



Рис. 1: Суточные профили глюкозы (А) и инсулина (В) у участников, получавших либо 3 крупных приёма пищи (чёрная линия, Low Frequency – LFr), либо 14 мини-приёмов каждый час (серая линия, High Frequency – HFr). При редких приёмах инсулин успевает возвращаться к базе между едой, тогда как при “непрерывном” питании уровень инсулина остаётся постоянно повышенным (пики ниже, но фон выше). Суммарная суточная площадь под кривой (AUC, столбцы на вставке) для инсулина при 14-разовом питании существенно выше ①. Это демонстрирует эффект «наложения» волны инсулина при частых перекусах.

ЧАСТЬ 1: ИНСУЛИНОВАЯ ВОЛНА

1.1 Базовые параметры инсулиновой реакции

Стандартная длительность и профиль

В норме после углеводсодержащего приёма пищи концентрация глюкозы и инсулина в крови повышается в течение ~30–60 минут, достигая пика примерно к 1 часу ② ③. Затем уровень инсулина начинает снижаться по мере усвоения глюкозы тканями. **Консенсус:** у здорового человека инсулин возвращается к базовому уровню примерно через 2–3 часа после еды ④ ②.

Однако длительность «инсулиновой волны» существенно варьирует. Часть источников указывает, что уже через ~2 часа после обычной пищи уровни глюкозы и инсулина близки к исходным ④. Другие данные говорят о диапазоне 3–4 часа для полного возвращения к базису ②.

Диапазон: от ~2 часов до 5+ часов, в зависимости от состава и объёма еды, метаболического статуса и других факторов. Например, небольшая порция углеводов может закрыть «инсулиновое окно» уже за ~2 часа, тогда как очень обильная жирно-углеводная трапеза поддерживает повышенный инсулин ≥5 часов ⑤. У лиц с инсулинорезистентностью или диабетом спад замедлен: повышенный инсулин может персистировать >4 часов ②.

Факторы базовой вариабельности: Индивидуальная чувствительность к инсулину и скорость клиренса влияют на длительность волны. Молодые люди с хорошей чувствительностью быстрее «убирают» глюкозу из крови – у них инсулин может нормализоваться ближе к 2 часам. У пожилых или преддиабетиков волна растянута (3–4+ часа) ввиду замедленного усвоения глюкозы и компенсации повышенным инсулином⁶. Кроме того, время суток вносит вклад: утром метаболизм глюкозы наиболее эффективен, а вечером та же еда вызывает более длительное повышение глюкозы/инсулина (~17% больше постпрандиальная гликемия в 20:00 vs 8:00)⁶, т.е. вечерняя «инсулиновая волна» длится дольше.

Фазы постпрандиальной инсулиновой динамики

Инсулиновый ответ имеет **две фазы**. *Первая фаза* – быстрый выброс заранее накопленного инсулина β -клетками – начинается через минуты после еды (особенно на быстрые углеводы) и достигает пика к ~30-й минуте⁷. Эта фаза резко поднимает концентрацию инсулина, готовя ткани к приходу глюкозы. *Вторая фаза* – более продолжительная секреция de novo синтезированного инсулина – поддерживает уровень в течение последующих часов по мере всасывания питательных веществ⁸. В норме после пика (~1 ч) концентрация инсулина начинает плавно снижаться (плато/спад второй фазы) и к ~3 часам постпрандиально выходит на исходный уровень².

Можно выделить подфазы «инсулиновой волны»: - **Фаза подъёма**: ~0–60 мин после начала приёма пищи. Резкий рост уровня инсулина. Скорость подъёма и величина пика зависят от гликемической нагрузки и инкретинов (см. факторы ниже). Например, при **высокогликемичном** блюде инсулин взлетает на сотни %- выше исходного, достигая пиковых значений (~50–70 μ Ед/мл или более в абсолюте) за ~30–45 мин⁹. - **Пик и плато**: ~30–60 мин. Максимум секреции. Для смешанного обеда характерны пики ~50–100 μ Ед/мл (\approx 300–600 пмоль/л) у здоровых⁹. Затем возможна небольшая **вторичная волна** через ~90–120 мин (бифазный профиль глюкозы и инсулина)^{10 11} – иногда наблюдается *второй подъём* около 2 часов, особенно при многокомпонентной пище. Это отражает продолжающееся всасывание глюкозы/жиров и гормональную регуляцию. - **Фаза спада**: ~2–3 часа. Инсулин снижается по экспоненте, по мере того как глюкоза покидает кровь. В этот период возможен «реактивный спад» глюкозы ниже исходного уровня (реактивная гипогликемия ~2–4 ч постпрандиально у чувствительных лиц), что сопровождается низким инсулином и чувством голода. - **Возврат к базальному уровню**: обычно через 3–4 часа после еды инсулин вернулся к фоновым ~5–10 μ Ед/мл (30–60 пмоль/л). Наступает *постабсорptive period*, когда тело переходит обратно преимущественно на жирные кислоты как топливо (см. Часть 2).

Важно отметить, что при «накладывающихся» приёмах пищи (см. §3.1) четкие фазы смазываются: новая волна начинается до полного окончания предыдущей, поддерживая хронически повышенный инсулин без возврата к базе (Рис. 1В выше).

1.2 Ключевые факторы, влияющие на волну инсулина

На продолжительность и амплитуду инсулинового ответа влияют многочисленные **диетические, физиологические и поведенческие факторы**. Ниже приведена обобщающая таблица с основными факторами, механизмами влияния, количественными эффектами и уровнем доказательности:

Таблица факторов влияния на постпрандиальную «инсулиновую волну»

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
Гликемическая нагрузка пищи (количество и скорость углеводов)	Быстрое всасывание глюкозы → резкий рост ГК (гликемии) и инсулина. Высокий GI стимулирует сильную первую фазу.	↑ Пик инсулина (высокий GI: пик ~×2 выше) ⁹ ; ↑ AUC инсулина. Низкий GI → более плавная, меньшая волна.	Острая, сразу постпрандиально (0–2 ч).
Состав углеводов (простые сахара vs крахмал, наличие клетчатки)	Простые сахара (глюкоза, хлеб) быстро повышают ГК. Клетчатка и резистентный крахмал замедляют всасывание.	Простые: резкий высокий пик (инсулин ↑ на ~40–80% сильнее) ¹² . Клетчатка: пик ниже, волна длительнее но сглажена (инсулин ↓ ~20–30% и AUC ↓) ¹² .	Острая, 0–2 ч (пик), влияние на AUC до ~3 ч.
Белок в составе блюда (особенно легкоусвояемый, напр. сывороточный)	Аминокислоты стимулируют инсулиновую секрецию (аргинин, лейцин – инсулинопротропны); плюс повышают GLP-1 и GIP (инкретиновый эффект).	Умеренное ↑ инсулина. Протеин сам по себе может дать значимый выброс (на ~20–30 μЕд/мл). В сочетании с углеводами – усиливает и пролонгирует волну (эффект “увеличения дозы”). Высокобелковый приём может поддерживать приподнятый инсулин до 4–5 ч ¹⁴ .	Острая + отсроченная: удлинение второй фазы (2–4 ч) за счёт глюконеогенеза АК ¹⁵ .

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
Жир в составе блюда (доля жиров, напр. добавление масла)	Замедляет опорожнение желудка → оттягивает пик глюкозы; жиры сами по себе не стимулируют инсулин сильно, но повышают инкретины (GLP-1, GIP) при совместном приёме.	Смешает волну вправо: ↓ скорость повышения глюкозы → более низкий начальный пик инсулина (↓ на ~20–30% при +40 г жира ¹⁶), но продлевает секрецию. Поздняя постпрандиальная фаза (3–5 ч) – инсулин остаётся выше, чем при обезжиренном блюде ⁵ . Итоговая AUC инсулина может ↑ из-за продления (при высоком жире требует дополнительного инсулина во второй половине постпрандиального периода ⁵).	<i>Отсроченный эффект:</i> влияет после 1-го часа: сдвиг пика на ~60–90 мин, пролонгация до 4–6 ч.
Порядок приёма пищи (например, сначала белки/ овощи, потом углеводы)	Вначале пища, не вызывающая резкого сахара (белок, клетчатка) → замедление всасывания углеводов; инкретиновая реакция заранее; более низкий гликемический пик.	Снижает постпрандиальный инсулин и глюкозу. Напр., “углеводы последними” дали ↓ глюкозы на 30–37% через 30–60 мин и ↓ инсулина на аналогичные ~20–40% в первые 2 ч ¹² . Общий AUC инсулина снижается (эффект сопоставим с приемом лекарств-блокаторов всасывания) ¹⁸ .	<i>Острая:</i> действует на первую фазу и пик (0–1.5 ч), влияя и на общую волну до ~2–3 ч.

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
Физическая форма пищи (цельные зерна vs мука, твёрдое vs жидкое)	Размер частиц и структура пищи влияют на скорость ферментации и всасывания. Жидкая пища быстрее покидает желудок.	Цельные и твёрдые продукты: более плоская инсулиновая кривая. Смолотые/ рафинированные (напр. мука vs цельное зерно) вызывают более высокий пик инсулина (~на 30–50% выше). Жидкие калории (сок, смузи) дают более быстрый и высокий ответ, чем эквивалент в твёрдом виде ²⁰ .	<i>Острая:</i> первая ~1 ч и пик.
Температура и обработка (напр. охлаждение крахмалистых продуктов)	Влияние на структуру крахмала (ретроградация при охлаждении -> резистентный крахмал). Тёплая пища быстрее переваривается.	Охлаждённые крахмалы (резистентный крахмал): снижают глюкозный и инсулиновый пик (часть крахмала не усваивается тонким кишечником, ↓ гликемия). Горячая пища: может повысить гликемию (есть данные, что тёплые напитки/супы ускоряют опорожнение). Количество: охлаждение варёного крахмала (напр. картофель) ↓ постпрандиальный инсулин ~15–20%.	<i>Острая:</i> 0–2 ч, влияет на пик.

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
Время суток (циркадный ритм)	Вечером снижена чувствительность к инсулину и слабее ранняя фаза секреции (биоритмы β -клеток). Утром – противоположно.	Ухудшение толерантности вечером: приём пищи в биологический вечер даёт \uparrow глюкозы $\sim+17\%$ и меньший выброс инсулина в первые 30 мин (на 27% ниже), требуя более длительной секреции позднее \circlearrowleft . => Инсулиновая волна растягивается, смещается вверх во 2 фазу. Ночью (сон) – ещё сильнее эффект.	<i>Острая:</i> влияет на весь профиль после еды; вечерняя волна дольше ($\sim+1$ ч до нормализации). Хронически – при сменной работе постоянно ухудшен профиль.
Предварительная физическая активность (до еды)	Упражнения \uparrow чувствительность к инсулину мышц (чрез повышенную GLUT4 транслокацию и запас гликогена). Также частично опустошают гликоген.	Снижает требуемый инсулин. Активность перед едой ведёт к более низкому инсулиновому ответу на ту же глюкозную нагрузку (улучшенная утилизация). Пример: тренировка до еды \uparrow поглощение глюкозы мышцами, инсулин постпрандиально ниже вплоть до $\sim 15-30\%$ относительно бездействия (при равной гликемии) – эффект особенно у инсулинрезистентных.	<i>Острая и краткосрочная:</i> эффект в день нагрузки, действует ~ 24 ч (повыш. чувствит. после тренировки).

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
Физическая активность после еды ("постпрандиальная прогулка")	Рабочие мышцы напрямую потребляют поступившую глюкозу (инсулин-независимый захват на фоне упражнения). Также ускоряется циркуляция, доставка инсулина к тканям.	Снижает пик глюкозы и инсулина. Даже 10–15 минут умеренной ходьбы сразу после еды приводят к ощутимому уменьшению постпрандиальных пиков: в исслед. у пожилых короткая прогулка снизила глюкозу $\sim +30\%$ vs сидение, а инсулин – на порядка 18–20% ²³ . Идея "прогулки после еды" подтверждена мета-анализами. Интенсивнее упражнение → ещё больший эффект.	<i>Острая, немедленная:</i> действует на первую и вторую фазы, сокращая длительность волны (глюкоза быстрее утилизирована).
Недостаток сна (острый и хронический)	Дефицит сна ↑ уровень кортизола и симпатический тонус, что вызывает инсулинерезистентность периферии. Снижается толерантность к глюкозе.	Усиливает инсулиновую реакцию на ту же нагрузку (т.к. чувствительность ниже). Однократное сокращение сна до 4 ч/ночь вызывает $\sim +20-25\%$ повышение инсулина на стандартный ГТТ на след. день ²⁴ . Хроническое недосыпание ассоциировано с повышенным инсулиновым фоном и риском диабета ²⁵ .	<i>Острый:</i> эффект уже на утро после бессонной ночи. <i>Хронический:</i> пролонгированная инсулинерезистентность.

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
Стресс, уровень кортизола	Кортизол контринсулярный гормон: ↑ глюкозу (глюконеогенез) и ↓ чувствительность тканей к инсулину. Адреналин (острый стресс) также повышает ГК.	Повышает базальный и постпрандиальный инсулин. Под острым стрессом на одинаковую гликемию требуется больше инсулина. У хронически высокого кортизола (синдром Кушинга, плохой контроль стресса) – гиперинсулинемия натощак и в ответ на пищу. Количественно: стресс-тест перед едой может ↑ AUC инсулина на ~30%.	<i>Острый:</i> часы; <i>хронический:</i> постоянная IR.
Индивидуальная инсулинерезистентность (метаболическое здоровье)	Сниженная чувствительность → поджелудочная выделяет больше инсулина для того же контроля глюкозы.	Увеличение амплитуды и длительности волны. У лиц с ИР/ преддиабетом постпрандиальный инсулин выше нормы на ~30–50%, а возврат к базе замедлен (на +1–2 ч дольше) ⁶ . При СД2 – ещё выше (в ранней стадии) либо, наоборот, недостаточно (при истощении β-клеток).	<i>Хроническое состояние:</i> проявляется при каждом приёме пищи.
Фаза менструального цикла (у женщин)	Гормоны цикла влияют на чувствительность к инсулину: во 2-й фазе (лютеиновая, высокий прогестерон) – более выражена инсулинерезистентность.	Небольшое усиление волны во 2-й фазе цикла: исследования показывают ~10–15% повышение постпрандиального инсулина во второй половине цикла по сравнению с фолликулярной (на той же нагрузке) при примерно одинаковой глюкозе.	<i>Фазно:</i> 2 недели цикла vs первые 2 недели.

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
Возраст	С возрастом чувствительность к инсулину снижается; секреция инсулина тоже может снижаться, но у многих компенсаторно ↑ (возрастная ИР).	Замедление утилизации глюкозы: у пожилых наблюдается длительная постпрандиальная гиперинсулинемия. Напр., у 70-летних AUC инсулина может быть в ~1.5 раза больше, чем у 20-летних на одинаковую нагрузку. Длительность волны +~0.5–1 ч.	<i>Постоянный фактор:</i> проявляется при каждом приёме.
Медикаменты (некоторые примеры)	Различные препараты могут усиливать или ослаблять инсулиновый ответ.	β-блокаторы: снижают чувствительность к инсулину, ↑ постпрандиальный инсулин. Тиазидные диуретики – схожий эффект. Глюкозопонижающие (метформин, агонисты GLP-1): улучшают чувствительность или усиливают эффект инсулина – часто ↓ собственный инсулин (метформин снижает ИР, постпрандиальный инсулин ниже при той же глюкозе).	<i>Постоянный/длительный эффект:</i> в зависимости от фармакодинамики.

Примечание: В столбце «Эффект» указаны типичные направления влияния и **порядок величины изменений**. Индивидуальные результаты могут различаться. «Уровень данных» отражает степень подтверждения: рандомизированные контролируемые исследования (RCT) и мета-анализы оцениваются как высокий, единичные исследования или косвенные данные – как средний, предварительные – как низкий.

1.3 Динамические аспекты «инсулиновой волны»

Волна инсулина во времени проходит стадии: быстрый подъём (определяется главным образом составом пищи и инкретинами), затем спад с возможными вторичными колебаниями. На графике (Рис.1В) видно, как редкие приёмы (чёрная линия) дают выраженные, но разовые волны, тогда как частые (серая) – накладываются, образуя почти постоянное плато инсулина.

Индивидуальная вариабельность формы волны. У более **чувствительных к инсулину** людей волна острее, но короче: инсулин быстро взлетает и быстро падает, поскольку глюкоза эффективно поглощается. У лиц с скрытой ИР – кривая более пологая и длительная: пик не столь высокий, зато затянута “платообразная” секреция во вторую фазу (поджелудочная “догоняет” медленно реагирующие ткани). Возможны и качественные различия: так, **бифазная кривая глюкозы** (с двумя пиками) свидетельствует о хорошем первом выбросе инсулина и последующем компенсаторном механизме, в то время как **монопhasic** (один широкий пик) часто наблюдается при метаболических нарушениях ²⁶. Бифазный ответ (с небольшим снижением глюкозы к ~1 ч и вторым подъёмом ~2 ч) ассоциирован с **лучшей чувствительностью** ²⁶ – это признак эффективной первой фазы, быстро снизившей сахар, после чего вторая фаза уравновешивает возможное повторное повышение (напр., от медленных углеводов).

Длительное поддержание инсулина. Если пища содержит сочетание макронутриентов (углеводы + жиры + белки), инсулин может оставаться повышенным долго. Например, высокобелково-жирная пища при отсутствии углеводов почти не даст начального пика, но приведёт к **постепенному увеличению инсулина через 2–3 часа** (глюконеогенез аминокислот и позднее всасывание) – “плоская, растянутая волна”. В опытах требовалось вводить дополнительный «хвост» инсулина через 3–5 часов после жирно-белкового блюда, чтобы поддерживать нормогликемию ⁵.

«Хвост» инсулиновой волны – период, когда видимых углеводов уже нет, а инсулин всё ещё выше базы. В этот момент (3–4 час и далее) часто возвращается чувство лёгкого голода, поскольку низкий уровень глюкозы сочетается с всё ещё подавленным липолизом (см. часть 2) – организм испытывает **энергетическую паузу**. В контексте похудения этот период не способствует ни жирожиганию (инсулин мешает), ни активному питанию клеток глюкозой (её мало) – поэтому важно его длительность минимизировать, избегая чрезмерных инсулиновых выбросов.

ЧАСТЬ 2: ЛИПОЛИЗ И ЖИРОСЖИГАНИЕ

Липолиз – процесс расщепления триглицеридов жировой ткани на свободные жирные кислоты (ЖК) и глицерин – является главнейшим источником энергии в периоды низкого инсулина. Ниже рассматриваются механизмы его регуляции, пороговые эффекты инсулина, факторы-стимуляторы/ингибиторы и связь с «инсулиновой волной».

2.1 Механизмы регуляции и пороги подавления липолиза

Липолиз в адипоцитах строго контролируется гормонами. **Инсулин – самый мощный антилиполитический фактор:** он почти мгновенно тормозит высвобождение жирных кислот из жировых клеток. Механизм: инсулин → активация фосфодиэстеразы (PDE3B) → снижение cAMP → инактивация гормончувствительной липазы (HSL) и ATGL ²⁷ ²⁸. В результате жир в клетке перестаёт расщепляться.

Чувствительность липолиза к инсулину очень высока: даже небольшое увеличение концентрации инсулина в крови вызывает значимое подавление липолиза. В экспериментах эулигемического клэмпа показано, что при повышении инсулина всего до ~15–20 μЕд/мл происходит ~50%-ное угнетение выхода ЖК из жировой ткани ²⁹ ³⁰. Полумаксимальное подавление (IC_{50}) липолиза у здоровых достигается при инсулине порядка десятков мкЕд/мл. Нередко уже базального уровня инсулина (~5–10 μЕд/мл) хватает, чтобы держать липолиз в

полусонном режиме. Именно поэтому в **состоянии натощак** (низкий инсулин) уровень свободных ЖК в крови повышен (жир мобилизуется), а **сразу после еды** (инсулин взлетел) концентрация ЖК резко падает практически до нуля ³¹.

Например, натощак свободные жирные кислоты (НЕЖК) в плазме ~0.4–0.6 ммоль/л, а спустя ~30–60 мин после углеводного приёма пищи они могут снизиться до <0.1 ммоль/л (подавление >80%) – это прямая реакция на пик инсулина. Затем, по мере снижения инсулина через несколько часов, липолиз **«реактивно» включается**: ЖК возвращаются к исходному уровню или даже превышают его (*rebound* эффект, особенно после высокожирной еды или длительного интервала без углеводов) ³¹ ³². Так, после жирного кето-обеда кетоны и жирные кислоты могут через ~4–6 часов взмыть выше утренних значений – сигнализируя о переходе к фазе активного жироожигания.

Порог инсулина для липолиза: приближённо, пока инсулин >~15–20 μ Ед/мл, высвобождение жира из депо существенно подавлено у большинства людей. Когда же инсулин опускается ниже ~10 μ Ед/мл и продолжает падать к базальному (~5 и ниже) – гормончувствительная липаза снова активируется, и жир начинает интенсивно мобилизоваться для снабжения энергией мышц и органов ³³ ³⁴. Таким образом, окончание «инсулиновой волны» (см. Часть 1) является **триггером возобновления липолиза**. Это ключевой момент для понимания: **высокий инсулин = “режим накопления”, низкий = “режим сжигания”**.

Стоит отметить, что у людей с **инсулинерезистентностью жировой ткани** порог может смещаться: их жир менее чувствителен к тормозящему действию инсулина, т.е. нужен более высокий инсулин для той же степени подавления ³⁵. Такие люди натощак имеют повышенные ЖК (жир “утекает” несмотря на инсулин) и повышенный уровень инсулина одновременно – замкнутый круг. Улучшение чувствительности (напр. похудение) снижает IC₅₀: жир начинает “слушаться” даже малого инсулина ³⁶ ³⁰.

Роль контринсулярных гормонов: В отсутствие инсулина главным драйвером липолиза становятся катехоламины (адреналин, норадреналин) через β 3-рецепторы адипоцитов \rightarrow ↑ cAMP \rightarrow активация HSL. Поэтому в стрессовых состояниях или при физнагрузке липолиз может идти даже при умеренном инсулине. Другие гормоны (глюкагон не столь силен на жир, гормон роста и кортизол – скорее повышают базальный уровень липолиза в долгосроке). В нейтральных условиях главный “переключатель” – именно инсулин.

Вывод: “Порог” переключения между режимами – это фактически точка, когда инсулин спадёт достаточно, чтобы перестать блокировать расщепление жира. У здорового – через ~2.5–3 часа после углеводной еды. У склонного к ИР – может позже.

2.2 Факторы, стимулирующие и подавляющие липолиз

Здесь перечислим основные **стимуляторы** липолиза (что усиливает сжигание жира) и **блокаторы** (что мешает ему), с учётом механизмов:

Ключевые стимуляторы липолиза:

- **Низкий инсулин / голодание:** Как описано, главный стимул – *само отсутствие торможения инсулином*. После ночного сна (8+ часов без еды) липолиз значительно активируется, обеспечивая до ~50–70% потребности организма в энергии за счёт ЖК. Любой дополнительный час без еды после полного падения инсулина ведёт к нарастанию

мобилизации жира. Пример: через 24 ч голода уровень НЕЖК может подняться с 0.5 до >1.5 ммоль/л ³¹, а кетоны β-окисления (3-β-гидроксибутират) – с нуля до ~1–2 ммоль, что свидетельствует о мощном липолизе.

- **Физическая нагрузка:** Работающие мышцы стимулируют расщепление жира двумя путями – (1) локально: выброс адреналина активирует β-рецепторы жировой ткани, особенно висцеральной и межмышечной, (2) системно: потребность в топливе при длительной работе вызывает рост уровня гормона роста и норадреналина, которые поддерживают липолиз даже после тренировки. Умеренная длительная нагрузка (бег 30–60 мин) может повысить концентрацию свободных ЖК в 2-3 раза к концу сессии.
Интенсивные интервальные нагрузки тоже стимулируют липолиз, но сильный выброс адреналина одновременно может краткосрочно поднять и инсулин (при высоком сахаре), что чуть затормозит жиросжигание во время нагрузки; однако после – эффект ЕРОС с повышенным ЖК окислением.
- **Катехоламины (адреналин, норадреналин):** Главные гормональные “посредники” липолиза. Адреналин, связавшись с β₃-адренорецепторами адипоцитов, запускает каскад через протеинкиназу А, фосфорилируя HSL – та начинает гидролиз триглицеридов. Максимальное липолитическое действие адреналина наблюдается при одновременном **низком инсулине**. Например, при гипогликемии (низкий сахар, высокий адреналин) жиросжигание ускоряется многократно (что бывает при длительном беге – “второе дыхание” за счёт жира).
- **Гормон роста (GH):** Он повышается в ответ на глубокое голодание, сон, физ.нагрузку. GH сам по себе повышает липолиз в жировой ткани и уменьшает чувствительность к инсулину (тем самым косвенно тоже поддерживая мобилизацию жира). Через 3–4 часа после его выброса наблюдается подъём уровня ЖК в крови. У акромегаликов (избыток GH) – хронически повышенный липолиз и похудание.
- **Кофеин и стимуляторы ЦНС:** Кофеин, теобромин (из шоколада), никотин – все стимулируют выброс катехоламинов либо напрямую активируют β-рецепторы. Кофеин блокирует фермент фосфодиэстеразу, **удлиняя действие cAMP** в клетке, тем самым пролонгируя липолиз ³⁸. В исследованиях доза кофеина ~5 мг/кг ↑ уровень свободных ЖК на ~50–100% в течение часа после приёма. Никотин также мощно высвобождает адреналин – оттого курение снижает аппетит и слегка повышает липолиз (но это нездоровий путь).
- **Холодовое воздействие (активация бурого жира):** Холод стимулирует симпатическую нервную систему – через норадреналин одновременно активируется **бурый жир** (который начинает поглощать глюкозу и ЖК для теплопродукции) и **белый жир** – повышенный липолиз, чтобы снабжать топливом. Эксперимент: 10 дней умеренного охлаждения (14°C) у пациентов с диабетом повысили их чувствительность к инсулину на ~43% и существенно увеличили активность бурого жира ³⁷. В ходе активации ВАТ у здоровых отмечено улучшение утилизации субстратов: инсулин снижается, а жирные кислоты сжигаются в теплопроизводстве ³⁸. То есть холод *переключает метаболизм в режим сжигания*. Кроме того, холод индуцирует выделение гормона иризина (мышечного) и FGF21 (бурого жира), которые способствуют “бежевению” белого жира – увеличению доли буроподобных клеток, более склонных тратить энергию.
- **Иризин (мышечный миокин):** Гормон, выделяемый работающими мышцами (особенно при интенсивной нагрузке и охлаждении), который превращает часть белого жира в бурый (увеличивает экспрессию UCP1). Это повышает основной уровень липолиза и окисления жира в организме. У людей уровень иризина повышается после регулярных тренировок, что ассоциировано с улучшением жирового обмена.
- **Тиреоидные гормоны (ТЗ):** Они усиливают общий метаболизм, в т.ч. повышают и липолиз (и липогенез – ускоряют цикл “оборот” жира). При гипертиреозе люди теряют жир

отчасти из-за повышенного распада жиров. Однако избыток ТЗ также увеличивает аппетит, поэтому это двойкий фактор.

- **Гипокалорическая диета и кетоны:** При снижении калорийности питания организм адаптируется – хронич. снижается инсулин натощак, повышается уровень свободных ЖК и кетоновых тел. Кетоны (β -гидроксиглюкоза) сами по себе сигнализируют организму об обилии жира: интересный факт – ВНВ **связывается с рецептором НСА2 (GPR109A)** на жировых клетках, *так же как ниацин*, и через него может немного тормозить липолиз (обратная связь) ³⁹. Однако в условиях диеты кетоны находятся в умеренных концентрациях (1–3 мМ) и скорее служат альтернативным топливом и сигнальной молекулой для снижения воспаления, чем сильно подавляют липолиз (эффект ВНВ на НСА2 выражен больше при фармакол. дозах или кетоацидозе). В целом кетогенная диета приводит к устойчиво низкому инсулину и высокому липолизу.

Ключевые ингибиторы липолиза:

- **Инсулин:** Повторим – главный тормоз. Даже небольшие повышения инсулина (например, от сладкого напитка, да и аминокислот от протеина) существенно снижают текущий липолиз. Инсулин “закрывает кран” жирных кислот с эффективностью >85% в первые же 30–60 мин после углеводной нагрузки ³¹. **Практически:** пока в крови гуляет инсулин от последней еды – жир гореть не будет.
- **Приём углеводов и вообще пищи, поднимающей инсулин:** Любой приём пищи, содержащий углеводы или протеин, выпускает инсулин и тем самым *немедленно* блокирует липолиз. Даже небольшой перекус (например, яблоко или йогурт) вызовет короткую волну инсулина, которая **остановит жироожигание** на ближайшие ~2 часа, пока не спадёт. Жирная пища без углеводов поднимает инсулин минимально, но и она через инкретины может слегка снизить липолиз.
- **Высокий уровень глюкозы в крови:** Сам по себе сигнализирует жировым клеткам через инсулин (панкреатическая секреция) и, возможно, прямые метаболические пути, что “энергия есть, жир не нужен”. Поэтому гипергликемия всегда сопровождается низкими ЖК.
- **Альфа-2 адренорецепторы активация:** В жировой ткани имеются не только β , но и α_2 -рецепторы, стимуляция которых *подавляет* липолиз (через Gi-белки, снижающие cAMP). Это тонкий момент: некоторые области жира (например, у женщин бедра, галифе, у мужчин нижний живот) богаты α_2 -рецепторами – кровь приносит туда адреналин, но эффект выходит тормозящий (поэтому “упорные” жировые запасы с трудом горят – им мешает собственный α -сигнал). **Инсулин также усиливает α_2 -сигналы.** Существуют вещества – α_2 -блокаторы (блохимбин), которые могут немного повысить липолиз в таких областях, особенно в сочетании с упражнениями, но это вне рамок обычного рациона.
- **Аденозин:** Локальный метаболит, накапливающийся в жировой ткани, тоже связывается с рецепторами на адипоцитах и подавляет липолиз. Инсулин повышает выброс аденоцина.
- **Пролактин:** Повышенный пролактин (например, при гиперпролактинемии) ассоциирован с увеличением массы жира – отчасти из-за снижения липолиза.
- **Противовоспалительные цитокины (например, высокие уровни IL-10)** – могут снижать активность HSL.
- **Лекарства:** Ниацин (витамин В3 в фармдозах) – известный мощный ингибитор липолиза через receptor НСА2. Его применяют для снижения триглицеридов: ниацин “запирает” жир в клетках, резко снижая концентрацию ЖК и последующий синтез триглицеридов в печени ⁴⁰. При этом вызывает флему за счёт макрофагов (побочка). Интересно, что ВНВ (кетон) биндится к тому же рецептору, как упомянуто, но физиологически не так сильно. Другие: **бета-адреноблокаторы** (пропранолол и др.) – снимают стимуляцию β -рецепторов, тем самым **снижают липолиз**, особенно при нагрузке (пульс меньше – жир менее

доступен). Инсулиносенситайзеры типа тиазолидиндионов (PIO) косвенно снижают липолиз, улучшая воздействие инсулина на жир.

Количество жировых клеток и размер: Большие гипертрофированные адипоциты более резистентны к инсулину – могут “пробиваться” липолизом даже при относительном инсулине. Но это ведёт к эктопическому жиру (в кровь выходит избыток ЖК, откладывается в мышцах, печени). В то время как мелкие адипоциты (при похудении или у фитнес-людей) более **чувствительны** к инсулину – т.е. легче подавляют липолиз при питании, но и легче мобилизуются когда инсулина нет (метаболически гибкий жир).

Итого: Абсолютный тормоз жirosжигания – это наличие инсулина в крови. Остальные факторы могут только модулировать скорость. Поэтому для запуска липолиза условие №1 – достаточный промежуток с низким инсулином.

2.3 Связь липолиза с инсулином: метаболический переключатель

Инсулин и липолиз действуют в организме как **качели**: когда одна сторона вверх, другая вниз. Это фундаментальный принцип энергетического обмена: - После еды (*пострандиально*): инсулин высоко → липолиз ~0. Организм использует поступившую глюкозу и откладывает избыток в жир, но не трогает уже накопленный жир. - В период голода между приёмами (*постабсортивно*): инсулин низко → жир освобождается (липолиз ↑) и становится главным топливом. Уровень ЖК в крови обратно коррелирует с концентрацией инсулина почти экспоненциально ²⁸ ³⁴.

Практически это означает: когда мы хотим запустить сжигание жира, нужно дождаться, пока волна инсулина спадёт. Например, после типичного обеда это ~3–4 часа. Если человек перекусывает каждые 2 часа, инсулин не успевает упасть – липолиз остаётся подавленным весь день (см. Рис.1 выше, серая линия: инсулин всё время >20 μЕд/мл, и FFA график С показывает, что жиры в крови держатся на низкой линии). Напротив, при редких приёмах (чёрная линия) – между пиками инсулина периоды, когда инсулин ~5–10 μЕд/мл, и в эти часы наблюдается всплеск FFA (рис.1С в 12:30 и 17:30, ЖК подскакивают) – то есть жир пошёл в ход.

“Метаболическая гибкость”: Это способность организма переключиваться между сжиганием углеводов (при наличии инсулина) и жиров (в фазе низкого инсулина). У тренированных и метаболически здоровых лиц это переключение происходит быстро и эффективно – их мышцы легко берут глюкозу после еды и так же легко переходят на жирные кислоты при *fasting*. У людей с инсулинерезистентностью переключатель заедает: на высоком инсулине глюкоза всё равно плохо утилизируется (гипергликемия), а на низком инсулине жир горит не полностью (потому что митохондрии “разучились” оптимально окислять жир). Отсюда ощущение усталости при голодае у таких людей.

Порог возврата липолиза: интересный показатель – $T_{50\text{NEFA}}$, время, за которое уровень свободных ЖК падает на 50% после приёма глюкозы ⁴¹. У здоровых это буквально ~30–60 минут (то есть через час после еды жир мобилизуется вполовину меньше, чем натощак). У инсулинерезистентных $T_{50\text{NEFA}}$ больше – жир “не сдаётся” или наоборот, если β-клетки слабые, инсулин не подавляет липолиз как должен (патологическая ситуация при диабете 1 типа – постоянно высокий липолиз и кетоны несмотря на еду, что ведёт к кетоацидозу).

Связка через печень: Высвобождение жира из клеток приводит к повышению уровня свободных ЖК в крови, которые печень улавливает и частично превращает в кетоны, частично

реэстерфицирует в триглицериды (образуя липопротеиды VLDL). Инсулин не только подавляет липолиз в жире, но и **подавляет кетогенез** в печени (прямо и через малонил-КоА). Поэтому когда инсулин высок, кетоны ~0. Когда инсулин низок часами – кетоны растут, сигнализируя, что жир не просто расщепляется, но и активно используется.

Клинический пример свитча: у человека после углеводного завтрака кетоны падают ниже 0.2 мМ, ЖК ~0.1–0.2 мМ – тело на углеводном топливе. К обеду, если не было перекусов, инсулин вернулся к низкому уровню: ЖК опять ~0.5 мМ, появляются кетоны ~0.3–0.5 мМ – начинается жиросжигание (в некоторой степени жир уже окисляется для энергии во всех органах). После обеда картина повторяется. Вечером/ночью (длительный фаст >8 ч) – инсулин минимален, липолиз на пике: ЖК могут достичь 0.8–1 мМ, кетоны 1–2 мМ под утро – мозг и мышцы работают на жирных кислотах и кетонах (~60–70% энергии ночного периода от них). Проснувшись и поев сладкого, человек вновь “закрывает” этот кран.

Вывод: Инсулиновая волна и липолитическая волна – зеркальные отражения. Для оптимального управления весом и энергией важно учитывать эту взаимосвязь: **чем дольше в сутках преобладает низкоинсулиновое состояние, тем больше суммарно жира сгорает.** И наоборот, частые инсулиновые пики удерживают организм в режиме запасания, минимизируя время на жиросжигание.

ЧАСТЬ 3: ПРАКТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ПИТАНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА

В этой части объединим научные данные в прикладные шаблоны, которые можно использовать для алгоритмов трекинга питания: *временной режим приёмов пищи (тайминг), “наложение” инсулиновых волн, влияние конкретных продуктов и нутрицевтивиков, а также потенциальные измеримые биомаркеры для слежения за этими процессами.*

3.1 Режим питания: частота и тайминг приёмов

Частота приёмов пищи – ключевой фактор определяющий, сколько часов в сутки тело проводит в состоянии высокого инсулина vs низкого. Как было показано (Рис.1), **редкие, более крупные приёмы дают возможность инсулину падать между ними, тогда как частые перекусы поддерживают хронически повышенный фон.**

Современные исследования подтверждают: при одинаковой калорийности увеличение частоты еды ведёт к **большой суммарной инсулиновой нагрузке** за день ¹. В эксперименте (PLOS 2012) здоровым мужчинам давали либо 3 стандартных приёма (завтрак/обед/ужин), либо 14 очень частых мини-меалов (каждый час) с равными калориями. Результат – при 14-разовом питании **пики глюкозы и инсулина были ниже, но практически не было возврата к базе, из-за чего общая AUC за 24 ч оказалась значимо выше (инсулин ~ +20%, глюкоза + ~10%)** ¹. То есть поджелудочная суммарно произвела больше инсулина, хотя калории те же. Кроме того, наблюдались постоянно повышенные “трофические” гормоны (инкретины, GIP), что может способствовать отложению энергии в жир.

С практической точки зрения, **режим 2–3 приёма пищи в день** создаёт благоприятные условия для жиросжигания между едой. Интервалы ~4–6 часов + длительный ночной перерыв позволяют **~10–12 часов/сутки быть в жиросжигающем режиме**. Напротив, режим “много маленьких

перекусов" (say, 5-7 раз/день, как советовали раньше для диабета) приводит к почти непрерывному инсулиновому фону и минимальному липолизу. Хотя пики ниже, суммарный инсулин и глюкоза больше ¹, и метаболически это схоже с постоянной подпиткой – тело меньше черпает из своих жировых резервов.

Ограничение "окна питания" (тайм-рестрикшн): Несколько исследований показывают пользу смещения приёмов в более короткое дневное окно (напр. 8-10 часов питания, 14-16 ч голод). Такой режим **продлевает ночной низкоинсулиновый период**, тем самым увеличивая продолжительность липолиза без изменения калорий. Клинически у людей с ожирением 8-часовое окно питания улучшало инсулин чувствительность и снижало гликемические пики по сравнению с распределением тех же калорий на 12+ часов ⁴². Это подтверждает важность "поста" для восстановления инсулинового свища.

Время суток приема пищи: Как отмечалось (циркадные ритмы), *утренние приёмы пищи* метаболически предпочтительнее: утром тело быстрее справляется с глюкозой, требуется меньше инсулина. Вечером – наоборот (плохая толерантность). Поэтому практический паттерн "**обильно завтракать, скромно ужинать**" имеет научное обоснование: исследования из Израиля показали, что при одной и той же суммарной калорийности группа с **большим завтраком и маленьким ужином** похудела больше и имела более низкий инсулин, чем группа с наоборот большим ужином ^{6 43}. Ночной поздний ужин ведёт к высокому инсулину, который может сохраняться во время сна, нарушая ночной липолиз (и даже влияет на сон через leptin/ghrelin).

Практика "не есть за X часов до сна": Рекомендуется за ~3-4 часа до сна не употреблять углеводы, чтобы на момент засыпания инсулин был уже низким – это обеспечивает ночную фазу жirosжигания и лучшую аутофагию (см. далее).

Исключения – спортсмены и особые случаи: Высокочастотное питание иногда применяется при наборе массы (постоянно высокая подача питательных веществ + инсулин = анаболизм мышц, но и жира тоже). Для обычного человека, стремящегося к здоровью и нормальному весу, чаще всего лучше меньше приёмов. Интересно, что **при равном калораже** и весе, регулярный (ритмичный) режим 3-разового питания показал лучшие показатели инсулина и липидов, чем "хаотичный" (3-9 раз разное каждый день) у здоровых женщин ⁴⁴. То есть *регулярность* тоже важна – организм адаптируется к ожидаемому ритму (подстраивает секрецию гормонов ЖКТ), и метаболизм работает слаженнее.

Вывод для алгоритма: Оптимально планировать крупные приёмы пищи с интервалом ≥ 4 часа, предпочтительно в активную часть дня (утро/день), и избегать частых необязательных перекусов. Алгоритм трекера может начислять "метаболические очки" за выдержаный интервал без калорий, когда пользователь пребывает в жirosжигании (например, >3 часа после еды – пошёл липолиз).

3.2 "Наложение" инсулиновых волн (meal stacking)

Meal stacking – приём пищи в то время, когда предыдущий ещё не завершил постпрандиальную фазу – ведёт к складыванию волн инсулина, препятствуя возвращению к базальному состоянию. Практически это означает, например: съесть десерт через час после обеда, или постоянно что-то перекусывать между основными трапезами.

Последствия наложения: - **Хронически повышенный инсулин в течение дня:** Как видно на графиках, второй приём, случившийся "на волне" первого, стартует с уже высоким инсулином, и

поверх него даёт ещё пик. В итоге инсулин может не опускаться до базы 8–10 часов подряд. Даже умеренные концентрации (~20–30 μ Ед/мл) при длительной экспозиции поддерживают анатомические процессы (синтез жира, торможение HSL) непрерывно. - **Отсутствие фаз жироотщигания:** Если человек позавтракал в 8:00, перекусил в 11:00, пообедал в 13:00, выпил сладкий кофе в 15:00, поужинал в 18:00 и чай с печеньем в 21:00 – ни разу за день инсулин не был низким достаточно долго, чтобы липолиз включился. Тело весь день использовало глюкозу, излишки пакуя в жир, но жир из депо не доставало вовсе. Алгоритм для такого пользователя мог бы предупреждать: “Вы не даёте организму времени сжигать жир в течение дня”. - **Усиление общей инсулинемии:** Мы уже отмечали, что суммарный AUC растёт при частом питании ¹. Интересный момент – повторный приём пищи, особенно богатой углеводами, на фоне ещё не нормализованного сахара может приводить к **кумулятивному гликемическому эффекту**: т.н. *stacked glucose excursions*. Это когда кривая глюкозы не успела вернуться к нулю, и следующая поднимается с приподнятого старта, достигая более высокой вершины. Это наблюдается у людей с пониженной толерантностью, когда частые углеводы ведут к постепенному “накапливанию” сахара в крови. Разумеется, инсулин тоже будет дольше и выше вырабатываться. - **Меньшее ощущение сытости долгосрочно:** Парадоксально, но исследования указывают, что **частые перекусы могут усилить суммарный аппетит**. Например, при высокочастотной схеме отмечались более постоянно подавленные грецин и повышенный инсулин, что теоретически снижает острый голод, но при этом субъективно люди не чувствовали себя более сытыми, а иногда даже ели больше ⁴⁵ ⁴⁶. В противоположность, при редких питательных приёмах более выражены колебания грецина (чувство голода перед едой сильнее, но насыщение после – полнее). Для трекера важно: частые перекусы не обязательно = отсутствие голода; часто наоборот – люди “загоняют” себя в постоянно умеренно голодное состояние без периодов полной сытости. - **Метаболическая нагрузка на β -клетки:** Постоянно держать инсулин высокий – значит заставлять поджелудочную работать без пауз. Есть гипотеза, что такие β -клеточные “марафоны” могут способствовать более раннему истощению или дисфункции островков, особенно при ИР. Это частично подтверждается тем, что интервальное голодание и снижение частоты могут улучшать первые фазы секреции (давая островкам “отдых”).

Идея “между едой – только вода”: Многие диетологи сейчас рекомендуют воздерживаться от калорийных напитков/перекусов между основными приёмами, позволяя инсулину упасть. Наши данные также указывают: лучшая стратегия – разрешить волне завершиться. Трекер питания мог бы отслеживать время от последнего калорийного события и отображать, когда пользователь “вернулся в жироотщигание” (например, через 3–4 часа индикатор, что инсулин низкий и липолиз возобновился). Если же пользователь ест, скажем, каждый час что-то маленькое – индикатор бы всё время оставался в положении “жироотщигание выключено”.

Однако: Есть нюансы – *индивидуальная реакция*. У некоторых здоровых, особенно очень активных людей, метаболизм настолько скор, что даже при 3-разовом питании их инсулин может падать до базы уже через 2 часа. В то же время у инсулинерезистентного и 6 часов может не хватить. Поэтому алгоритм мог бы калибровать “длительность волны” под каждого, учитывая, напр., показания CGM (косвенно) или данные толерантности.

Еще один момент – перекрытие макронутриентов: Если съесть углеводно-жирную пищу, жир из неё усвоится позже, когда инсулин от углеводов ещё высок – этот диетарный жир пойдёт прямо в запас, потому что липопротеинлипаза работает, а свой липолиз подавлен. Это называется “spillover effect”, когда до 50% съеденных жирных кислот при совместном употреблении с углеводами поступают в жировое депо (тк ткани заняты глюкозой) ⁴⁷. При разделении (углеводы отдельно от жиров, как в некоторых диетах) теоретически удаётся снизить этот эффект.

Вывод: Наложение волн – нежелательно для тех, кто стремится улучшить состав тела и метаболизм. Алгоритмически имеет смысл поощрять пользователя выдерживать паузы, а если перекус всё же случился – учитывать, что *предыдущая волна продлена*. Можно даже вводить метрику: % времени за сутки с инсулином выше базального (estim.) – у оптимального режима он минимален.

3.3 Специфические продукты и добавки, влияющие на инсулин и липолиз

Некоторые пищевые продукты или нутрицевтики оказывают **особое влияние** на инсулиновый отклик либо напрямую на липолиз. Отметим несколько, представляющих интерес:

- **Уксус (уксусная кислота):** Добавление ~1–2 ст.л. уксуса (например, яблочного) к углеводному блюду доказанно **снижает постпрандиальную гликемию и инсулин**. Механизм – замедление желудочного опорожнения и повышение чувствительности к инсулину в мышцах ⁴⁸. В исследовании для диабетиков уксус с хлебом понизил глюкозу после еды ~25–35%, а инсулин – тоже заметно ⁴⁸. Более того, при приёме уксуса на ужин отмечено более быстрое наступление ночного липолиза (снижение инсулина и повышения ночных ЖК) без влияния на утреннюю гипогликемию ⁴⁹. Для алгоритма: отметка “уксус” в приёме пищи могла бы сдвигать предполагаемую кривую вниз.
- **Корица:** Некоторые исследования показывают, что корица (дозы 1–6 г) может **улучшать инсулиновую чувствительность** и снижать постпрандиальный сахар. Метанализы противоречивы, но в целом у преддиабетиков отмечалось снижение AUC глюкозы ~10–15% с корицей. Механизм связывают с компонентом МНСР, который аки “имитирует инсулин”. Инсулин на фоне корицы часто бывает ниже для той же глюкозы – т.е. повышенна эффективность ⁵⁰.
- **Берберин:** Алкалоид из барбариса, работает схоже с метформином (активирует АМФК). Снижает глюкозу натощак и постпрандиальную, **умеренно снижает инсулин** (или улучшает HOMA-IR). Его включение в алгоритм – если пользователь принимает, можно ожидать меньшую инсулиновую волну.
- **Молочная сыворотка (whey) до еды:** Интересный прием – выпить порцию whey-протеина (~20 г) за 30 мин до углеводов. Это вызывает предварительный выброс инсулина и инкретинов, и когда основная глюкоза поступает, она усваивается лучше. Парадокс: да, протеин сам стимулирует инсулин, но за счёт него **снижается пик глюкозы** от еды, и общее бремя на β-клетки может быть ниже. Клинически у диабетиков такой прием уменьшал пик глюкозы ~28% и требовал меньше последующего инсулина ¹².
- **Продукты с низким инсулиновым индексом:** Например, бобовые, орехи, высококлетчатые овощи – дают меньше инсулина на калорию. Известно понятие **инсулиновый индекс продуктов** – он не всегда коррелирует с гликемическим. Например, молочные продукты имеют **высокий инсулиновый индекс** (то есть вызывают непропорционально много инсулина относительно глюкозы), вероятно из-за сочетания лактозы и молочного протеина (быстрый whey + IGF-1). Картофель тоже высокий II. А вот, скажем, говядина поднимает инсулин немало, но без гликемии – чисто аминокислотный стимул.
- **Алкоголь:** Этанол в малых дозах **может снизить глюкозу и инсулин** после углеводов, т.к. частично ингибитирует глюконеогенез и вызывает приоритизацию метabolизма этанола. Но! Это рискованно, и в целом алкоголь нарушает метаболизм жиров (останавливает окисление жирных кислот в печени, пока не разложится сам).

- **Капсаицин (перец чили):** Повышает адреналин слегка, может увеличить расход энергии и липолиз ненадолго. Небольшие исследования: +20–30 ккал/день расход, незначительное повышение жирных кислот.
- **Среднецепочечные триглицериды (МСТ):** Утилизируются быстро, почти как углеводы, но не требуют инсулина для клеточного захвата (идут прямо в печень -> кетоны). Ввод МСТ вместо части жиров в диете может повысить кетоны и усилить окисление жира. Инсулин на МСТ реагирует минимально.
- **Кофе:** Употребление черного кофе натощак повышивает ЖК (липолиз) но одновременно может поднять и глюкозу (глюконеогенез из-за адреналина), что у некоторых ухудшает утреннюю гликемию. Вообще, кофе (без сахара) перед тренировкой = больше жирных кислот и эффективность.
- **Омега-3 (рыбий жир):** Интересно, что длительный прием высоких доз ω-3 слегка повышает липолитическую активность и **улучшает жировую инсулинерезистентность** – т.е. снижает IC50 для инсулина в подавлении липолиза ⁵¹. По сути, делает жир более "послушным" инсулину и противовоспалительным, что может уменьшить фоновые уровни ЖК и триглицеридов.

Алгоритмически, учитывать каждый продукт сложно, но возможно введение неких тэгов. Например, пометив прием как "с уксусом" или "с корицей", можно чуть скорректировать расчет инсулиновой кривой.

3.4 Биомаркеры и измерения для отслеживания

Чтобы валидировать и калибровать модели "инсулиновых волн" и липолиза, полезны объективные **биомаркеры**:

- **Глюкоза крови (постпрандиальная):** Хотя это не прямой показатель инсулина, у большинства здоровых людей уровень глюкозы коррелирует с уровнем инсулина (поджелудочная выделяет столько, чтобы удержать глюкозу в норме). Используя CGM (датчик глюкозы), можно приблизительно оценивать время пика инсулина (совпадает или чуть раньше пика глюкозы ~45–60 мин) и время возврата глюкозы к базовой – которое обычно соответствует нормализации инсулина. Например, **если по CGM сахар вернулся к исходному через 3 часа**, можно считать, что и "инсулиновая волна" завершилась к тому же времени ². Однако у очень инсулинерезистентных может быть высокая инсулинемия при нормогликемии – скрыто; здесь лучше другие маркеры.
- **Дисплей инсулина (immunoassay):** Прямое измерение инсулина в динамике – золотой стандарт, но вне лаборатории трудно. Возможно, в будущем появятся бытовые сенсоры инсулина, но пока нет. Можно делать периодически лабораторные замеры на фоне разных нагрузок для персонализации.
- **C_{peptid}**: Маркер выработки инсулина β-клетками (1:1 с инсулином). В некоторых ситуациях может быть удобнее, т.к. не подвергается печёночному клиренсу. Но для постпрандиального мониторинга редко используется в быту.
- **Кетоновые тела (β-гидроксибутират) в крови/дыхании:** Отличный индикатор липолитического/fat-burning состояния. Если кетоны начали расти (>0.2–0.5 мМ в крови, или ацетон в выдохе тестируется) – значит инсулин достаточно низок и жиры активно окисляются. Алгоритм может учитывать утренний уровень кетонов или ночной (если есть устройство) – например, **высокий утренний кетон** = пользователь долго был в жirosжигании. Сейчас есть бытовые кетоновые breath-анализаторы (ацетон). Они могут дать бинарный сигнал: "да, вы в кетозе (жirosжигании)" или нет.
- **Свободные жирные кислоты в крови (НЕЖК):** тоже прямой маркер липолиза. В лаборатории можно замерять натощак и постпрандиально – оценить, как сильно падают после еды и как быстро восстанавливаются. Высокий ночной и низкий дневной профиль – норма. У ИР – даже днем могут не подавляться до низа.
- **RER (Respiratory Exchange Ratio) – дыхательный коэффициент:** Измеряется в метаболической камере или хорошим трекером. Если RER ~0.7-0.8 – значит сжигается преимущественно жир. Если ближе к 1.0 – углеводы. Отслеживая RER в течение суток, видим когда человек переключается.

Например, спустя ~4 часа после еды RER возвращается вниз – индикатор, что опять жир горит. Есть носимые индирект калориметры, но не широко пока. - **Темп снижения глюкозы ("glycemic dipping rate")**: Как быстро падает сахар после пика – косвенно отражает силу второй фазы инсулина и чувствительность. Крутой спад = либо очень чувствительные ткани, либо перепроизводство инсулина -> может даже гипо. Пологое снижение = медленное утилизирование. - **Лактат в крови:** Интересно, что при очень высоком инсулине и углеводах часть глюкозы перерабатывается в лактат (в RBC, мышцах гликолиз). Так что повышенный лактат постпрандиально – признак, что глюкозы избыточно. Но это тонкая материя.

В прикладном плане, **CGM + кетоновые сенсоры** – перспективный дуэт. Они как Yin-Yang показывают: голубая кривая глюкозы (и тень инсулина) и зеленая кривая кетонов (жир). В идеале трекер мог бы визуализировать: вот после еды кетоны упали до нуля – fat-burning off, потом через X часов начали появляться – fat-burning on. Это прямое отражение взаимодействия инсулин-липолиз, понятное пользователю.

Носимое устройство **Lumen** пытается по CO₂ оценивать, чем вы сейчас горите – углеводами или жирами – по сути RER через дыхание. Такие показатели могут интегрироваться.

Биохимия крови долгосрочно: Уровень инсулина натощак, HOMA-IR, лептин, адипонектин – могут отражать фон. Например, высокий лептин и инсулин = вероятно человек часто ел, мало жиросжигал (лептин коррелирует с жировой массой). Адипонектин высокий – обычно хорошая инсулиновая чувствительность, активный жиросжиг. Но это фоновые вещи.

Эпигенетические маркеры метаболизма: появляются наборы ДНК-метилирования, которые могут указать, был ли человек в длительном дефиците или профиците. Например, метилирование некоторых генов в лейкоцитах меняется при переходе на кето-диету и может служить “памятью” о метаболическом состоянии (см. часть 4).

В итоге, для отслеживания в реальном времени лучше ориентироваться на **CGM (глюкоза)** и возможно **кетоновые** сенсоры. Комбинация их сигналов позволит алгоритму достаточно точно угадывать динамику инсулина и липолиза.

ЧАСТЬ 4: НОВЫЕ И НЕОЧЕВИДНЫЕ ФАКТОРЫ (2020–2024)

Наконец, рассмотрим более *новые направления исследований* и факторы “второго порядка”, которые не всегда учитываются, но могут существенно влиять на метаболизм инсулина и жиров. Это особенно важно для создания **фундаментально продвинутого** трекера, выходящего за рамки базовой физиологии.

4.1 Микробиота кишечника и метаболизм инсулина

За последние годы стало ясно, что состав кишечных бактерий влияет на чувствительность к инсулину, уровень воспаления и даже непосредственную модуляцию постпрандиальных ответов:

- **Эндотоксин (LPS) и проницаемость кишечника:** При дисбиозе (например, избытке грам-отрицательных бактерий) больше липополисахарида проникает в кровь, вызывая хроническое низкоуровневое воспаление. Это приводит к инсулинорезистентности в мышцах и печени ⁵². То есть “нездоровая” микробиота может держать базальный инсулин выше и усиливать волны (β -

клетки компенсируют ИР). - **Фирмикуты vs Бактероидеты:** Некоторые исследования отмечали, что у людей с ожирением выше отношение Firmicutes/Bacteroidetes, что ассоциировано с большим извлечением энергии из пищи и склонностью к отложению жира. Снижение этого отношения (например, диетой с пребиотиками) иногда сопровождалось улучшением гликемического профиля, хотя прямая причинность обсуждается. - **Akkermansia muciniphila:** Эта бактерия, живущая на кишечной слизи, стала “звездой” исследований метаболизма. У худых и чувствительных к инсулину людей её обычно больше. При ожирении – меньше. Добавление Akkermansia в рацион (пилюли с пастеризованной культурой) в недавнем RCT показало улучшение инсулиновой чувствительности на ~+30% и снижение уровня инсулина натощак на -34% за несколько недель ⁵³. Механизмы: укрепление кишечного барьера (меньше эндотоксина), противовоспалительное действие и, возможно, стимулирование секреции инкретинов GLP-1, PYY. Это очень перспективно: трекер в будущем мог бы учитывать состав микробиоты (напр. через периодический секвенинг стула) – и настраивать рекомендации. Если у человека мало Akkermansia – предложить употреблять больше пребиотической клетчатки (олигофруктоза, инулин – пища для неё) или полиферментированных продуктов. - **SCFA (короткоцепочечные жирные кислоты):** Полезные бактерии (Ruminococcaceae, Bifidobacteria и др.) ферментируют клетчатку в ацетат, пропионат, бутират. Эти метаболиты действуют на рецепторы в кишечнике (FFAR2/3) и стимулируют высвобождение GLP-1 и PYY ⁵⁴. То есть **клетчатка через микробиоту - > ↑ GLP-1 -> ↓ постпрандиальный сахар/инсулин**. Также SCFA улучшает чувствительность к инсулину в мышцах (бутират – субстрат для мышц, пропионат – глюконеогенез в печени вместо аминокислот, экономит мышцы). Диеты, богатые пребиотиками, в экспериментах показали повышение эндогенного GLP-1 и улучшение гликемии ⁵⁵ ⁵⁶. - **Продукты микробиоты, влияющие негативно:** Открытие 2018 года – **имидазол-пропионат**. Эта молекула продуцируется определёнными бактериями из аминокислоты гистидина у людей с диабетом. Обнаружено, что ImP **блокирует инсулиновый сигнальный путь** (через mTOR/S6K) ⁵⁷. По сути, у некоторых диабетиков микробы вырабатывают вещество, делающее их более резистентными к инсулину. Чем выше ImP в крови – тем хуже контроль диабета ⁵⁸. Антибиотиками у мышей убрав эти микробы – улучшили чувствительность. Для трекера это пока слишком тонко, но концепция: состав бактерий способен как улучшить (SCFA, Akkermansia), так и ухудшить (ImP-продуценты, эндотоксин) инсулиновую экономику. - **Желчные кислоты и FXR/TGR5:** Микрофлора участвует в метаболизме желчных кислот, которые, в свою очередь, активируют рецепторы FXR (в печени) и TGR5 (в кишечных L-клетках, стимулируя GLP-1). Есть целая ось **микробиота–желчные кислоты–GLP-1**. Нарушения тут тоже влияют на постпрандиальные ответы. - **Пробиотики:** Некоторые пробиотические штаммы (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis*) в исследованиях уменьшали воспаление и слегка улучшали инсулиновые показатели, но данные разнятся. Пересадка микробиоты от худых людей улучшала чувствительность у метаболически больных, хотя эффект временный, если диету не менять.

Практически: в алгоритме будущего можно учитывать качество диеты, влияющей на микробиоту – больше клетчатки, ферментированные продукты = лучше инсулин. И, возможно, данные секвенирования микроорганизмов (например, маркеры вроде низкого *A.muciniphila* – сигнал рекомендовать вмешательство).

4.2 Эпигенетика и метаболическая “память”

Эпигенетические изменения – химические метки на ДНК и гистонах, влияющие на активность генов – обеспечивают “память” о прошлых метаболических состояниях. Это объясняет феномен **метаболической памяти**: ранний плохой контроль глюкозы у диабетиков приводит к осложнениям позже, даже если контроль улучшился ⁵⁹.

Механизмы: - **Гипергликемия** вызывает устойчивые изменения метилирования ДНК в клетках сосудов и иммунных клетках, поддерживая про-воспалительный и про-атерогенный генотип долго после нормализации сахара ⁶⁰. Например, высокий глюкозо-индуцированный NF-кВ остается активнее через "эпиген. метки" (acetylation H3K4) – продолжая повреждать сосуды ⁵⁹. - **Глюколипотоксичность** (избыток глюкозы и Жирных кислот) в β-клетках меняет их эпигеном, снижающий способность секретировать инсулин – часть причин прогрессирования диабета 2 типа ⁶¹. Но интереснее – можно ли обратить: исследования с выключением определенных гистондезацетилаз показали улучшение функции β-клеток. - **Диета родителей и потомство:** Классические примеры – Голодомор 1944 (Dutch Hunger Winter): дети матерей, переживших голод в первом триместре, имели больше рисков диабета и ожирения. Эпигенетика: у них выявили изменённое метилирование генов, связанных с метаболизмом, например IGF2. У отцов тоже: например, перекорм самцов крыс вызывает у потомства нарушения глюкозного обмена через метки на сперматозоидах (микроРНК). Это означает, что **наши нынешние метаболические выборы могут оставить след в эпигеноме, передаваемый далее.** - **Возрастное накопление меток:** С возрастом метаболически важные гены могут "заглушаться" (напр., адипонектин ген в жировой ткани – снижается экспрессия, повышается метилирование). Также отмечено, что потеря митохондриальной функции с возрастом частично эпигенетически обусловлена.

В контексте инсулина и липолиза: - У долгожителей часто выявляют эпигенетические профили, связанные с повышенной аутофагией и эффективным использованием жира (например, FOXO3-ассоциированные метилирования). - Тренировки и похудение **могут менять эпигенетику:** напр., после 6 мес. упражнений у людей обнаружили деметилирование промоторов генов окисления жиров в мышцах – т.е. активируется способность сжигать жир. - **Бariatрическая хирургия** и резкое похудение приводят к изменениям метилирования в сотнях генов печени и жира – много из них связаны с инсулинорезистентностью. Это часть механизма, почему раннее ожирение может оставить след даже после похудения.

Для трекера сразу эпигенетику не измеришь (нужны чипы/секвенсинг ДНК из клеток). Но можно учитывать, что **история** человека влияет. Например, кто в молодости был с ожирением или диабетом (даже если сейчас нормализовался) – у того может быть склонность к гиперинсулинемии из "памяти" клеток. Возможно, в будущем персонализированные модели будут включать эпигенетический профиль (уже есть старение по эпигенетике, можно и "метаболический возраст").

4.3 Бурый жир и активация термогенеза (холод, капсицин, иризин)

Бурая жировая ткань (БАТ) – специализированная на сжигании энергии в тепло (через термогенин UCP1). У взрослых её небольшое количество (область шеи, подключичные, околопочечные зоны), но открытие 2009 г.: она метаболически значима и может быть "включена" холодом или фармой. - **Активация БАТ улучшает метabolизм глюкозы:** Бурый жир потребляет глюкозу из крови подобно мышцам при активности. PET-сканирование показало, что в холода БАТ может поглощать до 50 г глюкозы за несколько часов – сравнимо с мышцами! Поэтому у людей с активным БАТ постпрандиальные гликемии ниже, лишняя глюкоза быстрее утилизируется. Инсулиновая чувствительность системно повышается ⁶² ³⁸. Одно исследование: 6 недель ежедневного холода (15°C по 2 часа) у диабетиков повысили чувствительность к инсулину на ~+25% и увеличили экспрессию UCP1. - **Бежевый жир:** Кроме классического бурого у взрослых "бежевые" адипоциты могут появляться в белой жировой ткани под влиянием иризина, холодовых стимулов, β3-агонистов. Эти клетки тоже экспрессируют UCP1 и "сжигают" жир. Чем больше у человека способность бежевения, тем легче ему избавиться от

избыточного жира при стимулирующих условиях. - **Факторы активации БАТ:** - **Холодовая экспозиция:** как упомянуто, лучший стимул. Достаточно 1-2 часа в день на +14..+17°C или контрастные процедуры, чтобы поддерживать тонус БАТ. - **Капсацин и капсиноиды:** имитируют холодовую активацию через рецептор TRP-V1 на сенсорных нейронах, что рефлекторно увеличивает симпатическую активность к БАТ. Доза ~10 мг капсацина/день в исследованиях давала +150 ккал/сутки расход (небольшой), часть за счёт бурого жира. Также отмечали снижение висцерального жира у людей, получавших капсиноиды 12 недель. - **Иризин:** как уже описывалось, мышечный гормон. У мышей инъекции иризина увеличивали расход энергии и бурый жир, у людей – его уровень растет от интенсивного тренинга. Если придумают лекарство (или уже разрабатывают аналоги). - **Thyroid hormone T3:** стимулирует дифференцировку бурого жира и UCP1, но системно ТЗ – слишком много побочек. - **Мелатонин:** есть данные, что у некоторых животных мелатонин способствует бежевению (в контексте сезонов). У людей роль неясна.

- **Влияние на липолиз:** Когда БАТ активируется, ему нужны жирные кислоты – он берет их из двух источников: (1) из собственных запасов (бурый жир содержит липиды), (2) из крови – тянет из белого жира. То есть холод одновременно вызывает липолиз в WAT и сжигание этих ЖК в БАТ. Одно исследование сообщило, что при холодае уровень триглицеридов и ЖК в плазме снижается – потому что бурый их “очищает”³⁸, предотвращая атерогенную ситуацию. БАТ таким образом как “умная печка” сжигает лишние калории и улучшает профиль крови.

Перспектива: Методы увеличения активности бурого жира рассматриваются как лечение ожирения и диабета. Уже тестируют β3-адренорецепторов агонисты (мирабегрон, препарат от мочевого пузыря, показал повышение расхода энергии ~+200 ккал и небольшое улучшение инсулина). Для продвинутого трекера можно учитывать: если пользователь практикует холодный душ/ванны или живет в холодном климате – возможно, его инсулин чувствительность выше. В идеале – маркировать эти активности.

4.4 Природные агонисты GLP-1 и инкретиновый эффект

Агонисты рецептора GLP-1 (типа лекарств семаглутид, лираглутид) – революция в лечении диабета и ожирения. Но в природе тоже есть способы усилить GLP-1: - **Клетчатка и резистентный крахмал:** как обсуждали, через SCFA механизм⁵⁵. Особенno пребиотики (инулин, олигофруктоза) – в опытах +GLP-1, +PYY, отсюда более низкий аппетит и лучшая гликемия. - **Горькие овощи/настоинки:** L-клетки кишечника имеют рецепторы на горькие соединения, и их стимуляция может вызывать выброс GLP-1. Например, горькая дыня (*Momordica charantia*) – народное средство от диабета – содержит компоненты, стимулирующие секрецию инкретинов и сниж. сахар. - **Аминокислоты:** Белковые гидролизаты, особенно богатые *L-аргинином*, *L-аланином*, *L-глутамином*, влияют на кишечные рецепторы (или прямым питанием L-клеток) и повышают GLP-1. Глутамин вообще рассматривается как потенциальный терапевтический нутриент для повышения инкретинов. - **Берберин:** Кроме влияния на AMPK, есть работы, что он задерживает распад GLP-1 (ингибитирует DPP-4 фермент)⁶³. Поэтому берберин немного подобен фарме – продлевает действие собственного GLP-1. Это частично объясняет, почему у берberина эффект снижения сахара натощак и улучшение HbA1c ~ на 0.5-1%. - **Диосмин и нарингин (флавоноиды цитрусовых):** Увеличивают выделение GLP-1 и выраженность инкретинового эффекта (исследования на животных, но интересны). - **Протеиновый завтрак:** Обильный белковый завтрак показан стимулировать дневной инкретиновый ответ и снижать общую глюкозу (как тело: “зарядили” L-клетки с утра). - **Ферментированные продукты:** Есть данные, что *пропионат* (продукт ферментации клетчатки) при добавке (как соли) стимулирует L-клетки и улучшает чувство насыщения и снижает вес (исследование PROPID trial: пропионат снижал прибавку веса у людей).

Итого, *натуральные агонисты GLP-1* скорее косвенные – это питание, богатое ферментируемыми волокнами и некоторые фитонутриенты. Они не сравняются по силе с фармой (где уровень GLP-1 повышается в разы над физиологией), но всё же заметно. Для трекера: можно поощрять прием пищи, богатой *пребиотиками, бобами, зеленью*, чтобы поднять естественный GLP-1 и тем самым сгладить инсулиновые пики.

4.5 Аутофагия, mTOR и интервалы без еды

Аутофагия – внутренний механизм “самопоедания”, удаления поврежденных компонентов клетки, запускается при дефиците питательных веществ. Она тесно связана с путями инсулина: - Главный ингибитор аутофагии – путь **Insulin/IGF-1 → mTORC1**. Когда есть пища, инсулин и аминокислоты активируют mTOR, а он **блокирует аутофагию** (fosфорилирует ULK1, TFEB и др. – стоп сигналы). - Наоборот, **в отсутствии еды** (инсулин низкий, АМФК высокий) mTOR отключается, и запускаются аутофагические процессы – клетка перерабатывает мусор, рециркулирует аминокислоты, вычищает митохондрии.

В контексте питания: - **Короткие интервалы между едой = мало аутофагии.** Постоянная подача аминокислот/инсулина не даёт клеткам перейти в режим очистки. Это может способствовать накоплению дефектных белков, органелл, что связано со старением и метаболическими болезнями (напр., ожирение печени – там нарушен аутофагический липолиз). - **Длительный ночной пост или специально включённые голодания** = периоды аутофагии. Например, через ~16 часов без еды аутофагия системно усиливается многократно (показано на людях: маркеры авт. в лейкоцитах повышаются). Это один из аргументов в пользу 16/8 интервального голодания – не только жир сжигается, но и клеточное “ТО” проходит. - **Аутофагия в β-клетках и α-клетках поджелудочной:** Интересно, что аутофагия нужна для поддержания функции островков. В экспериментах IF (черед. день голодания) улучшало β-клеточную массу и чувствительность – вероятно через очистку повреждений. У тучных мышей аутофагия подавлена, и это способствует диабету; разгоняя аутофагию (фармакологически, напр. берберином или треонином) – улучшают инсулиновую секрецию. - **mTOR и инсулинерезистентность:** Хронически активированный mTOR (от постоянного переедания) вызывает блокировку инсулинового сигнала (“feedback” через S6K1 fosфорилирует IRS1 на ингибирующих сайтах)⁶³. То есть переизбыток питания → mTOR всегда “вкл” → клетки становятся глухи к инсулину. А периодическое подавление mTOR (пост, метформин, рапамицин) снимает этот блок. В этом плане короткие голодания или метформин “рестартуют” чувствительность. - **Autophagy vs Lipolysis:** В жировых клетках есть феномен *липофагия* – аутофагия может напрямую поглощать капли жира. При голоде часть жира мобилизуется не только HSL, но и аутофагосомами. Если аутофагия нарушена – возможно, труднее избавляться от жира.

Из новых данных: **комбинация кетогенной диеты и интервального голодания** сильно усиливает аутофагию в печени – это рассматривается как метод борьбы с жировым гепатозом и старением печени.

Для трекера: аспект **здравья на уровне клеток**. Можно вводить показатель “время с активной аутофагией” – примерно начинает тикать после ~14-16 часов от последнего приема белка/ углеводов. Поощрять иногда длительный ночной перерыв >16 ч (например, ужин рано, завтрак поздно) – для клеточного очищения. Пользователи, заинтересованные в долголетии, оценят метрику “autophagy score”.

4.6 Кетоновые тела как сигнальные молекулы

Мы уже касались ВНВ (β -гидроксибутират) – это не просто альтернативное топливо для мозга при голоде, но и **молекула-регулятор**: - **HDAC inhibition**: ВНВ в физиолог. концентрациях (1–2 мМ) ингибитирует класс I гистондезацетилазы^{64 65}, что ведёт к усилению экспрессии множества генов, связанных со стрессоустойчивостью и антиоксидантной защитой. Конкретно, в Science (2013) показали, что ВНВ → HDAC3 блок → ↑ ацетилизация генов FOXO3A, MT2 – результат **снижение оксидативного стресса** в клетках^{64 65}. Это механизм, почему голодание/кето могут иметь нейропротективный и антистарительный эффект – ВНВ действует как **эпигенетический регулятор**. - **Воспаление и NLRP3**: ВНВ способен напрямую подавлять воспалительную активность NLRP3-инфламмасомы (важный комплекс в иммунных клетках). Это уменьшает выработку IL-1 β , IL-18 – факторов, связанных с инсулинерезистентностью и повреждением β -клеток. Т.о. кетоны обладают **антивоспалительным** действием, улучшая общий метаболический фон (т.к. снижение воспаления = повышение чувствительности к инсулину). - **Рецептор HCA2 (GPR109A)**: как обсуждалось, ВНВ – лиганд этого нияцинового рецептора на жировых клетках и иммунных. Активация HCA2 в **макрофагах** переключает их в противовоспалительный, нейро- и сосудопротективный фенотип⁶⁶. А в адипоцитах – тормозит липолиз (сродство ВНВ к HCA2 примерно 1/10 от никотиновой кислоты, но при длительном голоде концентрация ~5 мМ, чего уже хватает). Поэтому ВНВ отчасти самогасит слишком сильный липолиз, предотвращая кетоацидоз – элегантная автoreгуляция. - **Гормоны голод/насыщения**: Кетоны могут воздействовать на гипоталамус: есть сведения, что ВНВ сигнализирует о “энергии достаточно” и может снижать уровень грелина. У людей на кето-диете наблюдается повышенный уровень циркулирующего грелина парадоксально, но **снижение субъективного голодания**. Механизм до конца неясен, но предполагают, что кетоны модулируют гипоталамические нейроны, снижая потребность в глюкозе и, возможно, влияя на AGRP/NPY системы. - **Чувствительность к инсулину**: С одной стороны, кетогенная диета может вызывать физиологическую инсулинерезистентность в некоторых тканях (меньше утилизация глюкозы мышцами – сохраняют для мозга). С другой – низкий инсулин и противовоспалительный эффект кетонов улучшает патологическую ИР при диабете. Например, у диабетиков кето-диета снижает инсулин и глюкозу, а HOMA-IR улучшается. Но при нагрузочном teste толерантность снижена (это скорее адаптация, не вред). - **Longevity signals**: ВНВ иногда называют “молекула долголетия”, т.к. она имитирует эффекты ограничения калорий. В экспериментах с червями и мышами добавление ВНВ продлевало жизнь. Возможно, благодаря сочетанию эффектов: эпигенетика + снижение глюкозы + аутофагия + анти-воспаление.

Современный интерес – использовать экзогенные кетоны (питевые эфиры ВНВ) для лечения метаболических и неврологических болезней. Они повышают ВНВ до 1–3 мМ без голодания. Есть данные, что у сердечных пациентов улучшается функция сердца, у диабетиков – немного снижается глюкоза. Но это ещё новое поле.

Для нашего контекста: кетоны могут считаться **биомаркером включения “режима выживания”**, который одновременно: - означает, что жир сжигается, - и запускаются полезные каскады (аутофагия, антиоксидант). Трекер может поощрять попадать периодически в лёгкий кетоз (0.5–1 мМ) через пост или угл. ограничение, для системной пользы.

Противоречия и баланс: Конечно, крайности – кето диета 24/7 – не всем показана. Высокие кетоны + высокий жир в питании у некоторых ведут к повышению LDL-холестерина, например. А у спортсменов кето может снизить анаэробную эффективность. Так что алгоритм должен быть персонализированным.

Заключение: Мы прошли от базовых понятий инсулиновой волны и факторов её определяющих – до тончайших современных исследований микробиоты и эпигенетики. Для создания “алгоритма уровня исследовательской лаборатории” важно учитывать все эти уровни: 1. **Операциональный уровень:** сколько, когда и чего человек ест – формирует кривые инсулина и паузы липолиза (Части 1–3). 2. **Молекулярный уровень:** состояние воспаления, микробиоты, гормонов насыщения – модулирует эффективность первого (Часть 4). 3. **Индивидуальный генетический/эпигенетический фон:** определяет, как человек реагирует на стандартные рекомендации (Часть 4).

Соединив эти данные, трекер мог бы дать truly **персонализированные советы**. Например: “Ваш профиль глюкозы показывает долгие хвосты после еды – возможно, у вас инсулинерезистентность или мало активного бурого жира. Попробуйте увеличивать физ. активность после еды и добавлять уксус – это сократит длительность инсулиновой волны. Также учитывая, что вы мало спите (<6ч), это может повышать ваш инсулин на ~20% ²⁴ – постарайтесь улучшить сон для метаболической пользы.”

Таким образом, мы не просто фиксируем калории, а **понимаем динамику гормонов и субстратов** у конкретного пользователя. Это и есть фундамент подхода следующего поколения – **метаболически интеллигентный трекер питания**.

¹ ⁴⁵ ⁴⁶ Effects of Meal Frequency on Metabolic Profiles and Substrate Partitioning in Lean Healthy Males | PLOS One

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0038632>

² RACGP - HbA1c, blood glucose monitoring and insulin therapy

<https://www.racgp.org.au/afp/2014/september/hb1c-blood-glucose-monitoring-and-insulin-therapy>

³ ⁷ The Role of GLP-1 Signaling in Hypoglycemia due to Hyperinsulinism

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8987579/>

⁴ Content - Health Encyclopedia - University of Rochester Medical Center

https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content?contenttypeid=167&contentid=glucose_two_hour_postprandial

⁵ ¹⁴ ¹⁷ Additional Insulin Is Required in Both the Early and Late Postprandial Periods for Meals High in Protein and Fat: A Randomized Trial - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33954780/>

⁶ Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870289/>

⁸ Patterns of Insulin Secretion During First-Phase ... - PubMed Central

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8635794/>

⁹ cdn.clinicaltrials.gov

https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/83/NCT02772783/Prot_SAP_000.pdf

¹⁰ How Long After You Eat Does Your Sugar Go Up? | GlucoSense

<https://www.glucosense.ai/blog/timing-of-blood-sugars-after-eating>

¹¹ Review Continuous glucose monitoring in a healthy population ...

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049523002445>

¹² Food Order Has a Significant Impact on Postprandial Glucose ... - NIH

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4876745/>

- 13** Low-Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes
<https://diabetesjournals.org/care/article/26/8/2261/22776/Low-Glycemic-Index-Diets-in-the-Management-of>
- 15** Effect of high protein and fat diet on postprandial blood glucose ...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276255/>
- 16** Amount and Type of Dietary Fat, Postprandial Glycemia, and Insulin ...
<https://diabetesjournals.org/care/article/43/1/59/35885/Amount-and-Type-of-Dietary-Fat-Postprandial>
- 18** The impact of food order on postprandial glycemic excursions ... - NIH
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7398578/>
- 19** Postprandial glucose, insulin and incretin responses differ by test ...
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561419301542>
- 20** Postprandial glucose and insulin curves either with the habitual...
https://www.researchgate.net/figure/Postprandial-glucose-and-insulin-curves-either-with-the-habitual-breakfast-and-the_fig3_51492183
- 21** Postprandial plasma glucose, insulin, glucagon and triglyceride ...
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF01221966>
- 22** Exercise Prescription for Postprandial Glycemic Management - MDPI
<https://www.mdpi.com/2072-6643/16/8/1170>
- 23** Postprandial exercise attenuates glucose and insulin and is ... - NIH
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12641450/>
- 24** One Night of Partial Sleep Loss Triggers Insulin Resistance
<https://drkumardiscovery.com/posts/single-night-partial-sleep-deprivation-induces-insulin-resistance/>
- 25** Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters ...
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00298.2015>
- 26** Biphasic Curves: Double-Peaking After Meals - Veri
<https://www.veri.co/learn/biphasic-curve-metabolic-health?srsltid=AfmBOorcIQkCbkkFo5AheBBIh-i4AIIdiAfft9Jwk2viAfIthfaY9fnbS>
- 27** Insulin Inhibits Lipolysis in Adipocytes via the Evolutionarily ... - NIH
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3753874/>
- 28** insulin and adipose tissue fatty acid metabolism
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00620.2020>
- 29** **30** **36** Optimizing measures of insulin-regulated lipolysis in humans - PubMed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40411805/>
- 31** The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and ... - JCI
<https://www.jci.org/articles/view/5479>
- 32** Postprandial Metabolism, Inflammation, and Plasma Bile Acid ...
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.70174>
- 33** Anti-Lipolysis Induced by Insulin in Diverse Pathophysiologic ...
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7227813/>
- 34** Insulin dose response analysis of free fatty acid kinetics - PubMed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161228/>
- 35** Insulin regulation of regional lipolysis in upper-body obese and lean ...
<https://insight.jci.org/articles/view/175629>

- 37** Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients ...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26147760/>
- 38** Cold-Induced Brown Adipose Tissue Activity Alters Plasma Fatty ...
<https://academic.oup.com/jcem/article/102/11/4226/4117435>
- 39** The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective ...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24845831/>
- 40** Gut Microbial Metabolite Imidazole Propionate Impairs Endothelial ...
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.124.322346>
- 41** Antilipolytic Insulin Sensitivity Indices Measured during an Oral ...
<https://www.e-enm.org/journal/view.php?number=2593>
- 42** Study to Investigate Whether Time-Restricted Eating Can Lead to ...
<https://ddeacademy.dk/grant-recipients/study-to-investigate-whether-time-restricted-eating-can-lead-to-weight-loss-and-better-blood-sugar-regulation-in-people-with-type-2-diabetes/>
- 43** (PDF) The Suprachiasmatic Nucleus Controls Circadian Energy ...
<https://scispace.com/papers/the-suprachiasmatic-nucleus-controls-circadian-energy-4e0ns8eu20>
- 44** Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women - PubMed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220950/>
- 47** Tracing the fate of dietary fatty acids: metabolic studies of ...
<https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/tracing-the-fate-of-dietary-fatty-acids-metabolic-studies-of-postprandial-lipaemia-in-human-subjects/34A55281E03C01163C6B430B5360F8B6>
- 48** Vinegar consumption can attenuate postprandial glucose ... - PubMed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28292654/>
- 49** Vinegar Consumption Increases Insulin-Stimulated Glucose Uptake ...
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4438142/>
- 50** Vinegar Benefits for Diabetes
<https://diabetesaction.org/article-vinegar>
- 51** Very-long-chain ω -3 fatty acid supplements and adipose tissue ...
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522049292>
- 52** A Disruption of the Microbiota Is Linked to the Formation of a ...
<https://presse.inserm.fr/en/a-disruption-of-the-microbiota-is-linked-to-the-formation-of-a-molecule-promoting-type-2-diabetes/60150/>
- 53** Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and ...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263284/>
- 54** Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in ...
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10790698/>
- 55** Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 ...
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5148911/>
- 56** Arabinoxylan as well as β -glucan in barley promotes GLP-1 ...
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580822001431>
- 57** Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling ...
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418313060>

58 Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with ...

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-19589-w>

59 Epigenetic Mechanisms of Metabolic Memory in Diabetes

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.112.268375>

60 Epigenetic Mechanisms in Diabetic Vascular Complications and ...

<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/2/328/39499/Epigenetic-Mechanisms-in-Diabetic-Vascular>

61 Metabolic memory: mechanisms and diseases - Nature

<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01755-x>

62 Metabolic responses to mild cold acclimation in type 2 diabetes ...

<https://www.nature.com/articles/s41467-021-21813-0>

63 Microbial Imidazole Propionate Affects Responses to Metformin ...

[https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(20\)30370-3](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30370-3)

64 Suppression of Oxidative Stress by β -Hydroxybutyrate, an ... - Science

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1227166>

65 β -Hydroxybutyrate inhibits histone deacetylase 3 to promote claudin ...

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-020-05305-2>

66 The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective ...

<https://www.nature.com/articles/ncomms4944>