



**Рис. 1:** Суточные профили глюкозы (A) и инсулина (B) 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 инсулином <sup>6</sup>. 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) <sup>6</sup>, т.е. вечерняя «инсулиновая волна» длится дольше.

## Фазы постпрандиальной инсулиновой динамики

Инсулиновый ответ имеет **две фазы**. *Первая фаза* – быстрый выброс заранее накопленного инсулина  $\beta$ -клетками – начинается через минуты после еды (особенно на быстрые углеводы) и достигает пика к ~30-й минуте <sup>7</sup>. 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 веществ <sup>8</sup>. В норме после пика (~1 ч) концентрация инсулина начинает плавно снижаться (плато/спад второй фазы) и к ~3 часам постпрандиально выходит на исходный уровень <sup>2</sup>.

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  $\mu\text{Ед/мл}$  или более в абсолюте) за ~30–45 мин <sup>9</sup>. - **Пик и плато**: ~30–60 мин. Максимум секреции. Для смешанного обеда характерны пики ~50–100  $\mu\text{Ед/мл}$  ( $\approx 300\text{--}600$  пмоль/л) у здоровых <sup>9</sup>. Затем возможна небольшая **вторичная волна** через ~90–120 мин (бифазный профиль глюкозы и инсулина) <sup>10 11</sup> – 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  $\mu\text{Ед/мл}$  (30–60 пмоль/л). Наступает *постабсорптивный период*, 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
<b>Гликемическая нагрузка пищи</b> (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) <sup>9</sup> ; ↑ AUC инсулина. Низкий GI → более плавная, меньшая волна.	<i>Острая</i> , сразу постпрандиально (0–2 ч).
<b>Состав углеводов</b> (простые сахара vs крахмал, наличие клетчатки)	Простые сахара (глюкоза, хлеб) быстро повышают ГК. Клетчатка и резистентный крахмал замедляют всасывание.	Простые: <b>резкий высокий пик</b> (инсулин ↑ на ~40–80% сильнее) <sup>12</sup> . Клетчатка: пик ниже, волна длительнее но сглажена (инсулин ↓ ~20–30% и AUC ↓) <sup>12</sup> .	<i>Острая</i> , 0–2 ч (пик), влияние на AUC до ~3 ч.
<b>Белок в составе блюда</b> (особенно легкоусвояемый, напр. сывороточный)	Аминокислоты стимулируют инсулиновую секрецию (аргинин, лейцин – инсулинотропны); плюс повышают GLP-1 и GIP (инкретиновый эффект).	Умеренное ↑ инсулина. <i>Протеин сам по себе</i> может дать значимый выброс (на ~20–30 мЕд/мл). В сочетании с углеводами – <b>усиливает</b> и пролонгирует волну (эффект “увеличения дозы”). Высокобелковый приём может поддерживать приподнятый инсулин до 4–5 ч <sup>14</sup> .	<i>Острая + отсроченная</i> : удлинение второй фазы (2–4 ч) за счёт глюконеогенеза АК <sup>15</sup> .

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
<b>Жир в составе блюда</b> (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.	<b>Смещает волну вправо:</b> ↓ скорость повышения глюкозы → более низкий начальный пик инсулина (↓ на ~20–30% при +40 г жира <sup>16</sup> ), но <b>продлевает</b> секрецию. Поздняя постпрандиальная фаза (3–5 ч) – инсулин остаётся выше, чем при обезжиренном блюде <sup>5</sup> . Итоговая AUC инсулина может ↑ из-за продления (при высоком жире требует <i>дополнительного инсулина</i> во второй половине постпрандиального периода <sup>5</sup> ).	<i>Отсроченный эффект:</i> влияет после 1-го часа: сдвиг пика на ~60–90 мин, пролонгация до 4–6 ч.
<b>Порядок приёма пищи</b> (например, сначала белки/овощи, потом углеводы)	Вначале пища, не вызывающая резкого сахара (белок, клетчатка) → замедление всасывания углеводов; инкретиновая реакция заранее; более низкий гликемический пик.	<b>Снижает</b> постпрандиальный инсулин и глюкозу. Напр., “углеводы последними” дали ↓ глюкозы на 30–37% через 30–60 мин и ↓ инсулина на аналогичные <b>~20–40%</b> в первые 2 ч <sup>12</sup> . Общий AUC инсулина снижается (эффект сопоставим с приемом лекарств-блокаторов всасывания) <sup>18</sup> .	<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
<b>Физическая форма пищи</b> (цельные зерна vs мука, твёрдое vs жидкое)	Размер частиц и структура пищи влияют на скорость ферментации и всасывания. Жидкая пища быстрее покидает желудок.	<b>Цельные и твёрдые продукты:</b> 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 <sup>20</sup> .	<i>Острая:</i> первая ~1 ч и пик.
<b>Температура и обработка</b> (напр. охлаждение крахмалистых продуктов)	Влияние на структуру крахмала (ретроградация при охлаждении -> резистентный крахмал). Тёплая пища быстрее переваривается.	<b>Охлаждённые крахмалы (резистентный крахмал):</b> снижают глюкозный и инсулиновый пик (часть крахмала не усваивается тонким кишечником, ↓ гликемия). <b>Горячая пища:</b> может повысить гликемию (есть данные, что тёплые напитки/супы ускоряют опорожнение). Количественно: 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.	<b>Ухудшение толерантности вечером:</b> приём пищи в биологический вечер даёт ↑ глюкозы ~+17% и меньший выброс инсулина в первые 30 мин (на <b>27% ниже</b> ), требуя более длительной секреции позднее <sup>6</sup> . => 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 (~+1 ч до нормализации). Хронически – при сменной работе постоянно ухудшен профиль.
Предварительная физическая активность (до еды)	Упражнения ↑ чувствительность к инсулину мышц (через повышенную GLUT4 транслокацию и запас гликогена). Также частично опустошают гликоген.	<b>Снижает требуемый инсулин.</b> Активность перед едой ведёт к более низкому инсулиновому ответу на ту же глюкозную нагрузку (улучшенная утилизация). Пример: тренировка до еды ↑ поглощение глюкозы мышцами, инсулин постпрандиально ниже вплоть до ~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
<b>Физическая активность после еды</b> ("постпрандиальная прогулка")	Рабочие мышцы напрямую потребляют поступившую глюкозу (инсулин-независимый захват на фоне упражнения). Также ускоряется циркуляция, доставка инсулина к тканям.	<b>Снижает пик глюкозы и инсулина.</b> Даже 10–15 минут умеренной ходьбы <b>сразу после еды</b> приводят к ощутимому уменьшению постпрандиальных пиков: в исслед. у пожилых короткая прогулка снизила глюкозу $\sim +30\%$ vs сидение, а инсулин – на <b>порядка 18–20%</b> <sup>23</sup> . 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).
<b>Недостаток сна</b> (острый и хронический)	Дефицит сна ↑ уровень кортизола и симпатический тонус, что вызывает <b>инсулинорезистентность</b> периферии. Снижается толерантность к глюкозе.	<b>Усиливает инсулиновую реакцию</b> на ту же нагрузку (т.к. чувствительность ниже). Однократное сокращение сна до 4 ч/ночь вызывает $\sim +20\text{--}25\%$ повышение инсулина на стандартный ГТТ на след. день <sup>24</sup> . Хроническое недосыпание ассоциировано с повышенным инсулиновым фоном и риском диабета <sup>25</sup> .	<i>Острый:</i> эффект уже на утро после бессонной ночи. <i>Хронический:</i> пролонгированная инсулинорезистентность.

Фактор	Механизм влияния	Эффект на инсулиновый ответ	Время воздействия
<b>Стресс, уровень кортизола</b>	Кортизол контринсулярный гормон: ↑ глюкозу (глюконеогенез) и ↓ чувствительность тканей к инсулину. Адреналин (острый стресс) также повышает ГК.	<b>Повышает базальный и постпрандиальный инсулин.</b> 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.
<b>Индивидуальная инсулинорезистентность (метаболическое здоровье)</b>	Сниженная чувствительность → поджелудочная выделяет больше инсулина для того же контроля глюкозы.	<b>Увеличение амплитуды и длительности волны.</b> У лиц с ИР/преддиабетом постпрандиальный инсулин выше нормы на ~30–50%, а возврат к базе замедлен (на +1–2 ч дольше) <sup>6</sup> . При СД2 – ещё выше (в ранней стадии) либо, наоборот, недостаточно (при истощении β-клеток).	<i>Хроническое состояние:</i> проявляется при каждом приёме пищи.
<b>Фаза менструального цикла (у женщин)</b>	Гормоны цикла влияют на чувствительность к инсулину: во 2-й фазе (лютеиновая, высокий прогестерон) – более выражена инсулинорезистентность.	<b>Небольшое усиление волны</b> 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
<b>Возраст</b>	С возрастом чувствительность к инсулину снижается; секреция инсулина тоже может снижаться, но у многих компенсаторно ↑ (возрастная ИР).	<b>Замедление утилизации глюкозы:</b> у пожилых наблюдается длительная постпрандиальная гиперинсулинемия. Напр., у 70-летних АУС 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.
<b>Медикаменты</b> (некоторые примеры)	Различные препараты могут усиливать или ослаблять инсулиновый ответ.	<b>β-блокаторы:</b> снижают чувствительность к инсулину, ↑ постпрандиальный инсулин. <b>Тиазидные диуретики</b> – схожий эффект. <b>Глюкозопонижающие (метформин, агонисты GLP-1):</b> 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 **монофазическая** (один широкий пик) часто наблюдается при метаболических нарушениях <sup>26</sup>. Бифазный ответ (с небольшим снижением глюкозы к ~1 ч и вторым подъёмом ~2 ч) ассоциирован с **лучшей чувствительностью** <sup>26</sup> – это признак эффективной первой фазы, быстро снизившей сахар, после чего вторая фаза уравнивает 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 <sup>5</sup>.

**«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 жиросжиганию (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 главным 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 анти-липолитический фактор:** он почти мгновенно тормозит высвобождение жирных кислот из жировых клеток. Механизм: инсулин → активация фосфодиэстеразы (PDE3B) → снижение cAMP → инактивация гормончувствительной липазы (HSL) и ATGL <sup>27</sup> <sup>28</sup>. 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 *эугликемического клэмпа* показано, что при повышении инсулина всего до ~15–20 мЕд/мл происходит ~50%-ное угнетение выхода ЖК из жировой ткани <sup>29</sup> <sup>30</sup>. Полумаксимальное подавление (IC<sub>50</sub>) липолиза у здоровых достигается при инсулине порядка десятков мЕд/мл. Нередко уже базального уровня инсулина (~5–10 мЕд/мл) хватает, чтобы держать липолиз в

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

Например, натошак 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) <sup>31</sup> <sup>32</sup>. Так, после жирного кето-обеда кетоны и жирные кислоты могут через ~4–6 часов взмыть выше утренних значений – сигнализируя о переходе к фазе активного жиросжигания.

**Порог инсулина для липолиза:** приближённо, пока инсулин >~15–20  $\mu\text{Ед/мл}$ , высвобождение жира из депо существенно подавлено у большинства людей. Когда же инсулин опускается ниже ~10  $\mu\text{Ед/мл}$  и продолжает падать к базальному (~5 и ниже) – гормончувствительная липаза снова активируется, и жир начинает интенсивно мобилизоваться для снабжения энергией мышц и органов <sup>33</sup> <sup>34</sup>. 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 **инсулинорезистентностью жировой ткани** порог может смещаться: их жир менее чувствителен к тормозящему действию инсулина, т.е. нужен более высокий инсулин для той же степени подавления <sup>35</sup>. Такие люди натошак имеют повышенные ЖК (жир “утекает” несмотря на инсулин) и повышенный уровень инсулина одновременно – замкнутый круг. Улучшение чувствительности (напр. похудение) снижает IC<sub>50</sub>: жир начинает “слушаться” даже малого инсулина <sup>36</sup> <sup>30</sup>.

**Роль контринсулярных гормонов:** В отсутствие инсулина главным драйвером липолиза становятся *катехоламины* (адреналин, норадреналин) через  $\beta 3$ -рецепторы адипоцитов → ↑ cAMP → 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 <sup>31</sup>, а кетоны  $\beta$ -окисления (3- $\beta$ -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  $\beta$ -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 “пускатели” липолиза. Адреналин, связавшись с  $\beta_3$ -адренорецепторами адипоцитов, запускает каскад через протеинкиназу A, 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  $\beta$ -рецепторы. Кофеин блокирует фермент фосфодиэстеразу, **удлиняя действие cAMP** в клетке, тем самым пролонгируя липолиз <sup>28</sup>. 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 нездоровый 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 <sup>37</sup>. В ходе активации BAT у здоровых отмечено улучшение утилизации субстратов: инсулин снижается, а жирные кислоты сжигаются в теплопроизводстве <sup>38</sup>. То есть холод *переключает метаболизм в режим сжигания*. Кроме того, холод индуцирует выделение гормона иризина (мышечного) и FGF21 (бурого жира), которые способствуют “бежеванию” 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 двоякий фактор.

- **Гипокалорическая диета и кетоны:** При снижении калорийности питания организм адаптируется – хронич. снижается инсулин натощак, повышается уровень свободных ЖК и кетоновых тел. *Кетоны ( $\beta$ -гидроксипутират)* сами по себе сигнализируют организму об обилии жира: интересный факт – ВНВ **связывается с рецептором HCA2 (GPR109A)** на жировых клетках, *так же как ниацин*, и через него может немного тормозить липолиз (обратная связь) <sup>39</sup>. 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 HCA2 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 снизят текущий липолиз. Инсулин “закрывает кран” жирных кислот с эффективностью >85% в первые же 30–60 мин после углеводной нагрузки <sup>31</sup>. **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 жиросжигание** 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  $\beta$ , но и  $\alpha_2$ -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  $\alpha_2$ -рецепторами – кровь приносит туда адреналин, но эффект выходит тормозящий (поэтому “упорные” жировые запасы с трудом горят – им мешает собственный  $\alpha$ -сигнал). **Инсулин также усиливает  $\alpha_2$ -сигналы**. Существуют вещества –  *$\alpha_2$ -блокаторы (йохимбин)*, 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 аденозина.
- **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 B3 в фармдозах)* – известный мощный ингибитор липолиза через рецептор HCA2. Его применяют для снижения триглицеридов: ниацин “запирает” жир в клетках, резко снижая концентрацию ЖК и последующий синтез триглицеридов в печени <sup>40</sup>. При этом вызывает флеш 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  $\beta$ -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 жирокисления – 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 (*постпрандиально*): инсулин высоко → липолиз ~0. Организм использует поступившую глюкозу и откладывает избыток в жир, но не трогает уже накопленный жир. - В период голода между приёмами (*постабсорптивно*): инсулин низко → жир освобождается (липолиз ↑) и становится главным топливом. Уровень ЖК в крови обратно коррелирует с концентрацией инсулина почти экспоненциально <sup>28 34</sup>.

**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 мЕд/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 мЕд/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 инсулинорезистентностью 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 голоде у таких людей.

**Порог возврата липолиза:** интересный показатель –  $T_{NEFA} > 50$ , время, за которое уровень свободных ЖК падает на 50% после приёма глюкозы <sup>41</sup>. У здоровых это буквально ~30–60 минут (то есть через час после еды жир мобилизуется вполовину меньше, чем натошак). У инсулинорезистентных  $T_{NEFA} > 50$  дольше – 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

реэстерифицирует 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 запасаения, 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 нутрицевтиков, 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 **бóльшей суммарной инсулиновой нагрузке** за день <sup>1</sup>. 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%) <sup>1</sup>. 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* <sup>1</sup>, 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 голода). 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 <sup>42</sup>. Это подтверждает важность “поста” для восстановления инсулинового свича.

**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 <sup>6</sup> <sup>43</sup>. 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 жиросжигания 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 <sup>44</sup>. 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  $\geq 4$  часа, предпочтительно в активную часть дня (утро/день), и избегать частых необязательных перекусов. Алгоритм трекера может начислять “метаболические очки” за выдержанный интервал без калорий, когда пользователь пребывает в жиросжигании (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 мЕд/мл) при длительной экспозиции *поддерживают анаболические процессы* (синтез жира, торможение HSL) непрерывно. - **Отсутствие фаз жиросжигания:** 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. Липолиз начнётся только глубокой ночью, да и то если вечерний перекус не слишком поздний. 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 <sup>1</sup>. 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 грелин и повышенный инсулин*, что теоретически снижает острый голод, но при этом субъективно люди не чувствовали себя более сытыми, а иногда даже ели больше <sup>45</sup> <sup>46</sup>. В противоположность, при редких питательных приёмах более выражены колебания грелина (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 жиросжигание” (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 “жиросжигание 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 инсулинорезистентного 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) <sup>47</sup>. 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 <sup>48</sup>. В исследовании для диабетиков уксус с хлебом понизил глюкозу после еды ~25–35%, а инсулин – тоже заметно <sup>48</sup>. Более того, при приёме уксуса на ужин отмечено более быстрое наступление ночного липолиза (снижение инсулина и повышения ночных ЖК) без влияния на утреннюю гипогликемию <sup>49</sup>. 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. Метаанализы противоречивы, но в целом у преддиабетиков отмечалось снижение AUC глюкозы ~10–15% с корицей. Механизм связывают с компонентом МНСП, который аки “имитирует инсулин”. Инсулин на фоне корицы часто бывает ниже для той же глюкозы – т.е. повышена эффективность <sup>50</sup>.
- **Берберин:** Алкалоид из барбариса, работает схоже с метформином (активирует АМФК). Снижает глюкозу натощак и постпрандиальную, **умеренно снижает инсулин** (или улучшает НОМА-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 инкретиннов, 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 <sup>12</sup>.
- **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 ИИ. 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 ингибирует глюконеогенез и вызывает приоритизацию метаболизма 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 повышает 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  $\omega$ -3 слегка повышает липолитическую активность и **улучшает жировую инсулинорезистентность** – т.е. снижает IC50 для инсулина в подавлении липолиза <sup>51</sup>. 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 <sup>2</sup>.
- Однако у очень инсулинорезистентных 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<sub>пептид</sub>:** Маркер выработки инсулина  $\beta$ -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 ( $\beta$ -гидроксibuтират) 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 жиросжигании. Сейчас есть бытовые кетоновые breath-анализаторы (ацетон). Они могут дать бинарный сигнал: “да, вы в кетозе (жиросжигании)” 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 инсулиночувствительность, 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 <sup>52</sup>. 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 бóльшим 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 инсулиночувствительности на **+30%** и снижение уровня инсулина натощак на **-34%** за несколько недель <sup>53</sup>. 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 секвенсинг 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 <sup>54</sup>. 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 <sup>55 56</sup>. - **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) <sup>57</sup>. По сути, у некоторых диабетиков микробы вырабатывают вещество, делающее их более резистентными к инсулину. Чем выше ImP в крови – тем хуже контроль диабета <sup>58</sup>. Антибиотиками у мышей убрав эти микробы – улучшали 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 <sup>59</sup>.

Механизмы: - **Гипергликемия** вызывает устойчивые изменения метилирования ДНК в клетках сосудов и иммунных клетках, поддерживая про-воспалительный и про-атерогенный генотип долго после нормализации сахара <sup>60</sup>. Например, высокий глюкозо-индуцированный NF-κB остается активнее через “эпиген. метки” (acetylation H3K4) – продолжая повреждать сосуды <sup>59</sup>. - **Глюколипотоксичность** (избыток глюкозы и Жирных кислот) в β-клетках меняет их эпигеном, снижающий способность секретировать инсулин – часть причин прогрессирования диабета 2 типа <sup>61</sup>. Но интереснее – можно ли обратить: исследования с выключением определенных гистондеацетилаз 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: 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. - *Бариатрическая 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, капсаицин, 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 метаболизм глюкозы**: Бурый жир потребляет глюкозу из крови подобно мышцам при активности. PET-сканирование показало, что в холоде 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 <sup>62</sup> <sup>38</sup>. 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 бежевления, 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. - *Капсаицин и капсиноиды:* имитируют холодовую активацию через рецептор TRP-V1 на сенсорных нейронах, что рефлекторно увеличивает симпатическую активность к БАТ. Доза ~10 мг капсаицина/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 растёт от интенсивного тренинга. Если придумают лекарство (или уже разрабатывают аналоги). - *Thyroid hormone T3:* стимулирует дифференцировку бурого жира и UCP1, но системно T3 – слишком много побочных. - *Мелатонин:* есть данные, что у некоторых животных мелатонин способствует бежеванию (в контексте сезонов). У людей роль неясна.

- **Влияние на липолиз:** Когда БАТ активируется, ему нужны жирные кислоты – он берёт 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 BAT. Одно исследование сообщило, что при холоде уровень триглицеридов и ЖК в плазме снижается – потому что бурый их “очищает”<sup>38</sup>, 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 механизм<sup>55</sup>. Особенно *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 (ингибирует DPP-4 фермент)<sup>63</sup>. Поэтому берберин немного подобен фарме – продлевает действие собственного GLP-1. Это частично объясняет, почему у берберина эффект снижения сахара натошак и улучшение HbA1c ~ на 0.5–1%. - **Диосмин и нарингин (флавоноиды цитрусовых):** Увеличивают выделение GLP-1 и выраженность инкретинового эффекта (исследования на животных, но интересные). - **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 сравнятся 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** (фосфорилирует 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 голода) улучшало β-клеточную массу и чувствительность – вероятно через очистку повреждений. У тучных мышей аутофагия подавлена, и это способствует диабету; разгоняя аутофагию (фармакологически, напр. берберин или треонином) – улучшают инсулиновую секрецию. - **mTOR и инсулинорезистентность**: Хронически активированный mTOR (от постоянного переедания) вызывает блокировку инсулинового сигнала (“feedback” через S6K1 фосфорилирует IRS1 на ингибирующих сайтах) <sup>63</sup>. 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 **здоровья 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 долголетьи, оценят метрику “autophagy score”.



## 4.6 Кетоновые тела как сигнальные молекулы

Мы уже касались ВНВ ( $\beta$ -гидроксибутират) – это не просто альтернативное топливо для мозга при голоде, но и **молекула-регулятор**: - **HDAC inhibition**: ВНВ в физиолог. концентрациях (1–2 мМ) ингибирует класс I гистондеацетилазы <sup>64</sup> <sup>65</sup>, что ведёт к усилению экспрессии множества генов, связанных со стрессоустойчивостью и антиоксидантной защитой. Конкретно, в Science (2013) показали, что ВНВ  $\rightarrow$  HDAC3 блок  $\rightarrow$   $\uparrow$  ацетилиция генов FOXO3A, MT2 – результат **снижение оксидативного стресса** в клетках <sup>64</sup> <sup>65</sup>. Это механизм, почему голодание/кетоз могут иметь нейропротективный и антистарительный эффект – ВНВ действует как **эпигенетический регулятор**. - **Воспаление и NLRP3**: ВНВ способен напрямую подавлять воспалительную активность NLRP3-инфламмосомы (важный комплекс в иммунных клетках). Это уменьшает выработку IL-1 $\beta$ , IL-18 – факторов, связанных с инсулинорезистентностью и повреждением  $\beta$ -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 ниацинового рецептора на жировых клетках и иммунных. Активация HCA2 **в макрофагах** переключает их в противовоспалительный, нейро- и сосудопротективный фенотип <sup>66</sup>. 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 авторегуляция. - **Гормоны голода/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 голода*. 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 инсулинорезистентность 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 тесте 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 (питьевые эфиры ВНВ) для лечения метаболических и неврологических болезней. Они повышают ВНВ до 1–3 мМ без голода. 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 инсулинорезистентность 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% <sup>24</sup> – 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/hba1c-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](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)

[https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/83/NCT02772783/Prot\\_SAP\\_000.pdf](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](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?srsId=AfmBOorcIQkCbkkFo5AheBBih-i4AIdiAft9Jwk2viAft9Y9fmbS>
- 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  $\beta$ -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  $\omega$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -Hydroxybutyrate, an ... - Science  
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1227166>
- 65  $\beta$ -Hydroxybutyrate inhibits histone deacetylase 3 to promote claudin ...  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-020-05305-2>
- 66 The  $\beta$ -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective ...  
<https://www.nature.com/articles/ncomms4944>