientes T1D, T2D y sanos.

Considerando que la fiabilidad de los datos obtenidos es fundamental para la comparación de resultados, se realizan dos pruebas en paralelo. En la primera se utiliza un glucómetro tradicional con mediciones cada 10 minutos, la segunda se realiza tomando datos a través del sensor GlucoMen Day® CGM (Visentin, R., Dalla Man, C., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014).

2.3.1. Protocolo

La prueba se realiza a una mujer sana, regularmente menstruante, de 60 kg, sin patologías que afecten el comportamiento de los niveles de glucosa, no fumadora, sin medicación y sin suplementos hormonales, que presenta mínimo tres ciclos inmediatamente anteriores regulares. Con el fin de estandarizar las condiciones de estudio, se provee comida estándar "pre-cocida" para ser ingerida a las 19.30hrs de la noche anterior a la prueba, posterior a la ingesta la individuo guarda ayuno durante 11 horas previo a la toma de datos.

La prueba inicia a las 7:00hrs, con la ingesta de 22.4gr de carbohidratos de absorción rápida, correspondientes a 200ml de zumo concentrado. Se hace una lectura inicial del nivel de glucosa antes de la ingesta y, posteriormente, se registra el comportamiento glucémico durante 120 minutos.

3. Resultados

3.1. Simulaciones

En la presente sección se exponen los resultados obtenidos de las simulaciones de los sujetos virtuales modelados, las condiciones del entorno que se definen para cada experimentación se determinan de acuerdo con el protocolo de toma de datos explicado en el apartado 2.3.1., que incluye la ingesta de 22.4 gramos de carbohidratos de rápida absorción por parte de una individuo de 60 kg. La glucosa basal para las simulaciones se establece en 82 mg/dl.

3.1.1. Modelo original

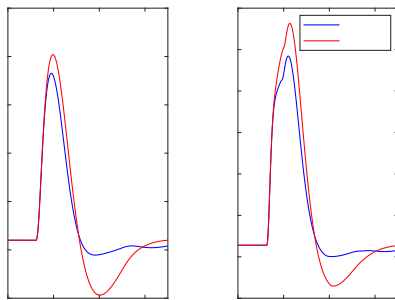


Figura 3: Simulación individuo sana en modelo original.

Inicialmente, se realizan dos simulaciones correspondientes al modelo original publicado en (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007), en condiciones del ciclo menstrual en la fase folicular y la fase lútea; el resultado se muestra en la Figura 3, donde se aprecia el cambio en la dinámica de la glucosa al variar el día del ciclo en el que se encuentra la individuo, reflejando la diferencia del comportamiento de la glucosa en el cuerpo ante una perturbación, considerando el cambio de la sensibilidad a la insulina en función de la fase del ciclo en la que se modela.

En la Figura 3 también se aprecian los resultados de concentración de insulina en la sangre en simulación para cada fase del ciclo menstrual. En la fase lútea se obtiene mayor presencia de insulina, que coincide con una menor

sensibilidad, es decir, se requiere mayor secreción de insulina para controlar los niveles de glucosa elevados. Asimismo, los niveles de insulina caen posterior a la ingesta de alimentos, lo que indica que variar la sensibilidad conlleva a un sistema más difícil de controlar, con una dinámica que varía más rápido.

3.1.2. Experimentación con datos de sujetos virtuales

Para evaluar la propuesta desarrollada en esta investigación se utilizaron los datos de diez sujetos diferentes del simulador aprobado por la FDA (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014). En cada escenario de simulación se incorporaron las condiciones del ciclo menstrual caracterizando una individuo sana con producción endógena de insulina; se extiende el periodo de simulación a más de 500 minutos ya que se pretende ver la totalidad de la dinámica de la glucosa en el tiempo y visualizar el tiempo que tarda en alcanzar de nuevo el equilibrio. En la Figura 4, se presentan los resultados obtenidos y, en la Tabla 1 se condensan los valores de concentración de glucosa máximos y mínimos (mg/dl) obtenidos en cada fase de la simulación, así como el tiempo en el que se alcanzan dichos valores.

De los resultados obtenidos se puede visualizar que la velocidad del incremento de los niveles de glucosa es constante en ambas fases para todos los individuos, esto debido a la resistencia a la insulina en la fase lútea, ya que se tarda más en llegar al pico máximo; este efecto se puede apreciar en la individuo 4, donde existen 8 minutos y 6 mg/dl de diferencia entre el pico máximo de la fase folicular y la fase lútea.

Por otra parte, es posible apreciar que en la mayoría de las individuos se exhibe en la fase lútea una tendencia a hipoglucemia posterior a la ingesta de alimentos, siendo la más significativa la presentada en la individuo 7, donde existe una diferencia de 14,45 mg/dl, y el valor mínimo en la fase lútea es crítico (57,47 mg/dl).

3.2. Datos reales individuo sana

La Figura 5 ilustra los resultados obtenidos de las pruebas realizadas en la fase folicular (día 9 del ciclo) y fase lútea (día 21 del ciclo), haciendo uso del sensor GlucoMen Day® CGM (A.MENARINI Diagnostics, 2021). En este caso, la ingesta de carbohidratos se realiza en $t = 0$ min.

Tabla 1: Datos de concentración de glucosa en cada fase para 10 individuos virtuales simulados.

Individua	Máxima					Mínima				
	Folicular (mg/dl)	Tiempo (min)	Lútea (mg/dl)	Tiempo (min)	Diferencia (mg/dl)	Folicular (mg/dl)	Tiempo (min)	Lútea (mg/dl)	Tiempo (min)	Diferencia (mg/dl)
1	118,13	178	121,27	184	3,14	72,74	445	66,27	434	6,47
2	112,68	202	116,95	208	4,27	77,94	416	71,62	418	6,32
3	118,96	174	122,96	179	3,99	74,29	293	70,45	297	3,84
4	111,99	164	118,04	172	6,05	69,80	260	59,48	283	10,32
5	120,74	200	123,62	204	2,88	71,53	462	67,59	455	3,94
6	113,05	181	117,54	190	4,49	76,67	360	66,23	382	10,44
7	105,67	159	111,53	169	5,86	71,92	254	57,47	291	14,45
8	111,91	177	114,49	182	2,58	72,80	533	66,64	362	6,16
9	120,50	194	122,05	197	1,55	68,49	562	66,24	551	2,25
10	123,30	182	126,95	188	3,65	75,36	459	70,96	443	4,40

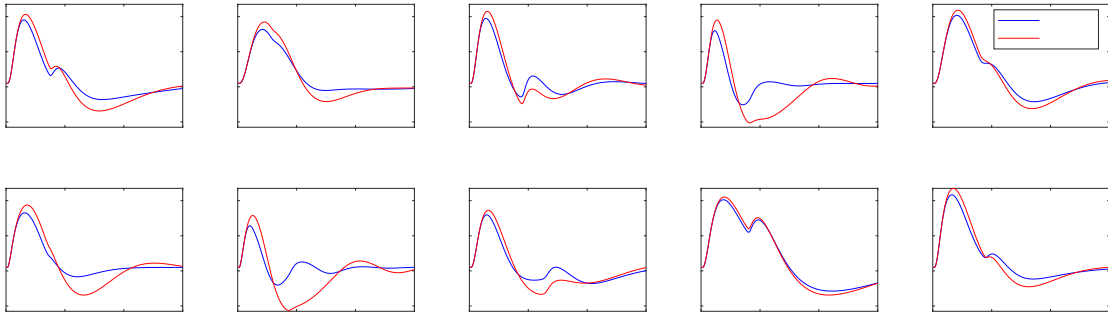


Figura 4: Simulaciones 10 individuos sanas virtuales.

En las gráficas se observa que no se registra una diferencia relevante en el pico máximo alcanzado por los niveles de glucosa, siendo 124 mg/dl para la fase folicular y 122 mg/dl para la fase lútea. Por otra parte, se aprecia un contraste significativo entre el pico mínimo y, a raíz de ello, la diferencia de los valores máximo y mínimo; la fase folicular registra un pico mínimo de 80 mg/dl y una diferencia de 44 mg/dl entre su valor máximo y mínimo, mientras que la fase lútea presenta un valor mínimo de 66 mg/dl y 56 mg/dl de diferencia entre el pico máximo y mínimo.

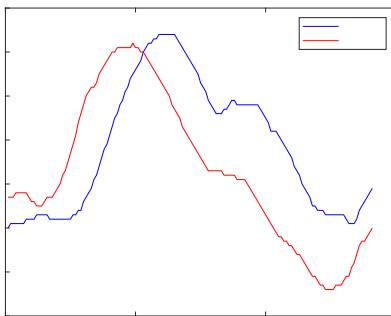


Figura 5: Comparativa de datos obtenidos a partir de sensor GlucoMen Day® CGM.

Asimismo, la Figura 6 permite comparar los resultados obtenidos con un glucómetro tradicional. En la fase folicular (día 8 del ciclo) se presenta un pico máximo de 139 mg/dl, un nivel mínimo de 70 mg/dl y una diferencia de los anteriores de 69 mg/dl; en la fase lútea (día 22 del ciclo) se obtuvo un pico máximo de 129 mg/dl, un pico mínimo de 66 mg/dl y una diferencia entre estos de 63 mg/dl.

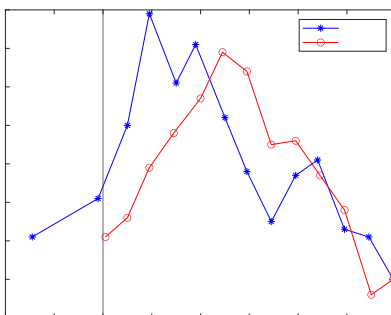


Figura 6: Comparativa de datos obtenidos a partir de glucómetro.

A partir de los datos obtenidos, tanto por medición a través de CGM y glucómetro, se puede observar que no existe alguna relación en la velocidad de reacción entre las dos pruebas, esto puede deberse a una posible influencia de la tasa de absorción gástrica o la posibilidad de que existan errores al momento de iniciar la prueba. Los medidores CGM miden la glucosa en el tejido intersticial, lo que conlleva un retardo en la lectura con respecto al valor real de glucosa en la sangre, esto incurre en una dificultad adicional durante el procedimiento de la prueba.

4. Discusión

Frecuentemente, cuando se habla de la disminución en la sensibilidad a la insulina se busca la relación directa con el aumento de los niveles de glucosa en la sangre, sin embargo, en las simulaciones obtenidas, tanto para el modelo original como para las individuos adicionales, Figura 4, cuando se varía la sensibilidad a la insulina en función del ciclo menstrual, en la fase lútea no solo se aprecia el incremento del valor de glucosa posterior a una perturbación, sino que se resalta el efecto siguiente, la caída de los niveles de glucosa por debajo del nivel que tomarían si la sensibilidad a la insulina del paciente fuera mayor (fase folicular), por lo cual, la fase lútea convierte al sistema en subamortiguado, es decir, la variación en la sensibilidad a la insulina, ocasiona una variabilidad glucémica más difícil de controlar, coincidiendo con Widom (Widom, B., Diamond, M. P., & Simonson, D. C., 1992) que, como se mencionó anteriormente, señala que el control deficiente de los niveles de glucosa en pacientes con T1D está relacionado con la variación de la sensibilidad a la insulina.

Dada la correlación de la sensibilidad a la insulina con el incremento de los niveles de glucosa ante una ingesta, se puede analizar, en la Figura 4, que el comportamiento del sistema varía mucho en relación con cada individuo simulada, si bien en todos se registra un pico mayor en la fase lútea, acorde con los resultados de estudios previos sobre pacientes reales (Brennan, I. M., Feltrin, K. L., Nair, N. S., Hausken, T., Little, T. J., Gentilcore, D., ... & Feinle-Bisset, C., 2009), los cuales resaltan que los niveles de glucosa tienden a incrementarse más en la fase lútea respecto de la fase folicular, en ninguno de los casos la diferencia entre el pico máximo obtenido entre fases supera los 15 mg/dl, así como la diferencia es apenas apreciable en las individuos 5, 8 y 9. Por otra parte, si se compara la relación entre los valores máximos y mínimos obtenidos en cada fase, generalmente se alcanza una diferencia entre los valores mínimos de mayor magnitud que la diferencia

entre máximos, reflejado especialmente en las individuos 4, 6 y 7; lo anterior evidencia en simulación la mayor posibilidad de sufrir hiperglicemias en la fase lútea, como fue señalado por Barata et al. (Barata, D. S., Adan, L. F., Netto, E. M., & Ramalho, A. C., 2013).

En las dos tomas de datos obtenidas de la individuo sana, se aprecia que, tanto para la lectura por CGM como por glucómetro, cuando caen los niveles de glucosa, posterior a la perturbación por la ingesta de carbohidratos, se presenta un pico mínimo en la fase lútea, alcanzando valores inferiores a 70 mg/dl, caso contrario a lo ocurrido en la fase folicular, lo cual se corresponde con los resultados reflejados en estudios previos (Pulido, J. M. E., & Salazar, M. A., 1999) (Yeung, E. H., Zhang, C., Mumford, S. L., Ye, A., Trevisan, M., Chen, L., ... & Schisterman, E. F., 2010).

En cuanto al valor máximo de los niveles de glucosa que se miden en las Figuras 5 y 6, posterior a la ingesta de carbohidratos, no se ha establecido una relación directa entre el valor máximo obtenido y la fase del ciclo menstrual como ha sido señalado en estudios previos (Brown, S. A., Jiang, B., McElwee-Malloy, M., Wakeman, C., & Breton, M. D., 2015) (Bennal, A. S., & Kerure, S. B., 2013) (Barata, D. S., Adan, L. F., Netto, E. M., & Ramalho, A. C., 2013); lo anterior puede explicarse porque el estudio se ha realizado sobre una individuo sana normalmente menstruante, la cual produce insulina endógena y, por consiguiente, regula normalmente sus propios niveles de glucosa, este comportamiento característico no refleja picos máximos significativos o bien la diferencia entre estos tienen una dinámica muy rápida, que no puede ser rastreada por los dispositivos de lectura de los niveles de glucosa empleados para la prueba.

En los datos reales obtenidos de la fase folicular, se reflejan algunos incrementos en los niveles de glucosa hacia el final de la dinámica de la perturbación, lo cual en la literatura (Brennan, I. M., Feltrin, K. L., Nair, N. S., Hausken, T., Little, T. J., Gentilcore, D., ... & Feinle-Bisset, C., 2009) se explica como el mayor estado de sensibilidad a la insulina en la fase folicular, que lleva a los niveles de glucosa a estabilizarse más rápidamente con respecto a la fase lútea. En este caso, podría suponerse que dichos incrementos reflejados en los datos obtenidos son la reacción del cuerpo para mantener los niveles de glucosa en el nivel basal, ya que no hay resistencia a la insulina, por lo tanto, no se presenta una acción tardía a la misma y el nivel glucémico se estabiliza rápidamente. Como el modelo matemático original no se ve afectado por factores más allá de la perturbación del consumo de carbohidratos, únicamente se obtiene una respuesta de glucosa en sangre que refleja la ingesta, estabilizándose sin mayores complicaciones, sin embargo, se aprecia una dinámica similar a la mencionada en la simulación de la individuo 1, Figura 4, así como en las individuos 3, 8 y 10, donde en la fase folicular se presenta un incremento en los niveles de glucosa, previo a la estabilización de la señal de control, relacionando así dicho comportamiento con los parámetros internos del sistema a controlar, en otras palabras, las características propias de cada individuo.

Con respecto a la velocidad de reacción ante la perturbación, no existe diferencia significativa en los resultados obtenidos en simulación, no obstante, la prueba de tolerancia a la glucosa a la individuo sana muestra velocidades de reacción diferentes en cada una de las pruebas, esto puede

deberse a retrasos en la lectura o que el sistema está afectado por un factor externo que no ha sido considerado, como el ejercicio físico realizado el día/s anteriores a la realización de la prueba de OGTT.

Se debe considerar que, para evaluar los resultados obtenidos por los diferentes métodos de adquisición, los dispositivos de CGM cuentan con un retraso de lectura porque obtienen la lectura del valor de glucosa en el fluido intersticial, a diferencia del glucómetro tradicional que lee el nivel de glucosa directamente de la sangre. Asimismo, a diferencia de los datos obtenidos en simulación, la toma de datos reales se extiende por un periodo máximo de hasta 140 minutos debido a que se establece que la individuo debe estar en estado de ayuno y reposo, a raíz de esto es posible que no se visualice la totalidad de la dinámica de la glucosa, dificultando observar cuando se vuelve al equilibrio.

Generalmente, el modelado matemático de pacientes T1D parte de modelos de sujetos sanos (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014), los parámetros utilizados en el modelo presentado en este artículo toman los mismos valores para pacientes T1D y sanos, de acuerdo con (Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014) y (Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M., 2020), debido a que el comportamiento de las dinámicas glucosa-insulina en un sujeto sano y un paciente T1D son similares con la diferencia sustancial de la ausencia de producción de insulina en pacientes T1D; con esta idea, se plantea la hipótesis de que el comportamiento general de la dinámica de la glucosa durante el ciclo menstrual puede ser estudiada en individuos sanas normalmente menstruantes, de donde obtengan conclusiones que puedan ser modeladas y comparadas con el comportamiento que perciben las pacientes T1D durante la gestión de su tratamiento insulínico a lo largo del ciclo menstrual.

Se puede considerar una paciente T1D menstruante como un sistema en lazo cerrado, debe regular sus propios niveles de glucosa a través de la autogestión de insulina exógena, siendo la propia paciente quien cierra el ciclo de control glucémico, dado que conoce la información correspondiente a las perturbaciones que van a afectar al sistema (consumo de alimentos) puede tomar las acciones de control para contrarrestar los efectos sobre los niveles de glucosa, sin embargo, no se conocen las diferencias en el estado del sistema a lo largo del ciclo menstrual, por lo tanto, es posible que si se desea realizar una prueba bajo condiciones controladas para evaluar la reacción del cuerpo a una perturbación determinada, como la desarrollada en esta investigación, se afecten variables del entorno que no hayan sido tenidas en cuenta, así como acciones de control erróneas que se tomen debido a la falta de conocimiento sobre el sistema, conllevando a resultados poco concluyentes. Teóricamente, una forma de conocer el comportamiento del sistema de manera acertada sería la caracterización en lazo abierto, lo cual no es posible realizar si cuando se considera un sistema compuesto por un paciente T1D.

5. Conclusiones

Como todos los modelos matemáticos, el propuesto en el presente artículo, presenta una visión aproximada y general

sobre el comportamiento de un fenómeno específico, que puede ser afectado por diferentes parámetros externos que no se hayan tenido en cuenta hasta la fecha, siendo un primer acercamiento para entender y explicar de una manera más detallada el comportamiento del cuerpo humano y, en particular, la influencia del ciclo menstrual sobre los niveles de glucosa en la sangre, considerando una serie de ecuaciones diferenciales relacionadas entre sí.

De los datos reales obtenidos de la prueba de tolerancia a la glucosa realizada sobre una individuo sana, se pudo establecer una relación en el comportamiento de los picos mínimos de la fase lútea con respecto a la fase folicular, que se explica a raíz de las investigaciones citadas en la introducción. Dicha relación se pudo ver reflejada en la propuesta de modificación al modelo matemático, acercándose al comportamiento general de las dinámicas de la glucosa durante del ciclo menstrual en una mujer sana normalmente menstruante, a partir de la modificación del parámetro relacionado a la sensibilidad a la insulina P_2U , por una variable que depende del día del ciclo menstrual $P_2U(cDay)$.

Si bien la adquisición de datos se pretende hacer bajo un entorno controlado y con la menor cantidad de variables externas posibles, se debe considerar que la glucosa se puede afectar por diversos factores, así como la variación o el comportamiento de esta a lo largo del ciclo menstrual, que es una característica propia de cada individuo.

Al observar el comportamiento subamortiguado que presentan las gráficas en la fase lútea, considerando que la evaluación se ha realizado sobre individuos con producción endógena de insulina, se puede afirmar que el mismo comportamiento se puede presentar sobre un paciente T1D, ocasionando que al controlar los niveles de glucosa ante una perturbación se puedan generar hipoglicemias inesperadas; dado que la paciente desconoce el estado del sistema y debe realizar una acción de control, aumenta significativamente la dificultad de toma de decisiones, lo que justifica el estudio del comportamiento de la influencia del ciclo menstrual sobre las dinámicas de la glucosa y la insulina.

Esta investigación realiza la importancia de abordar un tema relativo a una extensa parte de la población con patologías que afectan la regulación de la glucosa en sangre, este estudio preliminar expone un acercamiento a predecir el cambio en la dinámica de la glucosa-insulina de acuerdo con la fase del ciclo menstrual en la que se encuentra el paciente, de lo cual existe una brecha en la literatura, si bien los trabajos presentados por Dalla Man et al. (Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007) (Dalla Man, y otros, 2014) describen una cantidad considerable de pacientes virtuales, tanto T1D, T2D como sanos, no se expone la diferencia que puede haber tanto inter como intra paciente durante las diferentes etapas del ciclo menstrual-ovulatorio. Por ello, se propone como trabajos futuros trabajar en un procedimiento experimental que permita validar tramos concretos de la simulación, de forma que con datos reales se pueda validar las simulaciones de pacientes y disponer de una herramienta para evaluar el comportamiento de la dinámica con la menor cantidad de factores externos posibles y el seguimiento de su respuesta a la terapia insulínica a lo largo del ciclo menstrual.

Referencias

- A. MENARINI Diagnostics., 2021. Obtenido de GlucoMen Day: <https://glucomenday.es/>.
- Bakhtiani, P. A., Zhao, L. M., El Youssef, J., Castle, J. R., & Ward, W. K. (2013). A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(12), 1065-1070.
- Barata, D. S., Adan, L. F., Netto, E. M., & Ramalho, A. C., 2013. The effect of the menstrual cycle on glucose control in women with type 1 diabetes evaluated using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes care*, e70-e70.
- Bennal, A. S., & Kerure, S. B., 2013. Glucose handling during menstrual cycle. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 284-287.
- Brennan, I. M., Feltrin, K. L., Nair, N. S., Hausken, T., Little, T. J., Gentilcore, D., ... & Feinle-Bisset, C., 2009. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, G602-G610.
- Briden, L., Shirin, S., & Prior, J. C. (2020). The central role of ovulatory disturbances in the etiology of androgenic polycystic ovary syndrome (PCOS)—Evidence for treatment with cyclic progesterone. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 32, 71-82.
- Brown, S. A., Jiang, B., McElwee-Malloy, M., Wakeman, C., & Breton, M. D., 2015. Fluctuations of Hyperglycemia and Insulin Sensitivity Are Linked to Menstrual Cycle Phases in Women with T1D. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1192-1199.
- Cross, G. B., Marley, J., Miles, H., & Willson, K., 2001. Changes in nutrient intake during the menstrual cycle of overweight women with premenstrual syndrome. *British Journal of Nutrition*, 475-482.
- Dalla Man, C., 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*, 26-34.
- Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C., 2007. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 1740-1749.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E., 2006. *Textbook of Medical physiology* 11th Edition. Philadelphia: Elsevier.
- Helmerhorst, F. M., Lopez, L. M., & Kaptein, A. A., 2008. Premenstrual syndrome. *The Lancet*, 446.
- Herranz, L., Saez-de-Ibarra, L., Hillman, N., Gaspar, R., & Pallardo, L. F., 2016. Glycemic changes during menstrual cycles in women with type 1 diabetes. *Medicina Clínica (English Edition)*, 287-291.
- Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M., 2020. Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, 156-168.
- Pulido, J. M. E., & Salazar, M. A., 1999. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Archives of medical research*, 19-22.
- R. Roskoski., 2014. Michaelis-Menten Kinetics. Reference Module in Biomedical Research, Horse Shoe, Elsevier Inc.
- Schmalenberger, K. M., Tauseef, H. A., Barone, J. C., Owens, S. A., Lieberman, L., Jarczok, M. N., . . . Eisenlohr-Moul, T. A. (2021). How to study the menstrual cycle: Practical tools and recommendations. *Psychoneuroendocrinology*, 123, 104895.
- Skinner, M. K. (2018). *Encyclopedia of reproduction*. Academic Press.
- Tandem Diabetes Care., 2022. Obtenido de Bomba de insulina t:slim X2: <https://www.tandemdiabetes.com/>.
- Tidepool Project., 2021. Obtenido de Tidepool: <https://www.tidepool.org/>.
- Visentin, R., Dalla Man, C., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014. The university of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator matches the glucose traces of a clinical trial. *Diabetes technology & therapeutics*, 428-434.
- Widom, B., Diamond, M. P., & Simonson, D. C., 1992. Alterations in glucose metabolism during menstrual cycle in women with IDDM. *Diabetes Care*, 213-220.
- Yeung, E. H., Zhang, C., Mumford, S. L., Ye, A., Trevisan, M., Chen, L., ... & Schisterman, E. F., 2010. Longitudinal study of insulin resistance and sex hormones over the menstrual cycle: the BioCycle Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 5435-5442.
- Zarkogianni, K., Litsa, E., Mitsis, K., Wu, P.-Y., Kaddi, C. D., Cheng, C.-W., . . . Nikita, K. S., 2015. A review of emerging technologies for the management of diabetes mellitus. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(12), 2735-27