

УДК 616.37-002.2-06:616.379-008.64-08-039.57

DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.13.1.2024.316>

СТАН АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНОГО ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

БАБІНЕЦЬ Л. С., РЕДЬКВА О. В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Для кореспонденції: Редьква Олена Василівна аспірант, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Горбачевського, вулиця Б.Бойчукова 5а/65, м. Тернопіль, 46023, Україна, e-mail: redkva@tdmu.edu.ua, телефон+380971486851

THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM STATE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS DEPENDING ON THE CONCOMITANT CHRONIC PANCREATITIS PRESENCE

For correspondence: Redkva Olena Vasylyivna PhD Student, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, B.Boichukiv 5a/65 street, Ternopil, 46023, Ukraine, e-mail: redkva@tdmu.edu.ua, phone +380971486851

Резюме. Досі до кінця не встановлено місце функціональних порушень автономної нервової системи (АНС) у пацієнтів з поєднаним порушенням зовнішньої і внутрішньої секреції підшлункової залози (ПЗ). **Метою** дослідження є визначення параметрів АНС за цукрового діабету 2 типу (ЦД2) залежно від наявності супутнього хронічного панкреатиту (ХП). **Матеріали і методи:** у дослідження включили 37 пацієнтів з ЦД2 без ХП і 87 пацієнтів з ЦД2 із супутнім ХП. Контрольну групу склали 23 здорові особи. Стан АНС оцінили за результатами визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою діагностичного електрокардіографічного комплексу CARDIO (Україна). Серед визначених параметрів ВСР детально проаналізували такі: standard deviation of NN, (SDNN) – стандартне відхилення величин нормалізованих інтервалів R-R; percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms (pNN50) – відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс; total power (TP) – загальна потужність спектру; LF/HF ratio (LF/HF) – співвідношення величини діапазону низьких частот LF (low frequency band) та величини діапазону високих частот HF (high frequency band). Критерії включення у дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статей віком понад 18 років, верифікований діагноз ЦД2 у стадії компенсації чи субкомпенсації легкого або середнього ступеня тяжкості з нормальним або підвищеним вмістом у крові С-пептиду, яким для компенсації цукрового діабету достатньо прийому метформіну в індивідуально підібраній дозі, можливість хворого виконувати всі інструкції згідно з дизайном дослідження. **Результати дослідження.** У пацієнтів з ЦД2 констатовано достовірно нижчий (на 14,47%), порівняно з контрольною групою, показник SDNN ($p < 0,05$), що довело наявність активації симпатичних впливів АНС. Нижче на 21,14% у цих самих пацієнтів значення TP ($p < 0,00001$), порівняно з контрольною групою, вказує на зниження загальної ВСР. Встановлення у таких пацієнтів нижчого на 40,02% рівня pNN50 ($p < 0,01$) і вищого на 41,72% – коефіцієнта LF/HF ($p < 0,00001$), довело наявність зниження парасимпатичного впливу, що призводить до посилення відносної симпатикотонії. Наявність у пацієнтів з ЦД2 супутнього ХП супроводжувалось достовірно нижчим значенням TP на 10,34% ($p < 0,00001$) і вищим на 11,21% – коефіцієнта LF/HF ($p < 0,00001$) порівняно з такими у групі ЦД2 без ХП. Це довело поглиблення функціонального порушення АНС у таких пацієнтів у бік симпатикотонії. Відсутність статистично достовірної різниці показників pNN50 у пацієнтів групи ЦД2 та ЦД2+ХП вказують на статистично зів'язаний рівень пригнічення парасимпатичних впливів АНС як у пацієнтів групи ЦД2, так і групи ЦД2+ХП. **Висновок.** Визначення ВСР є доступним та неінвазивним методом оцінки діяльності АНС. Його застосування у пацієнтів з ЦД2 дасть змогу вчасно виявити та ефективно скоригувати порушення АНС на первинному рівні медичної допомоги. Це дасть можливість попередити подальше прогресування ускладнень і покращити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічний панкреатит, автономна нервова система, коморбідність, підшлункова залоза.

Abstract. The meaning of functional autonomic nervous system (ANS) disorders in patients with a combined disorder of pancreas external and internal secretion has not yet been fully established. This study purpose was to determine the parameters of ANS in type 2 diabetes mellitus (T2DM) depending on the concomitant chronic pancreatitis (CP) presence. **Materials and methods:** 37 patients with T2DM without CP and 87 patients with T2DM with concomitant CP were included in the study. The control group consisted of 23 healthy people. The ANS state was assessed based on

the heart rate variability (HRV) results using the CARDIO (Ukraine) diagnostic electrocardiographic complex. Among the determined HRV parameters, the following were analyzed in detail: standard deviation of normal-to-normal (NN) intervals (SDNN); total spectral power (TP); proportion of successive NN intervals greater than 50 ms (pNN50%); the ratio of LF power to HF power (LF/HF ratio). Inclusion criteria of the study: male and female patients over 18 years old, verified T2DM diagnosis in the compensation or subcompensation stage of mild or moderate severity with normal or increased C-peptide content in the blood, for diabetes compensation it is enough taking metformin in an individually selected dose, the patient ability to follow all instructions according to the study design. **Results.** The SDNN index was found significantly lower (by 14.47%) in T2DM patients, compared to the control group ($p < 0.05$), which proved the presence of sympathetic ANS influences activation. A lower total power value by 21.14% in the same patients ($p < 0.00001$), compared to the control group, indicates a decrease in total HRV. A 40.02% lower pNN50 level ($p < 0.01$) and a 41.72% higher LF/HF ratio ($p < 0.00001$) prove the parasympathetic influence decrease presence, which amplify the comparative sympathicotonia in such cases. The concomitant CP presence in patients with T2DM was accompanied by a significantly lower TP value by 10.34% ($p < 0.00001$), and a higher LF/HF ratio by 11.21% ($p < 0.00001$) compared to those in the group T2DM without CP. This proved the ANS dysfunction deepening in such patients towards sympathicotonia. The pNN50 indicators statistically significant difference absence in T2DM and T2DM+CP patients indicates a statistically comparable suppression level of parasympathetic effects of the ANS in both T2DM and T2DM+CP patients. **Conclusion.** HRV determination is an accessible and non-invasive ANS activity assessing method. Its use in T2DM patients will allow ANS disorders early detection and effective correction at the primary level of medical care.

Key words: type 2 diabetes, chronic pancreatitis, autonomic nervous system, comorbidity, pancreas.

Вступ

Останнім часом увагу науковців і клініцистів привертає проблема взаємозалежності екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕкНПЗ) та її ендокринної недостатності, а також вивчення етіологічних і патогенетичних чинників поєданого порушення функції ПЗ [1–8]. Важливим є питання: що первинне в цій взаємозалежності: хронічний панкреатит (ХП) чи цукровий діабет (ЦД)? Введено термін ЦД 3с типу, який, за даними науковців, у 75–80% пацієнтів виникає на тлі ХП [9] і потребує інсулінотерапії. Однак у терапевтичній практиці найбільш частим типом є пацієнт з ЦД 2 типу (ЦД2) у поєднанні з ХП та іншими коморбідними станами, які групуються у повний або неповний метаболічний синдром [10]. Як встановлено дослідниками, ЦД2 часто супроводжується ЕкНПЗ, яка має вторинний характер [4; 11], але з часом зміни ПЗ у таких пацієнтів можуть трансформуватися у ХП. Серед факторів виникнення за ЦД2 ЕкНПЗ називають дисфункцію АНС [12]. Є дослідження, де вивчалися взаємозв'язки розвитку ЦД2 і дисфункції АНС [13]. Загальновідомо, що висока варіабельність серцевого ритму (ВСР) є показником адекватної діяльності парасимпатичного відділу АНС, а її зниження, на думку деяких дослідників, є наслідком активації симпатичної нервової системи як реакції на подразник чи стрес організму загалом [14]. В іншому дослідженні автори встановили нижчу ВСР та барорефлективну чутливість у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів з ЕкНПЗ стосовно таких безфункціональних порушень ПЗ [12]. Дослідники не виключають, що вегетативна дисфункція може бути однією з причин ЕкНПЗ, що важливо враховувати під час планування комплексного лікування. У 2018 році було опубліковано систематичний мета-аналіз 25 досліджень типу «випадок-контроль» за участю 2 932 пацієнтів: 1 356 із ЦД2 та 1 576 здорових пацієнтів контрольної групи [15], однак невелика кількість учасників не дала змоги дійти однозначних висновків, що мотивує на подальші дослідження. З огляду на велику кількість захворювань, за яких доцільно враховувати стан ВСР, а також підвищений ризик раптової серцевої смерті при них [16], на запит практики було розроблено чималу кількість апаратів для персонального визначення ВСР [17]. Дослідження функції АНС у пацієн-

тів можна робити за допомогою надкороткотривалих (менше 5 хвилин), короткотривалих (5 хвилин) та добових (24 години) записів кардіоінтервалографії, але, на думку науковців [18], записи різної тривалості не можуть бути взаємозамінними. Довгий час не було чітких норм інтерпретації результатів дослідження ВСР. Пізніше з'явилися стандарти визначення, інтерпретації та клінічного застосування визначення ВСР [19]. У 2010 році було опубліковано кількісний системний метааналіз нормальних значень ВСР у здорових дорослих за короткотривалою реєстрації кардіоінтервалографії [20]. У 2017 році дослідниками проаналізовано результати різних короткотривалих і добових вимірювань ВСР [13]. Враховуючи значне поширення ЦД2 типу у світі, науковці провели дослідження стану АНС у таких пацієнтів із застосуванням добового моніторингу ВСР [1; 4; 18; 25]. Для первинної ланки доцільніше використання надкороткотривалих і короткотривалих записів для скринінгу порушень діяльності АНС і вирішення подальшої діагностичної та лікувальної тактики. Таких досліджень зовсім небагато: щодо пацієнтів з ЦД [2; 3; 18], щодо таких з гастроентерологічною патологією – [20; 26; 27], зокрема у роботах [20; 26] – саме з ХП. Досліджень з поєднаним перебігом даних захворювань не виявлено. Це мотивувало авторів до проведення цього дослідження стосовно пацієнтів з коморбідним перебігом ЦД2 і ХП.

Мета

Дослідити параметри автономної нервової системи за цукрового діабету 2 типу залежно від наявності чи відсутності супутнього хронічного панкреатиту.

Матеріали і методи

У дослідження включили 37 пацієнтів з ЦД2 без ХП середнім віком ($58,52 \pm 0,96$) років і 87 пацієнтів з ЦД2 із супутнім ХП середнім віком ($60,05 \pm 1,3$) років. Контрольну групу склали 23 особи середнім віком ($56,39 \pm 1,34$) років без жодних скарг на стан здоров'я і змін за об'єктивного та лабораторно-інструментального дослідження. Достовірної різниці за віком між групами не виявили ($p > 0,05$).

Верифікацію діагнозів проводили за чинними наказами МОЗ України: ЦД2 – згідно з Наказом Міністер-

ства охорони здоров'я України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» від 21 грудня 2012 року № 1118 та Наказом МОЗ України «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих» від 24 липня 2024 року № 1300, ХП – згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит», затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10 вересня 2014 року № 638, а також Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Хронічний панкреатит», затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я від 4 липня 2023 року № 1204, і клінічною настановою, заснованою на доказах «Хронічний панкреатит», затвердженою Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 грудня 2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 25 січня 2023 року № 145).

У пацієнтів з ЦД2 без супутнього ХП середня тривалість захворювання становила ($7,86 \pm 0,41$) років. Тривалість ЦД2 у пацієнтів групи із супутнім ХП в середньому становила ($9,05 \pm 0,37$) років, що достовірно не відрізнялось від тривалості захворювання у пацієнтів без супутнього ХП ($p > 0,05$). Середня тривалість ХП на момент початку дослідження становила ($2,92 \pm 0,24$) років. У групі ЦД2+ХП 88,51% пацієнтів мали супутню артеріальну гіпертензію (77 осіб), у групі ізольованого ЦД2 артеріальна гіпертензія була виявлена у 70,27% осіб (26 пацієнтів), для коригування якої використовували препарат з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в індивідуально підібраній дозі. Діагноз ХП встановлено в середньому через ($6,13 \pm 0,17$) років після верифікації діагнозу ЦД2, тобто ХП був вторинним. Стан АНС оцінили за результатами дослідження ВСР за допомогою діагностичного електрокардіографічного комплексу CARDIO (Україна). Пацієнту проводили запис кардіоінтервалографії спочатку 2 хвилини у стані спокою лежачи після 10 хвилин відпочинку, а потім ще 2 хвилини під час виконання ортостатичної проби. Серед визначених параметрів для аналізу вибрали такі.

1. Standard deviation of NN, (SDNN). Стандартне відхилення величин інтервалів R-R, нормалізованих шляхом видалення аномальних серцевих скорочень (наприклад, ектопічні скорочення, що виникли за межами синоатріального вузла). Є одним з параметрів часового аналізу, вимірюється у мілісекундах (мс).

2. Percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms (pNN50). Відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс. Є одним з параметрів часового аналізу, вимірюється у відсотках і вважається більш показовим за короткотривалої реєстрації кардіоінтервалографії.

3. Total power (TP). Загальна потужність спектру. Є сумарним показником діапазонів усіх частот під час спектрального аналізу, вимірюється у мс^2 .

4. LF/HF ratio (LF/HF). Співвідношення величини діапазону низьких частот LF (low frequency band

0.04–0.15 Hz) та величини діапазону високих частот HF (high frequency band 0.15–0.40 Hz). Вважається показником балансу активності симпатичного і парасимпатичного відділів АНС, вимірюється в умовних одиницях (ум. од).

Критерії включення у дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статей віком понад 18 років, верифікований діагноз ЦД2 у стадії компенсації чи субкомпенсації легкого або середнього ступеня тяжкості з нормальним або підвищеним вмістом у крові С-пептиду, яким для компенсації цукрового діабету достатньо прийому метформіну в індивідуально підібраній дозі, можливість хворого виконувати всі інструкції згідно з дизайном дослідження. Всі пацієнти були ознайомлені з дизайном дослідження і підписали інформовану згоду для участі в дослідженні згідно з протоколом № 74, затвердженим Етичним комітетом Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були наявність гострих і загострення хронічних соматичних захворювань, а також суб- і декомпенсація життєво важливих органів, у тому числі гострий інфаркт міокарда та нестабільна ішемічна хвороба серця, порушення ритму та інші стани, які потребували прийому β -блокаторів, гострі хірургічні стани та оперативне втручання протягом останнього місяця, аневризми черевного відділу аорти, вірусні гепатити в активній фазі та цирози, хронічна ниркова недостатність, вагітність, онкологічні і гематологічні захворювання, психічні розлади, ЦД 1 типу, знижений рівень С-пептиду, інсулінозалежний ЦД.

Результати подані у таблиці у вигляді середнього арифметичного Mean (M), середнього квадратичного відхилення (SE mean), стандартного відхилення (Standard deviation, s) та дисперсії (Variance s^2). Нормальність розподілу даних у вибірках визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для встановлення достовірності різниці двох незалежних вибірок за нормального розподілу застосовували визначення непарного t-критерію Стюдента. В разі розподілу, який відрізнявся від нормального, визначали U-критерій Манна-Уїтні.

Результати

У ході дослідження визначили параметри ВСР у групах порівняння (дані у табл. 1). Значення SDNN у пацієнтів групи ЦД2 було на 14,47% нижче, ніж у контрольній групі. У пацієнтів групи ЦД2+ХП зниження SDNN було більш значимим – на 29,02% відносно такого у контрольній групі і на 17,01% – групи ЦД2. Показник pNN50 (%) у групі ЦД був на 40,02% нижчим, ніж у групі контролю. У групі ЦД+ХП цей же показник був достовірно нижчим на 46,84%, ніж у групі контролю, і на 11,37% – у групі ЦД, однак різниця не була статистично достовірною. TP у групі ЦД2 теж була достовірно нижчою на 21,14% відносно такої у контрольній групі. За супутнього ХП TP була нижча на 29,29% відносно параметра контрольної групи і на 10,34% – відносно такого у групі ЦД2. Значення індексу LF/HF у пацієнтів з ЦД2 було вище, ніж у контрольній групі на 41,72%,

Таблиця 1. Показники ВСР у пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ХП

Параметр ВСР		n	M	SE mean	Standart deviation, s	Variance, s ²
SDNN, мс	ЦД2+ХП	87	36,11 $p_0 < 0,00001$ $p_1 < 0,001$	1,16	10,78	116,15
	ЦД2	37	43,51 $p_0 < 0,05$	1,59	9,66	93,31
	Контроль	23	50,87	3,79	18,18	330,39
pNN50, %	ЦД2+ХП	87	6,47 $p_0 < 0,00001$ $p_1 > 0,01$	0,33	3,10	9,60
	ЦД2	37	7,30 $p_0 < 0,01$	0,70	4,29	18,38
	Контроль	23	12,17	1,28	6,15	37,88
TP, мс ²	ЦД2+ХП	87	2142,57 $p_0 < 0,00001$ $p_1 < 0,00001$	11,58	108,00	11663,11
	ЦД2	37	2389,56 $p_0 < 0,00001$	28,87	180,27	32495,83
	Контроль	23	3030,22	37,12	178,03	31693,09
LF/HF ум. од	ЦД2+ХП	87	2,38 $p_0 < 0,00001$ $p_1 < 0,00001$	0,03	0,25	0,06
	ЦД2	37	2,14 $p_0 < 0,00001$	0,03	0,17	0,03
	Контроль	23	1,51	0,02	0,10	0,01

Примітка: p_0 – достовірність різниці відносно показника у контрольній групі; p_1 – достовірність різниці відносно показника у групі ЦД2 без ХП.

а у групі із супутнім ХП – на 57,62% відносно контролю і на 11,21% – відносно групи ЦД2.

Висновки

У пацієнтів з ЦД2 констатовано достовірно нижчий (на 14,47%) порівняно з контрольною групою, показник SDNN, що довело наявність активації симпатичних впливів АНС, а також зниження TP на 21,14%, що вказує на зниження загальної ВСР. Встановлення у таких пацієнтів нижчого на 40,02% рівня pNN50 і вищого на 41,72% – коефіцієнта LF/HF довело наявність зниження парасимпатичного впливу, що призводить до посилення відносної симпатикотонії.

Наявність у пацієнтів з ЦД2 супутнього ХП призвело до достовірно більш вираженого зниження TP (на 10,34%) і підвищення коефіцієнта LF/HF (11,21%), порівняно з такими у групі ізольованого ЦД2, що довело поглиблення функціонального порушення АНС у таких пацієнтів у бік симпатикотонії. Відсутність статистично достовірної різниці між показниками pNN50 у пацієнтів групи ЦД2 та ЦД2+ХП вказує на статистично зіставний рівень пригнічення парасимпатичних впливів АНС у пацієнтів як у групі ЦД2, так і у групі ЦД2+ХП.

Визначення ВСР є доступним та неінвазивним методом оцінки діяльності АНС. Його застосування у пацієнтів з ЦД2 дасть змогу рано виявити та ефективно скоригувати порушення АНС на первинному рівні медичної допомоги. Це дасть можливість попередити подальше прогресування ускладнень і покращити якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час проведення дослідження та підготовки статті.

Список літератури

1. Søfteland E., Poulsen J.L., Starup-Linde J., et al. *Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus – prevalence and characteristics.* Eur J Intern Med. 2019. № 68. P. 18–22. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.07.021.
2. Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. Оцінка мікробіоценозу товстої кишки при хронічному панкреатиті залежно від наявності супутнього цукрового діабету. *СМ. 2024. Травень. № 2. С. 36–40.* DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2024.307508>.
3. Бабінець Л.С., Галабіцька І.М. Аналіз взаємозв'язків функціональної спроможності підшлункової залози із параметрами ендотоксикозу, про- та антиоксидантного статусу при хронічному панкреатиті в залежності від наявності коморбідності із цукровим діабетом 2-го типу. *ЗКЕМ. 2022. № 8. Червень (1). С. 32–39.* DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12984>.
4. Piciocchi M., Capurso G., Archibugi L., Delle Fave M.M., Capasso M., Delle Fave G. *Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment.* Int J Endocrinol. 2015. С. 595–649. DOI: 10.1155/2015/595649.
5. Altay M. *Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus?* World J Gastroenterol. 2019. № 25 (22). P. 2699–2705. DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2699.
6. Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Y.O. *Role of c-reactive protein and tumor necrosis factor-α in immunoregulation system in patients with concomitant course of chronic pancreatitis and*

type 2 diabetes mellitus. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016. № 6. P. 33–36.

7. Христич Т.М., Гончарюк Д.О. Варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті (можливі патогенетичні механізми). *Сучасна гастроентерологія.* 2020. № 2. С. 77–84. DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-77>.

8. Babinets L.S., Halabitska I.M. Analysis of the condition of the kallikrein-kinin system in the comorbid course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes. *GASTRO.* 2022. Jun. 16. № 56 (2). P. 69–73. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.490>.

9. Uc A., Andersen D.K., Bellin M.D., et al. Chronic Pancreatitis in the 21st Century – Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas.* 2016. № 45 (10). P. 1365–1375. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000713](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000713).

10. Babinets L.S., Kytsai K.Y. Comparative analysis of the structure and the function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome. *RJDND.* 2023. 30 Sep. № 30 (3). P. 306–310. DOI: <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1341>.

11. Zsóri G., Illés D., Terzin V., Ivány E., Czako L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatol.* 2018. № 18 (5). P. 559–565. DOI: [10.1016/j.pan.2018.05.006](https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.006).

12. Sangnes D.A., Sandvik Bergmann E., Moss R.M., Engjom T., Søfteland E. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction. *Scand J Gastroenterol.* 2021. № 56 (10). P. 1222–1228. DOI: [10.1080/00365521.2021.1957496](https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1957496).

13. Carnethon M.R., Jacobs D.R. Jr, Sidney S., Liu K. CARDIA study. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care.* 2003. № 26 (11). P. 3035–3041. DOI: [10.2337/diacare.26.11.3035](https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3035).

14. Hufnagel C., Chambres P., Bertrand P.R., Dutheil F. The Need for Objective Measures of Stress in Autism. *Front Psychol.* 2017. № 8. P. 64. DOI: [10.3389/fpsyg.2017.00064](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00064).

15. Benichou T., Pereira B., Mermillod M., et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018. № 13 (4). e0195166. DOI: [10.1371/journal.pone.0195166](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195166).

16. Maheshwari A., Norby F.L., Soliman E.Z., et al. Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Electrocardiogram Recording Is Associated with an Increased Risk of Sudden Cardiac Death in the General Population: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *PLoS One.* 2016. № 11 (8). e0161648. DOI: [10.1371/journal.pone.0161648](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161648).

17. Li K., Cardoso C., Motezuma-Ramirez A., Elgalad A., Perin E. Heart Rate Variability Measurement through a Smart Wearable Device: Another Breakthrough for Personal Health Monitoring? *Int J Environ Res Public Health.* 2023. № 20 (24). P. 7146. DOI: [10.3390/ijerph20247146](https://doi.org/10.3390/ijerph20247146).

18. Shaffer F., Ginsberg J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017. № 5. P. 258. DOI: [10.3389/fpubh.2017.00258](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258).

19. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996. № 17 (3). P. 354–381.

20. Nunan D., Sandercock G.R., Brodie D.A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010. № 33 (11). P. 1407–1417. DOI: [10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x).

21. Kudat H., Akkaya V., Sozen A.B., et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res.* 2006. № 34 (3). P. 291–296. DOI: [10.1177/147323000603400308](https://doi.org/10.1177/147323000603400308).

22. Перцева Н.О., Мошенець К.І. Зміни варіабельності ритму серця під впливом цукрознижуючої терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. *МЕЖ.* 2020. Т. 16 (№ 1). С. 25–31. DOI: [10.22141/2224-0721.16.1.2020.199124](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199124).

23. Ажмі С., Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко О.О. Особливості варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною формою діабетичної автономної невропатії серця. *МЕЖ.* 2013. № 6(54).

24. Jayachandra S., Kodidala S.R. A study of heart rate variability in diabetic mellitus patients. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2022. May 28. № 18 (3). P. 153–156. DOI: [10.22141/2224-0721.18.3.2022.1162](https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1162).

25. Бабінець Л.С., Сабат З.І. Вплив вегетативної дисфункції на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози при хронічному панкреатиті. *Гастроентерологія.* 2022. № 56. Вип. 4. С. 13–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.512](https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.512).

26. Сабат З.І., Бабінець Л.С. Стан параметрів варіабельності серцевого ритму пацієнтів з хронічним панкреатитом в залежності від індексу маси тіла. *ЗКЕМ.* 2022. № 14. Листопад (3). С. 83–88. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13295>.

27. Степанов Ю.М., Зигало Е.В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій precise-діагностики). *Гастроентерологія.* 2020. Vol. 54. No. 2. P. 113–123. DOI: [10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230](https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230).

References

1. Søfteland E., Poulsen J.L., Starup-Linde J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur J Intern Med.* 2019; 68: 18–22. DOI: [10.1016/j.ejim.2019.07.021](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.021).

2. Babinets L.S., Kytsai K.Y. Evaluation of the microbiocenosis of the colon in chronic pancreatitis depending on the presence of concomitant diabetes mellitus. *CM.* 2024; 31 (2): 36–40. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2024.307508>.

3. Babinets L.S., Halabitska I.M. Analysis of the relationship between the functional capacity of the pancreas and the parameters of endotoxemia, pro- and antioxidant status in chronic pancreatitis depending on the presence of comorbidity with type 2 diabetes. *ZKEM.* 2022; 8 (1): 32–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12984>.

4. Piciocchi M., Capurso G., Archibugi L., Delle Fave M.M., Capasso M., Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol.* 2015; 595–649. DOI: [10.1155/2015/595649](https://doi.org/10.1155/2015/595649).

5. Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (22): 2699–2705. DOI: [10.3748/wjg.v25.i22.2699](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2699).

6. Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Y.O. Role of C-reactive protein and tumor necrosis factor-α in immunoregulation system in patients with concomitant course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016; (6): 33–36.

7. Khrystych T.M., Hontsaryuk D.O. Variants of chronic pancreatitis course in diabetes mellitus (possible pathogenetic mechanisms). *Sucasna Gastroenterol.* 2020; 2: 77–84. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-77>.

8. Babinets L.S., Halabitska I.M. Analysis of the condition of the kallikrein-kinin system in the comorbid course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes. *GASTRO*. 2022; 16 (2): 69–73. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.490>.
9. Uc A., Andersen D.K., Bellin M.D., et al. Chronic pancreatitis in the 21st century - research challenges and opportunities: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases workshop. *Pancreas*. 2016; 45 (10): 1365–1375. DOI: [doi:10.1097/MPA.0000000000000713](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000713).
10. Babinets L.S., Kytsai K.Y. Comparative analysis of the structure and the function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome. *RJD-NMD*. 2023; 30 (3): 306–310. DOI: <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1341>.
11. Zsóri G., Illés D., Terzin V., Ivány E., Czako L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatol*. 2018; 18(5): 559–565. DOI: [doi:10.1016/j.pan.2018.05.006](https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.006).
12. Sangnes D.A., Sandvik Bergmann E., Moss R.M., Engjom T., Søfteland E. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction. *Scand J Gastroenterol*. 2021; 56 (10): 1222–1228. DOI: [doi:10.1080/00365521.2021.1957496](https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1957496).
13. Carnethon M.R., Jacobs D.R. Jr., Sidney S., Liu K. CARDIA study. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care*. 2003; 26 (11): 3035–3041. DOI: [doi:10.2337/diacare.26.11.3035](https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3035).
14. Hufnagel C., Chambres P., Bertrand P.R., Dutheil F. The need for objective measures of stress in autism. *Front Psychol*. 2017; 8: 64. DOI: [doi:10.3389/fpsyg.2017.00064](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00064).
15. Benichou T., Pereira B., Mermillod M., et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0195166. DOI: [10.1371/journal.pone.0195166](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195166).
16. Maheshwari A., Norby F.L., Soliman E.Z., et al. Low heart rate variability in a 2-minute electrocardiogram recording is associated with an increased risk of sudden cardiac death in the general population: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0161648. DOI: [doi:10.1371/journal.pone.0161648](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161648).
17. Li K., Cardoso C., Moctezuma-Ramirez A., Elgalad A., Perin E. Heart rate variability measurement through a smart wearable device: another breakthrough for personal health monitoring? *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (24): 7146. DOI: [10.3390/ijerph20247146](https://doi.org/10.3390/ijerph20247146).
18. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258. DOI: [doi:10.3389/fpubh.2017.00258](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258).
19. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996; 17 (3): 354–381.
20. Nunan D., Sandercock G.R., Brodie D.A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33 (11): 1407–1417. DOI: [doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x).
21. Kudat H., Akkaya V., Sozen A.B., et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res*. 2006; 34 (3): 291–296. DOI: [doi:10.1177/147323000603400308](https://doi.org/10.1177/147323000603400308).
22. Perceva N.O., Moshenets K.I. Changes in heart rate variability under the influence of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes. *MEZH*. 2020; 16 (1): 25–31. DOI: [10.2214/1/2224-0721.16.1.2020.199124](https://doi.org/10.2214/1/2224-0721.16.1.2020.199124).
23. Ajmi Samir, Serhiyenko V.O., Segin V.B., Serhiyenko O.O. Features of heart rate variability in patients with type 2 diabetes with cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy of the heart. *MEZH*. 2013; 6 (54).
24. Jayachandra S., Kodidala S.R. A study of heart rate variability in diabetic mellitus patients. *International Endocrinological Journal*. 2022; 18 (3): 153–156. DOI: <https://doi.org/10.2214/1/2224-0721.18.3.2022.1162>.
25. Babinets L.S., Sabat Z.I. The influence of vegetative dysfunction on the exocrine function of the pancreas in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2022; 56 (4): 13–20. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.512>.
26. Sabat Z.I., Babinets L.S. Condition of heart rate variability parameters in patients with chronic pancreatitis depending on body mass index. *ZKEM*. 2022; 14 (3): 83–88. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.vi3.13295>.
27. Stepanov Y.M., Zygalo E.V. Indicators of heart rate variability in assessing adaptation processes and stress resistance in gastroenterological patients (using new technologies for precise diagnostics). *Gastroenterology*. 2020; 54 (2): 113–123. DOI: [10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230](https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230).

Information about the authors:

Babinets Liliia Stepanivna, MD, PhD, DMSc, professor, head of the department of therapy and family medicine, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine, e-mail: lilyababinets@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>

Redkva Olena Vasylivna, PhD Student, Department of Therapy and Family Medicine, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine, e-mail: redkva@tdmu.edu.ua, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3850-9116>