

## La diète cétogène : bénéfique pour la stéatose hépatique non alcoolique ?

Manila Sophasath, Dt.P., Yvette Mukaneza, Ph. D., Geneviève Huard, M. D. et Chantal Bémeur, Dt.P., Ph. D.

Volume 18, numéro 2, automne 2020

Mise à jour en nutrition clinique : allergies alimentaires, diète cétogène, effets du cannabis et traitement des hypoglycémies

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1073591ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1073591ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Ordre professionnel des diététistes du Québec

ISSN

2561-620X (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

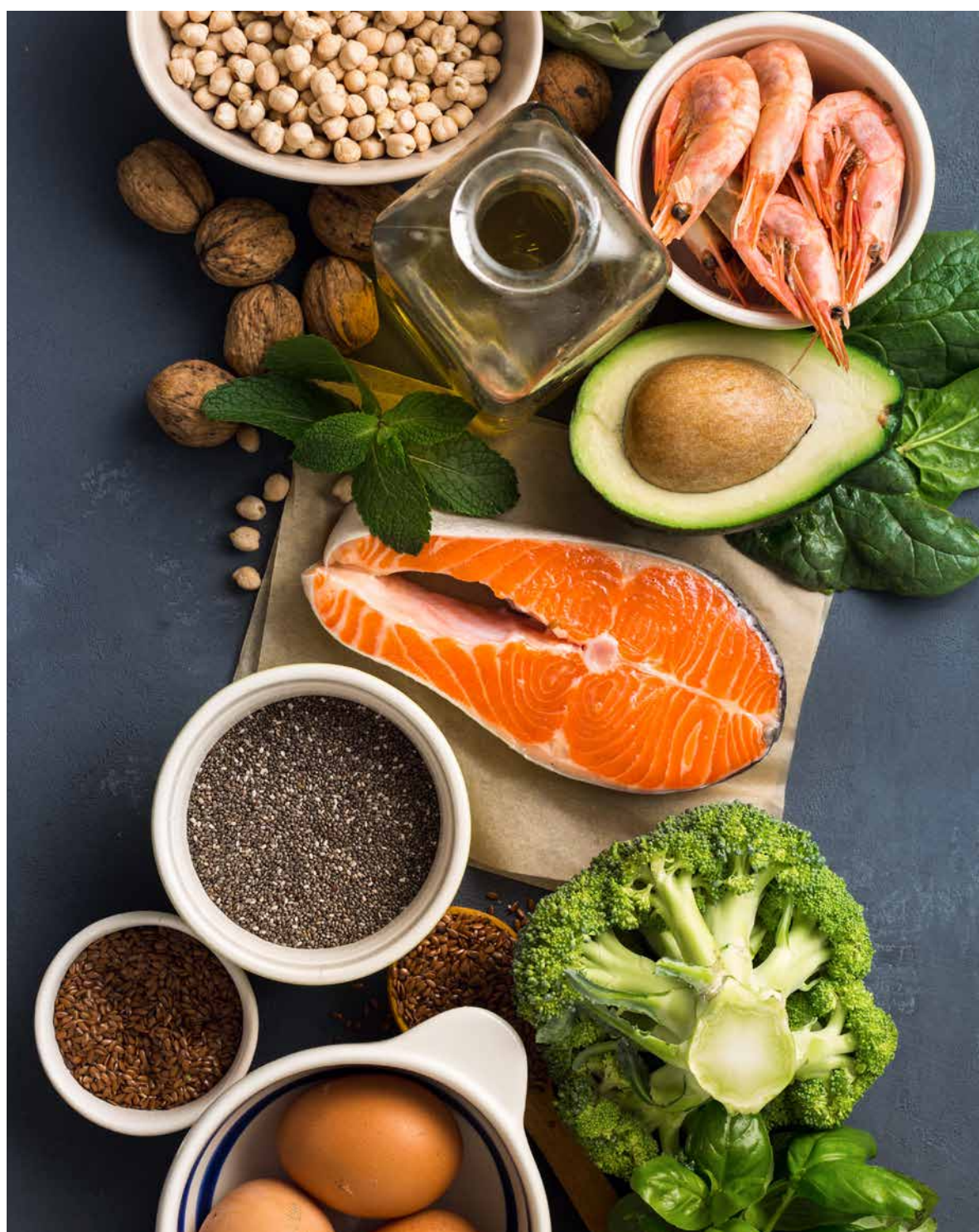
Sophasath, M., Mukaneza, Y., Huard, G. & Bémeur, C. (2020). La diète cétogène : bénéfique pour la stéatose hépatique non alcoolique ? *Nutrition Science en évolution*, 18(2), 22–27. <https://doi.org/10.7202/1073591ar>

Résumé de l'article

La diète cétogène, une diète riche en matières grasses et faible en glucides, originellement développée pour le traitement de l'épilepsie, est de plus en plus considérée pour le traitement de la stéatose hépatique non-alcoolique (SHNA), la maladie chronique du foie la plus prévalente dans les pays développés. Des études animales et humaines ont été menées afin d'élucider l'effet de la diète cétogène sur la perte de poids et la SHNA. Toutefois, la plupart des études sont limitées par leur petite taille d'échantillon et leur courte durée en plus du fait que plusieurs sont observationnelles empêchant ainsi d'établir un lien de causalité. Ainsi, la controverse demeure quant à un effet bénéfique potentiel de la diète cétogène sur les facteurs de risque cardiométaboliques et la SHNA indiquant un besoin d'études supplémentaires. À date, aucun consensus n'a été établi. Dans ce contexte, une intervention au niveau des habitudes de vie, incluant l'alimentation, de type méditerranéen, et l'exercice physique, tout en considérant l'image corporelle, semble être la stratégie de choix. Une perte de poids de 7-10% est la première ligne de traitement pour les gens souffrant de SHNA. Les diététistes professionnels sont essentiels et les mieux placés pour l'éducation et le traitement des patients atteints de SHNA.

# LA DIÈTE CÉTOGÈNE :

## BÉNÉFIQUE POUR LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE ?



**Manila Sophasath**, Dt.P., département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal et laboratoire de recherche d'hépto-neuro, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

**Yvette Mukaneza**, Ph. D., laboratoire de recherche d'hépto-neuro, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

**Geneviève Huard**, M. D., service d'hépatologie, CHUM.

**Chantal Bémour**, Dt.P., Ph. D., département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal et laboratoire de recherche d'hépto-neuro, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

### Introduction

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) constitue un problème majeur de santé publique. Cette maladie chronique du foie, la plus prévalente dans les pays développés, atteint 25 % de la population mondiale (1). La perte de poids est le seul traitement reconnu à ce jour pour améliorer l'évolution de la SHNA. L'exercice physique et les régimes amaigrissants figurent au nombre des stratégies de perte de poids. Une panoplie de régimes amaigrissants voient régulièrement le jour. La diète cétoène est un de ces régimes à la mode. Or, à ce jour, l'amélioration de la SHNA selon une répartition particulière des macronutriments dans la diète ne fait pas consensus. Il n'existe pas de données probantes permettant d'établir un lien de causalité entre la diète cétoène et l'amélioration de l'évolution de la SHNA.

Cet article vise à présenter les mécanismes d'action de la diète cétoène pertinents à la SHNA fondés sur les données probantes provenant d'études fondamentales chez l'animal et de travaux chez l'humain. Nous formulons des recommandations nutritionnelles sécuritaires pour les personnes atteintes de SHNA et proposons un outil pour aider les diététistes/nutritionnistes à exercer leur leadership relativement à cette thématique d'actualité.

### Stéatose hépatique non alcoolique (SHNA)

La SHNA réfère habituellement au foie gras qui résulte d'une suralimentation, en matières grasses et en sucres principalement, et de l'adoption d'un régime de type occidental.



**Tableau 1. Interventions proposées pour la gestion de la stéatose hépatique non alcoolique (adapté de Mansour et coll. 2019 (7))**

<b>Apport énergétique total</b>	Restriction calorique (600 kcal/jour en deçà des besoins)
<b>Poids</b>	Perte de 0,5-1 kg/sem. (10 %) sur une période de 6-12 mois
<b>Exercice</b>	Aérobique et de résistance
<b>Glucides</b>	Faible index glycémique de préférence ; éviter le sirop de maïs à teneur élevée en fructose
<b>Acides gras oméga-3</b>	> 0,83 g/j ; dose optimale non définie
<b>Vitamine E</b>	800 UI/j si la biopsie confirme la stéatose et en l'absence de diabète
<b>Café</b>	Effet antifibrotique

Elle peut également être causée par des désordres endocriniens et des infections virales. Si elle touche surtout les personnes en surpoids ou obèses, la SHNA peut parfois affecter les gens ayant un IMC se situant entre 18 et 25. Le foie gras est associé à une dysfonction métabolique systémique (2). Il est bien établi que la SHNA, caractérisée par de l'inflammation, peut progresser vers la fibrose, la cirrhose, voire le carcinome hépatocellulaire (3). La maladie rénale chronique et la maladie cardiovasculaire en sont les complications extrahépatiques. Il a été déterminé que la SHNA est un facteur prédicteur indépendant de ces deux maladies qui représentent les deux principales causes de mortalité des personnes atteintes de la SHNA (4). Il est estimé que 60 à 70 % des personnes souffrant de diabète de type 2 et 65 à 85 % des personnes obèses ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) souffrent de SHNA (5). Aussi, la prévention et le traitement de cette maladie hépatique sont d'un intérêt public important.

### Mécanismes de la stéatose hépatique

La stéatose hépatique (ou foie gras) est le résultat de plusieurs processus dont l'accumulation et la synthèse

de novo d'acide gras à partir de ceux provenant du tissu adipeux ou de l'alimentation. Le phénotype métabolique se caractérise par une hypertriglycéridémie, une hyperglycémie et une hypercétonémie accompagnées d'un environnement hormonal caractérisé par une hypercortisolémie, une hyperglucagonémie, une déficience en hormone de croissance, une hyperinsulinémie ainsi qu'une résistance à l'insuline (6). La compréhension des mécanismes qui entraînent une accumulation lipidique dans le foie est primordiale pour déterminer les interventions pour cette maladie dont la prévalence ne cesse d'augmenter.

### Stratégies thérapeutiques

À ce jour, il n'y a aucune thérapie pharmacologique autorisée pour traiter la SHNA. Cependant, plusieurs interventions ont été proposées pour la maîtriser (tableau 1) (7). Ces dernières mettent l'accent sur les modifications des habitudes de vie. La promotion d'une saine alimentation (de type méditerranéen par exemple) et de l'activité physique visent à normaliser le poids corporel et à réduire les facteurs de risque cardiométaboliques associés au syndrome métabolique (8,9). De plus, il importe de privilégier une approche axée sur les

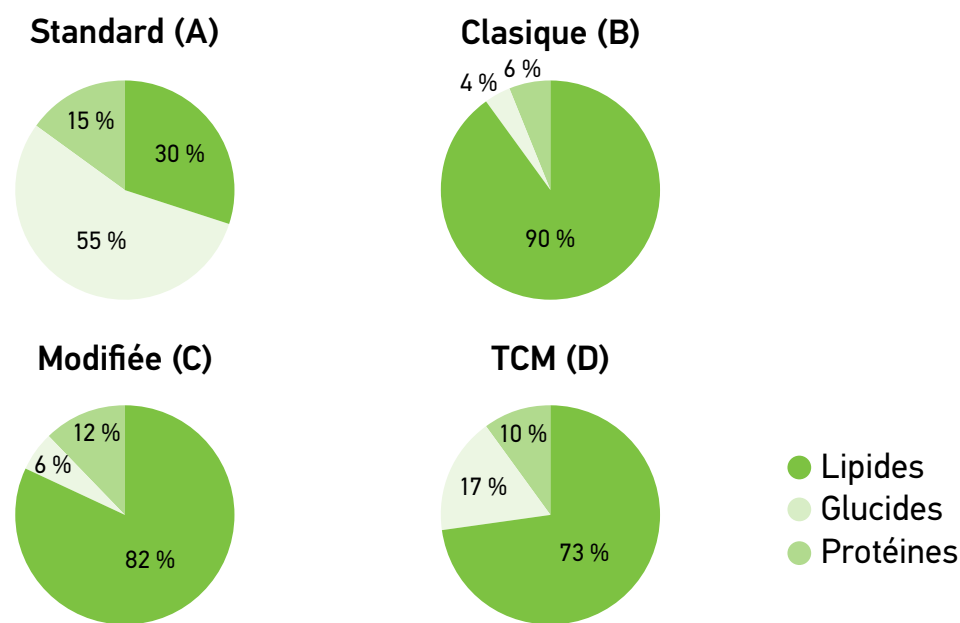
habitudes de vie qui tient compte de l'image corporelle au lieu de préconiser une approche axée uniquement sur le poids de la personne (10). Cette approche globale s'appuie sur des fondements scientifiques reconnaissant l'obésité comme une condition multifactorielle dont la solution ne peut être unique. Aussi, la perte de poids devrait être graduelle et entreprise en vue de prévenir la maladie ou d'atténuer les conséquences néfastes. L'approche cohérente et inclusive doit s'inscrire dans une perspective de santé publique. Aussi, la considération des environnements alimentaires (comme l'accessibilité de la nourriture) doit faire partie de la stratégie thérapeutique. Finalement, les interventions liées au style de vie peuvent être renforcées par les soins pharmaceutiques. La prescription de certains médicaments destinés à ralentir la stéatose, la fibrose et l'inflammation et à améliorer le bilan lipidique dans les stades avancés de la maladie peut être de mise. La chirurgie bariatrique, quant à elle, est associée à un grand risque opératoire et postopératoire. En outre, ses conséquences à long terme, particulièrement pour le foie, sont variables et mal étudiées. Aussi, plusieurs stratégies de perte de poids ont été proposées dont la diète cétogène.

### LA DIÈTE CÉTOGÈNE

#### Définition et origine de la diète cétogène

La diète cétogène a originalement été développée dans les années 1920 dans le but de traiter des convulsions réfractaires (11). Cette diète était un régime restrictif médicalement supervisé. Riche en matières grasses et faibles en glucides, elle induit une cétose nutritionnelle « thérapeutique » (12). La publication du livre de Atkins a popularisé les diètes riches en matières grasses et faibles en glucides pour la perte de poids. Ces diètes se rapprochent beaucoup de

Figure 1. Répartition des macronutriments du régime alimentaire standard et de trois variantes du régime cétogène



La figure 1 illustre la répartition des macronutriments de trois variantes du régime cétogène en comparaison à celle du régime alimentaire standard (A). La diète cétogène se décline en trois versions : le régime cétogène classique (B), le régime cétogène modifié (C) et le régime TCM, ou régime aux triglycérides à chaîne moyenne (D).

Tableau 2: Différentes compositions en macronutriments des diètes cétogènes

Ratio	Lipides	Glucides	Protéines
Classique 4:1	90 %	4 %	6 %
Modifiée 3:1	87 %	3 %	10 %
Modifiée 2:1	82 %	6 %	12 %
Modifiée 1:1	70 %	15 %	15 %

la diète cétogène (13). De nos jours, le recours à la diète cétogène pour prévenir, voire traiter des maladies chroniques, comme l’obésité, le diabète, le cancer et la SHNA, connaît un regain de popularité. Plusieurs variantes de la diète cétogène existent (figure 1); elles se distinguent par les proportions variables des macronutriments (tableau 2).

Mode de fonctionnement et effets secondaires de la diète cétogène

Les mécanismes d’action de la diète cétogène ne sont pas encore complètement élucidés. Toutefois, l’on sait que la diète cétogène induit la produc-

tion par le corps de cétones (acétoacétate, bêtahydroxybutyrate et acétone). Il s’agit de molécules hydrosolubles synthétisées par le foie à partir des acides gras lorsque la glycémie et les niveaux de glycogène hépatique sont au minimum (2). Les lipides s’accumulent de façon transitoire au foie; cette adaptation métabolique au jeûne est caractérisée par une augmentation des niveaux circulants de corps cétoniques et une sortie du glucose hépatique attribuable au manque continu d’aliments.

Voici les faits allégués pour justifier les prétendus effets bénéfiques de la diète cétogène sur la perte de

poids : 1) l’effet métabolique causé par l’utilisation de l’énergie à partir des protéines est un processus « coûteux » (14) ; 2) l’augmentation de la néoglucogenèse induite par la restriction glucidique est un processus énergivore (15) ; 3) une diminution de l’appétit entraînée par la cétose (16) ; 4) une augmentation du taux de ghréline (hormone orexigène) (16).

La consommation d’une diète cétogène peut entraîner plusieurs effets secondaires (12) :

- > hyperlipidémie ;
- > anomalies cardiaques ;
- > calculs rénaux ;
- > acidose ;
- > constipation ;
- > déficience en carnitine ;
- > diminution de la densité minérale osseuse ;
- > déficiences en vitamines et minéraux.

Les personnes qui suivent la diète cétogène peuvent aussi présenter des carences en vitamines du complexe B, en bêta-carotène et en vitamine C, car les aliments qui contiennent ces nutriments (fruits, légumes, produits à grains entiers et légumineuses) sont pratiquement absents de la diète. De plus, une diète riche en gras, comme la diète cétogène, pourrait augmenter l’athérosclérose et ainsi accroître le risque d’événements cardiovasculaires. La nature restrictive de cette diète peut également affecter la santé mentale et la qualité de vie (12). Si cette diète est malgré tout suivie, des analyses sanguines périodiques devraient être réalisées pour évaluer ces effets secondaires potentiellement néfastes et éviter le risque de carences (12).

Bien-fondé de la diète cétogène pour prévenir ou traiter la SHNA

La perte de poids est une composante cruciale de la stratégie thérapeutique de la SHNA. Par conséquent, la diète cétogène a été proposée comme une façon de perdre du poids auprès de cette population. Plusieurs études

animales et humaines ont tenté d'élucider les effets de la diète cétogène sur la perte de poids et la SHNA.

### Études animales

La majorité des études sur les effets de la diète cétogène et de la perte de poids sur la maladie hépatique ont utilisé surtout des modèles animaux (17-20). Les teneurs en gras, en glucides et en protéines dans les études varient respectivement de 78,9 % à 95,1 %, 0,4 % à 1,0 % et 4,5 % à 9,5 %. Les résultats démontrent qu'une diète riche en gras induit une diminution du poids corporel souvent accompagnée d'une perte de masse maigre dans les premières semaines. Cette perte de poids est suivie d'un retour au poids initial à plus long terme. De plus, les études rapportent une augmentation des enzymes hépatiques (marqueurs de l'atteinte hépatique), des triglycérides et de molécules inflammatoires. Une étude comparant la diète cétogène à d'autres types de diètes (occidentale, standard) a confirmé l'accumulation des triglycérides hépatiques et des marqueurs d'inflammation. Toutefois, les résultats ont montré une diminution des concentrations d'enzymes hépatiques (ALT) (21). Selon les auteurs de l'étude, la divergence quant aux enzymes hépatiques serait attribuable au contenu protéique de la diète (20 % de protéines contre <10 % dans d'autres études) et à l'utilisation de différentes espèces de rongeurs (rat vs souris). La composition de la diète aurait donc une importance non négligeable.

### Études humaines

Les rares études cliniques suggèrent que la diète cétogène, comparable à une diète faible en glucides, serait une stratégie efficace de perte de poids (22,23). Trois méta-analyses ont révélé que les diètes faibles en glucides (8 à 10 % de glucides, un pourcentage nettement supérieur à celui de la diète cétogène qui inclut 4 à 6 % de glucides) pouvaient induire une

perte de poids aussi efficacement que les diètes faibles en matières grasses (24-26). En revanche, elles entraîneraient des changements défavorables du profil lipidique (27). Le maintien de la perte de poids à long terme demeure problématique. Enfin, les effets à long terme de la diète faible en glucides sur les événements cardiovasculaires doivent être examinés de plus près.

Une étude randomisée auprès de 18 participants souffrant de SHNA a démontré qu'une diète faible en glucides (59 % lipides; 33 % protéines; 8 % glucides;  $\approx 1\,550$  kcal/j) ou une diète restreinte en énergie (34 % lipides; 16 % protéines; 50 % glucides;  $\approx 1\,325$  kcal/j) diminuait de façon significative les triglycérides hépatiques après 2 semaines, la diminution étant plus prononcée pour la première (28). Cette variation de la réponse serait partiellement attribuable à l'augmentation de l'oxydation hépatique et corporelle, laquelle n'a toutefois pas été mesurée. Précisons que le pourcentage de matière grasse (59 %) de la diète faible en glucides ne correspond aucunement à celui d'une quelconque variante de la diète cétogène. Aussi, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

En résumé, l'effet de la diète cétogène sur le foie a été étudié surtout chez les rongeurs. L'effet protecteur de la diète cétogène dans le traitement de la SHNA n'a pas été étudié de façon rigoureuse. Les résultats indiquent que la diète cétogène semblerait induire à court terme une perte de poids autant chez les rongeurs que chez l'humain. Il faut user de prudence lorsqu'on interprète ces résultats puisque la cétose n'est pas toujours documentée.

### Effets secondaires de la diète cétogène en cas de maladie hépatique chronique

Les principaux effets secondaires rapportés de la diète cétogène sont la constipation, les vomissements,

des douleurs abdominales, l'hyperlipémie, des déficiences nutritionnelles ainsi que des calculs rénaux (12). Certains de ces effets secondaires pourraient aggraver les complications qui accompagnent une maladie hépatique chronique. Par exemple, la constipation est un facteur précipitant de l'encéphalopathie hépatique, une complication neuropsychiatrique débilante potentiellement mortelle de la maladie hépatique (29). Une déficience en carnitine, en vitamines et minéraux (complexe B, bêta-carotène notamment) possiblement induite par la diète cétogène peut aggraver la malnutrition, qui est la complication la plus fréquente de la maladie hépatique chronique (30,31). Cette complication, caractérisée par une perte de masse musculaire, est néfaste pour les patients souffrant de SHNA qui progressent vers la cirrhose (stade non réversible de la maladie hépatique chronique) (17). En effet, il a été démontré que le muscle est un organe alternatif crucial pour métaboliser l'ammoniac, un composant clé dans la pathogenèse des complications de la maladie hépatique chronique (32). Voilà pourquoi la perte de masse musculaire consécutive à la malnutrition est si délétère pour ces patients. Ainsi, la composition corporelle des patients atteints d'une SHNA qui suivent une diète dans le but de perdre du poids devrait toujours être suivie étroitement dans le but d'optimiser la masse musculaire, de limiter la perte de masse maigre et de réduire les effets secondaires.

### Limites des études

La plupart des études sur la diète cétogène et la maladie hépatique sont limitées par leur petite taille d'échantillon et leur courte durée; comme plusieurs d'entre elles sont observationnelles, le niveau de preuve est inférieur, rendant la relation de causalité difficile, voire impossible à établir. Aucune donnée sur les effets de la diète cétogène après une période de





12 mois n'a été documentée alors que l'on sait que le maintien de la perte de poids représente un enjeu majeur. L'évaluation de la cétose comme indicateur de la lipolyse représente une autre problématique importante (33). En effet, il est important d'évaluer si la diète est réellement cétogénique en dosant les corps cétoniques plasmatiques. Or, bien des études n'évaluent pas la cétose. La variabilité de la composition de la diète cétogène entre les études complique la comparaison des résultats. Non seulement la proportion des macronutriments est variable d'une étude à l'autre, mais le type de lipides (saturés contre insaturés) diffère également. Or, il est bien connu que les différents ratios de ces acides gras peuvent altérer les paramètres métaboliques tels que la sensibilité à l'insuline (34). Finalement, l'adhésion à long terme d'une telle diète restrictive est un autre enjeu qui a été très peu étudié (35).

### **Recommandations nutritionnelles pour la SHNA**

À ce jour, la relation entre la prévention ou l'amélioration de la SHNA et la composition de la diète ne fait l'ob-

jet d'aucun consensus. Une récente mise à jour des lignes directrices basées sur des données probantes de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), a été publiée (9). Le traitement de première intention recommandé aux patients en surpoids ou obèses souffrant de SHNA est une intervention axée sur la modification des habitudes de vie qui encourage la pratique d'activité physique et mène à une perte de poids. Une perte de poids de 7 à 10 % est préconisée pour améliorer la stéatose et les paramètres biochimiques hépatiques, tandis qu'une perte de poids supérieure à 10 % peut améliorer la fibrose. Puisqu'il a été démontré qu'une diète cétogène peut entraîner une augmentation des lésions hépatiques et qu'une perte rapide de poids peut les aggraver (36), il importe de recommander aux patients une perte de poids graduelle échelonnée sur 6 à 12 mois (37). Chez les patients souffrant de SHNA sans surpoids ni obésité, il faut encourager l'activité physique pour améliorer la résistance à l'insuline, le profil métabolique et la stéatose hépatique (38). Dans tous les cas, le programme d'activité phy-

sique devrait être établi selon les préférences du patient pour maximiser l'adhésion à long terme (8).

Le plan de traitement nutritionnel doit découler d'une évaluation rigoureuse de l'état nutritionnel du patient par une diététiste/nutritionniste, qui comprend une analyse personnalisée. Comme le succès thérapeutique dépend de l'adhésion au traitement, l'individualisation et la « flexibilité » du plan de traitement nutritionnel sont primordiales. Les interventions visant à modifier les comportements et les habitudes du patient à long terme doivent englober la notion de plaisir, favoriser l'auto-gestion de la maladie et reposer sur une communication optimale entre le patient et le clinicien (39). Enfin, les aspects psychologiques, la qualité de vie, l'image corporelle et l'environnement de la personne qui suit une diète aussi restrictive sont autant de déterminants de la santé à considérer dans l'approche thérapeutique.

### **Conclusion**

Selon l'état actuel des connaissances, l'adoption de saines habitudes de vie, plus précisément une alimentation

de type méditerranéen et la pratique d'activité physique, semble être la meilleure stratégie de traitement à proposer aux patients souffrant de SHNA. Celle-ci devrait s'accompagner d'exercice physique, visant une perte de poids graduelle, tout en préservant la perception d'une image corporelle positive. ■

### Références

1. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37 Suppl 1:81-4.
2. Geisler CE, Renquist BJ. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones. *J Endocrinol*. 2017;234(1):R1-r21.
3. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):637-53.
4. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-89.
5. Schindhelm RK, Heine RJ, Diamant M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(9):e94; author reply e5.
6. Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M, Salomone F, Gambino R, Marengo A, et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;63(1):107-16.
7. Mansour A, Hekmatdoost A, Mirmiran P. What are the main areas of focus to prevent or treat non-alcoholic fatty liver disease? *J Dig Dis*. 2019;20(6):271-7.
8. Fan JG, Wei L, Zhuang H. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China). *J Dig Dis*. 2019;20(4):163-73.
9. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485-521.
10. Équilibre. L'approche d'Équilibre <https://equilibre.ca/notre-approche/lapproche-dequilibre/>; 2020.
11. Wilder RM. The Effect of Ketonemia on the Course of Epilepsy. *Mayo Clinic Bull*. 1921;2:307-8.
12. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia open*. 2018;3(2):175-92.
13. Atkins RC. Dr. Atkins' Diet Revolution: The High Calorie Way to Stay Thin Forever. 1st ed: D. McKay Co; 1972. 310 p.
14. Halton TL, Hu FB. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(5):373-85.
15. Veldhorst MA, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):519-26.
16. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(7):759-64.
17. Douris N, Melman T, Pecherer JM, Pissios P, Flier JS, Cantley LC, et al. Adaptive changes in amino acid metabolism permit normal longevity in mice consuming a low-carbohydrate ketogenic diet. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(10 Pt A):2056-65.
18. Ellenbroek JH, van Dijk L, Tons HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE, et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced beta- and alpha-cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(5):E552-8.
19. Garbow JR, Doherty JM, Schugar RC, Travers S, Weber ML, Wentz AE, et al. Hepatic steatosis, inflammation, and ER stress in mice maintained long term on a very low-carbohydrate ketogenic diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(6):G956-67.
20. Jornayvaz FR, Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Frederick DW, Zhang D, et al. A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(5):E808-15.
21. Holland AM, Kephart WC, Mumford PW, Mobley CB, Lowery RP, Shake JJ, et al. Effects of a ketogenic diet on adipose tissue, liver, and serum biomarkers in sedentary rats and rats that exercised via resisted voluntary wheel running. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(2):R337-51.
22. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2082-90.
23. Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):697-704.
24. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):285-93.
25. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Jr., et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176 Suppl 7:S44-54.
26. Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, et al. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):499-509.
27. Noakes TD, Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *Br J Sports Med*. 2017;51(2):133-9.
28. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1048-52.
29. Poudyal NS, Chaudhary S, Kc S, Paudel BN, Basnet BK, Mandal A, et al. Precipitating Factors and Treatment Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Cureus*. 2019;11(4):e4363.
30. Bemeur C, Butterworth RF. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(2):141-50.
31. Bemeur C, Desjardins P, Butterworth RF. Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure. *J Nutr Metab*. 2010;2010:489823.
32. Rombouts K, Bemeur C, Rose CF. Targeting the muscle for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2016;65(5):876-8.
33. Volek JS, Vanheest JL, Forsythe CE. Diet and exercise for weight loss: a review of current issues. *Sports Med*. 2005;35(1):1-9.
34. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33(2):186-90.
35. Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015;11(1):26-31.
36. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastropasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(3):222-6.
37. Ghaemi A, Taleban FA, Hekmatdoost A, Rafiei A, Hosseini V, Amiri Z, et al. How Much Weight Loss is Effective on Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Hepat Mon*. 2013;13(12):e15227.
38. Hannah WN, Jr., Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1365-74.
39. Hallsworth K, Avery L, Trenell MI. Targeting Lifestyle Behavior Change in Adults with NAFLD During a 20-min Consultation: Summary of the Dietary and Exercise Literature. *Current gastroenterology reports*. 2016;18(3):11.