INSTITUT FOR A POSITIVE FOOD

Juin 2025

Pour une Alimentation Positive alliant Bien-être, Convivialité et Responsabilité

Regard expert

LES RÉGIMES CÉTOGÈNES

Pr Daniel Tomé
Professeur Honoraire de Nutrition humaine
Président du conseil scientifique de l'Institut for a Positive Food

Résumé : Un régime cétogène se caractérise par un apport minimal en glucides, modéré en protéines et élevé en lipides, induisant une utilisation des graisses comme principale source d'énergie et induisant un état de cétose métabolique. Il est utilisé pour la perte de poids, le traitement de pathologies métaboliques et diverses interventions thérapeutiques dans le cadre de maladies neurologiques. Ces régimes montrent une certaine efficacité mais présentent aussi certains effets secondaires et limitations qui restent discutés, en particulier liés à la consommation élevée de graisses.

Il est courant de classer les régimes alimentaires en fonction de leur apport en macronutriments énergétiques -lipides, protéines et glucides-. Le terme de régime cétogène désigne des régimes visant à entraîner un état de cétose métabolique. Ces régimes cétogènes sont caractérisés par un apport minimal en glucides, une consommation modérée de protéines, et un apport élevé en lipides [1]. Ils visent à établir un état métabolique proche de l'état de jeûne en induisant l'utilisation des graisses comme principale source d'énergie via le catabolisme des acides gras et la production de corps cétoniques par le foie [2]. Diverses formes de régimes cétogènes sont utilisées pour le traitement nutritionnel thérapeutique de situations pathologiques. Initialement utilisés dans le traitement de l'épilepsie, particulièrement l'épilepsie pédiatrique, leur rôle s'est élargi au fonctionnement cérébral normal et pathologique. Ils sont aussi utilisés à des fins de perte de poids et sont aussi discutés pour le traitement de maladies métaboliques et cardiovasculaires, ou pour certains cancers [3, 4, 5-8].

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉGIMES CÉTOGÈNES

Selon l'apport en glucides, les régimes sont classés comme : régime (pratiquement) dépourvu de glucides (moins de 5 % de l'apport énergétique, inférieur à 50 g/j), régime très pauvre en glucides (< 10 % de glucides de l'apport énergétique), régime pauvre en glucides (< 25 % de l'apport énergétique de glucides ou < 130 g/j), régime à teneur modérée en glucides (25 à 44 % de l'apport énergétique) et régime riche en glucides (45 % ou plus de l'apport énergétique) [4, 21, 22].

Il existe plusieurs versions du régime cétogène. Le régime cétogène thérapeutique classique (lipides 90 %, protéines

LES RÉGIMES CÉTOGÈNES EN BREF

Un régime cétogène est un régime riche en graisses dans lequel la consommation quotidienne de glucides est très faible et inférieure à 50 g/j voir à 20 g/jour, soit environ 5 à 10 % de l'apport énergétique quotidien total [8, 9].

Le glucose est un substrat énergétique précurseur de l'oxaloacétate qui est utilisé dans le cycle de Krebs [10]. Lorsque la disponibilité du glucose comme source énergétique est limitée, notamment en cas de jeûne ou de forte restriction en glucides, les lipides sont mobilisés et transformés en acides gras libres dans le foie, puis sont oxydés dans les mitochondries par la bêta-oxydation produisant des niveaux élevés d'acétylcoenzyme A (acétyl-CoA) utilisé dans le cycle de Krebs. Son incorporation est médiée par l'oxaloacétate, et le surplus est converti par cétogenèse en corps cétoniques qui sont l'acétoacétate, le bêta-hydroxybutyrate et l'acétone [11-14]. Parallèlement, la production endogène de glucose par gluconéogenèse est induite dans l'organisme, en particulier dans le foie, à partir du lactate, du glycérol et des acides aminés - alanine et glutamine-. Lorsque la gluconéogenèse ne parvient pas à répondre aux besoins corporels en glucose pour garantir la production d'oxaloacétate, l'organisme utilise une source d'énergie alternative constituée par les corps cétoniques [15, 16]. Ces corps cétoniques sont excrétés dans la circulation sanguine et peuvent être absorbés par d'autres tissus pour être reconvertis en acétyl-CoA et fournir ainsi un substrat énergétique pour le cycle de Krebs [17].

6 %, et glucides 4 % de l'apport énergétique), initialement conçu pour gérer les crises d'épilepsie chez l'enfant, présente un ratio de 4/1 en g de lipides/g de glucides plus protéines [23]. Le régime Atkins modifié, introduit comme alternative au régime cétogène classique, limite la quantité de glucides consommée à 10-20 g/j (10 g pour les enfants et 20 g pour les adultes) [24]. Ce régime ne restreint ni l'apport énergétique, ni l'apport en lipides, ni l'apport en protéines, et autorise un apport plus important en glucides et en protéines que le régime cétogène classique (par exemple, lipides 65 %, protéines 30 %, glucides 5 % de l'apport énergétique) [24, 25]. Enfin, le régime cétogène à très faible teneur énergétique, utilisé pour la perte de poids, est une intervention nutritionnelle qui imite le jeûne par une restriction notable de l'apport quotidien en glucides, généralement inférieur à 30 g/j (environ 13 % de l'apport énergétique quotidien), une augmentation relative des proportions de matières grasses (environ 44 % de l'apport énergétique) et de protéines (environ 43 %, soit 1,2–1,5 g/kg de masse musculaire idéale), et un apport énergétique total inférieur à 800 kcal/j [26].

Le choix des aliments est un élément essentiel pour les personnes suivant un régime cétogène [27]. La consommation d'aliments riches en glucides est strictement contrôlée et limitée pendant un régime cétogène ; il ne s'agit cependant pas d'un régime sans glucides. Les repas sont souvent préparés avec des aliments non transformés, principalement des crucifères et des légumes verts à feuilles, des noix et des graines crues, des œufs, du poisson, des viandes animales non transformées, des produits laitiers riches en matières grasses et des huiles végétales naturelles, notamment des huiles, des avocats, des noix de coco et des olives. Outre divers aliments à contenu faible en glucides, les régimes cétogènes privilégient souvent des plats tels que des omelettes, des salades, et des protéines animales comme le steak, le saumon ou le poulet avec des légumes. La version méditerranéenne du régime cétogène est essentiellement un régime très pauvre en glucides (glucides inférieurs à 30/50 g/j) dans lequel l'accent est mis sur la consommation de viandes maigres, de poisson, d'huile d'olive, de noix et de salade [28, 29]. De plus, certains plats commerciaux très pauvres en glucides sont utilisés.

RÉGIMES CÉTOGÈNES ET PERTE DE POIDS

Le tissu adipeux et la masse grasse sont la cible principale d'un programme de perte de poids et une approche utilisant des régimes cétogènes pauvres en glucides est une des stratégies pour réduire la masse grasse et perdre du poids, car ils contribuent à mobiliser les graisses, réduire l'adiposité et améliorer le contrôle de l'appétit et la santé métabolique [14, 30].

Selon les classifications mentionnées précédemment, un régime cétogène est très pauvre en glucides, riche en lipides, avec des apports en protéines variables pouvant être classés comme modérés ou élevés [31]. La perte de poids initiale rapide avec ce régime peut être attribuée en partie

L'accumulation de corps cétoniques dans la circulation sanguine est appelée cétose (bêta-hydroxybutyrate sérique de 0,5–5 mM) qui constitue une réponse physiologique à une faible disponibilité en glucides. Ce processus est important pour le cerveau en raison de son incapacité à utiliser directement comme source d'énergie les acides gras non estérifiés qui sont incapables de traverser la barrière hémato-encéphalique. De ce fait, le cerveau utilise habituellement du glucose et, en cas d'hypoglycémie, devient dépendant des corps cétoniques [12]. L'augmentation rapide du taux de corps cétoniques circulants entraîne une cétonémie et une cétonurie. L'excrétion d'acétone, composé volatil, par les poumons provoque une odeur sucrée caractéristique de la cétose [18]. Ces processus peuvent aussi avoir un intérêt dans le cadre de cancers. En effet, la plupart des cellules tumorales utilisent la glycolyse aérobie comme principale voie énergétique et le métabolisme des cétones inhibant la glycolyse, un régime cétogène réduirait l'activité des cellules cancéreuses [8].

La cétose nutritionnelle est un état métabolique physiologique qui ne doit pas être confondu avec l'acidocétose, une complication grave de maladies telles que le diabète sucré ou de l'alcoolisme [2, 11]. La cétose nutritionnelle entraîne des concentrations sanguines maximales de corps cétoniques de 4 à 5 mM, alors que ces concentrations, en cas d'acidocétose, dépassent souvent dix fois ces valeurs [19]. Le régime cétogène modifie aussi l'utilisation des acides aminés dont une partie est utilisée par l'organisme pour produire du glucose par la gluconéogenèse, tandis que le reste contribue à la synthèse protéique tissulaire [20].

à la perte d'eau [32]. Mais, les régimes cétogènes reposent surtout sur le principe qu'une réduction de l'apport en glucides entraîne une augmentation de la mobilisation des graisses par lipolyse et l'utilisation des acides gras comme source énergétique. Les régimes cétogènes réduisent l'insuline, et cette réduction favorise aussi la lipolyse et l'oxydation des graisses [33, 34]. Cela est associé à une augmentation de la production de corps cétoniques et par conséquent à une cétose physiologique (c'est-à-dire des concentrations sanguines de corps cétoniques comprises entre 1 et 4 mM et un pH sanguin d'environ 7,4) [35].

Le régime cétogène pourrait aider à contrôler la glycémie, principalement en raison de la restriction des glucides et du recours aux cétones pour la production d'énergie

L'avantage d'un régime cétogène pour réduire l'apport énergétique et favoriser la perte de masse grasse et la perte de poids, reste discuté par rapport à d'autres stratégies nutritionnelles tels que les régimes très faibles en lipides, les régimes très riches en protéines et les repas mixtes riches en glucides, et les versions hypocaloriques des différents régimes [36, 37, 38]. Un débat important concerne notamment celui entre le modèle d'équilibre énergétique (EBM) et le modèle glucides-insuline (CIM) qui sont deux théories plausibles, qui tentent d'expliquer pourquoi l'obésité se développe dans un cadre physiologique commun global de régulation du métabolisme énergétique humain [38]. Selon le modèle glucides-insuline, les régimes riches en glucides, à l'inverse des régimes cétogènes pauvres en glucides, induisent une lipogenèse en raison des effets hyper-insulinémiques en réponse aux glucides. Cependant, avec un régime cétogène riche en lipides, la quantité d'acides gras qui évite la captation par le tissu adipeux semble faible et pourrait être insuffisante pour compenser la diminution de la libération d'acides gras associée à la différence de sécrétion d'insuline [39]. Si les régimes cétogènes apparaissent efficaces dans la perte de masse grasse, ils ne sont pas toujours plus efficaces sur des périodes de moyen à long terme (> 6 mois) en comparaison avec des régimes restreints en graisses ou équilibrés hypocaloriques [40-42].

Les thérapies diététiques cétogènes, en plus d'effets de modulation de l'inflammation et de l'équilibre oxydatif, fournissent en particulier aux neurones une source d'énergie alternative sous forme de corps cétoniques

RÉGIMES CÉTOGÈNES ET DIABÈTE

Il n'existe pas de traitement curatif contre le diabète (diabète de type 1 ou 2), et les objectifs cliniques sont une prise en charge efficace du diabète par l'alimentation, l'activité physique et certains médicaments visant à contrôler la glycémie (hémoglobine glyquée < 7 %) [43]. Le régime cétogène pourrait aider à contrôler la glycémie, principalement en raison de la restriction des glucides et du recours aux cétones pour la production d'énergie. Il a également été démontré que le régime cétogène diminue les marqueurs circulants de l'inflammation systémique, ce qui peut aussi contribuer à l'amélioration de la glycémie [44].

En fait, la restriction des glucides comme traitement du diabète n'est pas un concept nouveau et était le seul traitement disponible avant l'utilisation de l'insuline. Dès 1892, William Osler décrit un traitement diététique pour les patients diabétiques, prescrivant un régime contenant seulement 3 % de glucides, mais riche en graisses (65 %), très similaire au régime cétogène actuel [45]. La diète cétogène est parfois utilisée dans le diabète de type 1 en complément du traitement à l'insuline, car un contrôle glycémique optimal n'est atteint que pour un pourcentage relativement faible des sujets et les glucides alimentaires ont été identifiés comme une cause majeure d'excursions glycémiques [46]. Cependant une grande prudence doit être exercée chez les patients atteints de diabète de type 1 qui souhaitent suivre un régime cétogène [47].

Les bénéfices potentiels du régime cétogène pour les personnes atteintes de diabète de type 2 comprennent également une augmentation de la lipolyse, une perte de poids significative et une réduction des triglycérides sanguins. Associés à d'autres modifications, ces effets entraînent une diminution de la résistance à l'insuline [48]. Cependant, les données probantes sont rares quant à l'efficacité à long terme du régime cétogène pour maintenir une glycémie améliorée chez les diabétiques de type 2, ou quant à savoir si ses bénéfices métaboliques potentiels pourraient l'emporter sur les risques potentiellement associés au régime cétogène [49].

RÉGIMES CÉTOGÈNES ET MALADIES NEUROLOGIQUES

La cétose est induite chez les patients atteints de maladies neurologiques par un régime alimentaire riche en calories, riche en lipides, riche en protéines et très pauvre en glucides [50]. Les thérapies diététiques cétogènes, en plus d'effets de modulation de l'inflammation et de l'équilibre oxydatif, fournissent en particulier aux neurones une source d'énergie alternative sous forme de corps cétoniques, ce qui est intéressant car l'absorption, le transport et le métabolisme du glucose sont souvent altérés au niveau neuronal dans les maladies neurologiques [51 , 52].

Le régime cétogène a été introduit dans les années 1920 comme méthode de traitement de l'épilepsie pédiatrique [53]. Certains mécanismes ont été suggérés pour expliquer ses effets sur les crises d'épilepsie, incluant le métabolisme du glucose, la protection synaptique par activation des

canaux potassiques, ou les effets anti-inflammatoires et antioxydants associés à la cétose [54-57]. L'introduction des médicaments antiépileptiques à la fin des années 1930 a entraîné l'abandon quasi total du régime cétogène comme traitement de l'épilepsie. Bien que des travaux ultérieurs aient démontré que des régimes pauvres en glucides, moins drastiques, présentaient également des effets sur la réduction des crises, les médicaments antiépileptiques ont remplacé la plupart des interventions diététiques contre l'épilepsie [53, 58]. Cependant, on estime que 20 à 30 % des patients épileptiques présentent une pharmacorésistance et ne bénéficient pas de médicaments antiépileptiques adaptés [59, 60]. Pour ces patients, le régime cétogène reste une option thérapeutique [61]. Les effets du régime cétogène sur l'épilepsie semblent dépendre de l'âge, car plusieurs études sur l'épilepsie pédiatrique pharmaco-résistante font état de taux d'arrêt des crises plus élevés chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés. Bien que le régime cétogène soit très prometteur, entraînant une élimination des crises chez environ un tiers des nourrissons de moins de 1,5 an au début du régime cétogène, ces taux sont plus faibles chez les enfants de plus de 1,5 an au début du régime cétogène [62]. Des résultats similaires ont été rapportés en comparant le régime cétogène au régime Atkins modifié (MAD), moins strict. Le régime cétogène est plus favorable à la réduction des crises chez les nourrissons de moins de 2 ans atteints d'épilepsie réfractaire, mais ces différences ne se sont pas reproduites chez les enfants de 2 à 6 ans et de 6 à 18 ans.

Des données montrent que la cétose améliore les fonctions motrices chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson

Un large éventail de maladies neurodégénératives affecte le système nerveux central, perturbant de très nombreuses fonctions. La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus fréquente, représentant au moins deux tiers des cas de démence chez les personnes de 65 ans et plus. Sa pathogénèse implique des modifications anatomiques cérébrales, notamment une altération du métabolisme neuronal du glucose, une accumulation de plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires [63]. Une altération du métabolisme du glucose et une résistance à l'insuline sont fortement associées à un déficit cognitif progressif et les effets de régimes cétogènes sur la glycémie et la résistance à l'insuline pourraient ralentir la progression de la maladie [64-66]. La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones producteurs de dopamine touchant plus de 1 % des personnes de plus de 60 ans. Les lésions neuronales entraînent un dysfonctionnement moteur progressif et des difficultés cognitives [67, 68]. Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson présentent un métabolisme neuronal du glucose altéré et le recours au régime cétogène peut aider à normaliser ce métabolisme et ralentir la dégradation de la synthèse de dopamine [67, 69]. Des données montrent que la cétose améliore les fonctions motrices chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

LES RISQUES DES RÉGIMES CÉTOGÈNES

Un régime riche en graisses et pauvre en glucides entraîne un certain nombre d'effets secondaires, certains survenant pendant la période initiale du régime liés à des troubles du système digestif du fait d'une consommation importante de graisses.

L'une des principales préoccupations concernant le régime cétogène, imputable à une consommation élevée de graisses, en particulier animales, est son effet sur le profil lipidique et une possible augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. Les données disponibles indiqueraient cependant que, chez la plupart des individus, ce régime ne constitue pas un facteur de risque majeur cardiovasculaire, tandis que chez d'autres individus il pourrait être associé à un risque accru. Cependant, en induisant une perte de poids significative, le régime cétogène pourrait aussi réduire le risque cardiovasculaire, l'obésité étant reconnue comme un facteur de risque majeur [70]. Outre les préoccupations liées au risque cardiovasculaire, certaines données indiquent que l'acidocétose diabétique, une complication métabolique aiguë entraînant une accumulation excessive de cétones et une acidose, pourrait constituer une préoccupation potentielle chez les personnes atteintes de diabète de type 1 [71, 72].

Le régime cétogène peut entraîner une perte de masse musculaire plus importante que les régimes pauvres en graisses [4]. Une étude portant sur les modifications par un régime cétogène du métabolisme de base et de la composition corporelle indique une perte de poids, mais que la perte de masse maigre est plus importante qu'avec un régime riche en glucides [73]. Ce résultat n'est pas confirmé par d'autres études indiquant que le régime cétogène hypocalorique n'altère pas la force musculaire et les capacités physique et entraîne des modifications de la composition corporelle similaires à celles d'un régime isocalorique non cétogène [74]. Les effets délétères du régime cétogène sur la masse musculaire restent à confirmer, mais les mécanismes proposés pourraient être une combinaison d'une baisse d'insuline et d'une hausse de la corticostérone, une diminution de la sécrétion du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) et une inhibition de la synthèse des protéines musculaires [4]. Le maintien d'un apport protéique adéquat dans le régime cétogène pourrait contribuer à préserver la masse musculaire pendant la perte de poids.

D'un point de vue diététique, ce régime implique des restrictions sur de nombreux groupes de produits et, par conséquent, peut entraîner des risques de carences en certains nutriments, en particulier vitamines et minéraux [51].

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :
For A Positive Food
@In_ PositiveFood

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Freeman, J.M., E.H. Kossoff, and A.L. Hartman, *The ketogenic diet: one decade later*. Pediatrics, 2007. **119**(3): p. 535-43.
2. Krebs, H., *The regulation of the release of ketone bodies by the liver*. Advances in enzyme regulation, 1966. **4**: p. 339-353.
3. D'Andrea Meira, I., T.T. Romão, H.J. Pires do Prado, L.T. Krüger, M.E.P. Pires, and P.O. da Conceição, *Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far*. Frontiers in neuroscience, 2019. **13**: p. 5.
4. Ashtary-Larky, D., R. Bagheri, H. Bavi, J.S. Baker, T. Moro, L. Mancin, et al., *Ketogenic diets, physical activity and body composition: a review*. British Journal of Nutrition, 2022. **127**(12): p. 1898-1920.
5. Levy, R.G., P.N. Cooper, P. Giri, and J. Weston, *Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy*. Cochrane database of systematic reviews, 2012(3).
6. Neal, E.G., H. Chaffe, R.H. Schwartz, M.S. Lawson, N. Edwards, G. Fitzsimmons, et al., *The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(6): p. 500-506.
7. Castellana, M., E. Biacchi, F. Procino, F.F. Casanueva, and P. Trimboli, *Very-low-calorie ketogenic diet for the management of obesity, overweight and related disorders*. Minerva endocrinology, 2021. **46**(2): p. 161-167.
8. Zemer, A., S. Samaei, U. Yoel, A. Biderman, and Y. Pincu, *Ketogenic diet in clinical populations—a narrative review*. Frontiers in Medicine, 2024. **11**: p. 1432717.
9. Paoli, A., A. Rubini, J. Volek, and K. Grimaldi, *Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets*. European journal of clinical nutrition, 2013. **67**(8): p. 789-796.
10. Owen, O.E., S.C. Kalhan, and R.W. Hanson, *The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(34): p. 30409-30412.
11. Fedorovich, S.V., P.P. Voronina, and T.V. Waseem, *Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons?* Neural regeneration research, 2018. **13**(12): p. 2060-2063.
12. Laffel, L., *Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes*. Diabetes/metabolism research and reviews, 1999. **15**(6): p. 412-426.
13. Puchalska, P. and P.A. Crawford, *Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics*. Cell metabolism, 2017. **25**(2): p. 262-284.
14. Ahmad, Y., D.S. Seo, and Y. Jang, *Metabolic effects of ketogenic diets: exploring whole-body metabolism in connection with adipose tissue and other metabolic organs*. International Journal of Molecular Sciences, 2024. **25**(13): p. 7076.
15. Herdt, T.H., *Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver*. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 2000. **16**(2): p. 215-230.
16. Rui, L., *Energy metabolism in the liver. Comprehensive physiology*, 2014. **4**(1): p. 177.
17. Leino, R.L., D.Z. Gerhart, R. Duelli, B.E. Enerson, and L.R. Drewes, *Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain*. Neurochemistry international, 2001. **38**(6): p. 519-527.
18. Nehlig, A., *Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 2004. **70**(3): p. 265-275.
19. Tinsley, G.M. and D.S. Willoughby, *Fat-free mass changes during ketogenic diets and the potential role of resistance training*. International journal of sport nutrition and exercise metabolism, 2016. **26**(1): p. 78-92.
20. Crosby, L., B. Davis, S. Joshi, M. Jardine, J. Paul, M. Neola, et al., *Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks*. Front Nutr, 2021. **8**: p. 702802.
21. Harvey, C.J.d.C., G.M. Schofield, C. Zinn, S.J. Thornley, C. Crofts, and F.L. Merien, *Low-carbohydrate diets differing in carbohydrate restriction improve cardiometabolic and anthropometric markers in healthy adults: A randomised clinical trial*. PeerJ, 2019. **7**: p. e6273.
22. Goldenberg, J.Z., A. Day, G.D. Brinkworth, J. Sato, S. Yamada, T. Jönsson, et al., *Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data*. bmj, 2021. **372**.
23. Bergqvist, A.C., J.I. Schall, P.R. Gallagher, A. Cnaan, and V.A. Stallings, *Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy*. Epilepsia, 2005. **46**(11): p. 1810-1819.
24. Kossoff, E.H., M.C. Cervenka, B.J. Henry, C.A. Haney, and Z. Turner, *A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): results, insights, and future directions*. Epilepsy & behavior, 2013. **29**(3): p. 437-442.
25. Kossoff, E.H. and A.L. Hartman, *Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies*. Current opinion in neurology, 2012. **25**(2): p. 173-178.
26. Caprio, M., M. Infante, E. Moriconi, A. Armani, A. Fabbri, G. Mantovani, et al., *Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE)*. Journal of endocrinological investigation, 2019. **42**: p. 1365-1386.
27. Noakes, T.D. and J. Windt, *Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review*. British journal of sports medicine, 2017. **51**(2): p. 133-139.
28. Nagpal, R., B.J. Neth, S. Wang, S. Craft, and H. Yadav, *Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment*. EBioMedicine, 2019. **47**: p. 529-542.
29. Neth, B.J., A. Mintz, C. Whitlow, Y. Jung, K.S. Sai, T.C. Register, et al., *Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: a pilot study*. Neurobiology of aging, 2020. **86**: p. 54-63.
30. Kossoff, E.H. and J.R. McGrogan, *Worldwide use of the ketogenic diet*. Epilepsia, 2005. **46**(2): p. 280-289.
31. Aragon, A.A., B.J. Schoenfeld, R. Wildman, S. Kleiner, T. VanDusseldorp, L. Taylor, et al., *International society of sports nutrition position stand: diets and body composition*. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2017. **14**(1): p. 16.
32. Gomez-Arbelaez, D., D. Bellido, A.I. Castro, L. Ordoñez-Mayan, J. Carreira, C. Galban, et al., *Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017. **102**(2): p. 488-498.
33. Czech, M.P., *Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes*. Nature medicine, 2017. **23**(7): p. 804-814.
34. Samuel, V.T. and G.I. Shulman, *Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links*. Cell, 2012. **148**(5): p. 852-871.
35. Paoli, A., *Ketogenic diet for obesity: friend or foe?* International journal of environmental research and public health, 2014. **11**(2): p. 2092-2107.
36. Swaminathan, R., R. King, J. Holmfield, R. Siwek, M. Baker, and J. Wales, *Thermic effect of feeding carbohydrate, fat, protein and mixed meal in lean and obese subjects*. The American journal of clinical nutrition, 1985. **42**(2): p. 177-181.
37. Ludwig, D.S., L.J. Aronne, A. Astrup, R. de Cabo, L.C. Cantley, M.I. Friedman, et al., *The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic*. The American journal of clinical nutrition, 2021. **114**(6): p. 1873-1885.
38. Magkos, F., T.I. Sørensen, D. Raubenheimer, N.V. Dhurandhar, R.J. Loos, A. Bosy-Westphal, et al., *On the pathogenesis of obesity: causal models and missing pieces of the puzzle. Nature Metabolism*, 2024. **6**(10): p. 1856-1865.
39. Flatt, J., E. Ravussin, K.J. Acheson, and E. Jequier, *Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances*. The Journal of clinical investigation, 1985. **76**(3): p. 1019-1024.
40. Brehm, B.J., R.J. Seeley, S.R. Daniels, and D.A. D'Alessio, *A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(4): p. 1617-1623.
41. Brinkworth, G.D., M. Noakes, J.D. Buckley, J.B. Keogh, and P.M. Clifton,

Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. The American journal of clinical nutrition, 2009. **90**(1): p. 23-32.
42. Dansinger, M.L., J.A. Gleason, J.L. Griffith, H.P. Selker, and E.J. Schaefer, *Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial.* Jama, 2005. **293**(1): p. 43-53.
43. ElSayed, N.A., G. Aleppo, V.R. Aroda, R.R. Bannuru, F.M. Brown, D. Bruemmer, et al., 6. *Glycemic targets: standards of care in diabetes—2023.* Diabetes care, 2023. **46**(Supplement_1): p. S97-S110.
44. Forsythe, C.E., S.D. Phinney, M.L. Fernandez, E.E. Quann, R.J. Wood, D.M. Bibus, et al., *Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation.* Lipids, 2008. **43**(1): p. 65-77.
45. Zinman, B., J.S. Skyler, M.C. Riddle, and E. Ferrannini, *Diabetes research and care through the ages.* Diabetes Care, 2017. **40**(10): p. 1302-1313.
46. Hancock, M., K. Burns, S.K. Gan, and G.T. Chew, *Low-carbohydrate diets in type 1 diabetes: balancing benefits and risks.* Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2023. **30**(2): p. 113-122.
47. Bolla, A.M., A. Caretto, A. Laurenzi, M. Scavini, and L. Piemonti, *Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes.* Nutrients, 2019. **11**(5): p. 962.
48. McKenzie, A.L., S.J. Hallberg, B.C. Creighton, B.M. Volk, T.M. Link, M.K. Abner, et al., *A novel intervention including individualized nutritional recommendations reduces hemoglobin A1c level, medication use, and weight in type 2 diabetes.* JMIR diabetes, 2017. **2**(1): p. e6981.
49. Firman, C.H., D.D. Mellor, D. Unwin, and A. Brown, *Does a ketogenic diet have a place within diabetes clinical practice? Review of current evidence and controversies.* Diabetes Therapy, 2024. **15**(1): p. 77-97.
50. De Giorgis, V., A. Tagliabue, F. Bisulli, I. Brambilla, A. Camerini, R. Cusmai, et al., *Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group.* Frontiers in Neurology, 2023. **14**: p. 1215618.
51. Malinowska, D. and M. Żendzian-Piotrowska, *Ketogenic Diet: A review of composition diversity, mechanism of action and clinical application.* Journal of Nutrition and Metabolism, 2024. **2024**(1): p. 6666171.
52. Youm, Y.-H., K.Y. Nguyen, R.W. Grant, E.L. Goldberg, M. Bodogai, D. Kim, et al., *The ketone metabolite bêta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome–mediated inflammatory disease.* Nature medicine, 2015. **21**(3): p. 263-269.
53. Wheless, J.W., *History of the ketogenic diet.* Epilepsia, 2008. **49**: p. 3-5.
54. Dupuis, N., N. Curatolo, J.F. Benoist, and S. Auvin, *Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties.* Epilepsia, 2015. **56**(7): p. e95-e98.
55. Jarrett, S.G., J.B. Milder, L.P. Liang, and M. Patel, *The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels.* Journal of neurochemistry, 2008. **106**(3): p. 1044-1051.
56. Kim, D.Y., M.G. Abdelwahab, S.H. Lee, D. O'Neill, R.J. Thompson, H.J. Duff, et al., *Ketones prevent oxidative impairment of hippocampal synaptic integrity through KATP channels.* PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0119316.
57. Milder, J. and M. Patel, *Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet.* Epilepsy research, 2012. **100**(3): p. 295-303.
58. Kossoff, E.H., J.R. McGrogan, R.M. Bluml, D.J. Pillas, J.E. Rubenstein, and E.P. Vining, *A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy.* Epilepsia, 2006. **47**(2): p. 421-424.
59. Kwan, P., S.C. Schachter, and M.J. Brodie, *Drug-resistant epilepsy.* New England Journal of Medicine, 2011. **365**(10): p. 919-926.
60. Schmidt, D. and S.C. Schachter, *Drug treatment of epilepsy in adults.* Bmj, 2014. **348**.
61. Martin-McGill, K.J., R. Bresnahan, R.G. Levy, and P.N. Cooper, *Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy.* Cochrane Database of Systematic Reviews, **2020**(6).
62. Dressler, A., P. Trimmel-Schwahofer, E. Reithofer, G. Gröppel, A. Mühlebner, S. Samueli, et al., *The ketogenic diet in infants–advantages of early use.* Epilepsy research, 2015. **116**: p. 53-58.
63. Tiwari, S., V. Atluri, A. Kaushik, A. Yndart, and M. Nair, *Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.* International journal of nanomedicine, **2019**: p. 5541-5554.
64. Castellano, C.-A., S. Nugent, N. Paquet, S. Tremblay, C. Bocti, G. Lacombe, et al., *Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia.* Journal of Alzheimer's Disease, 2014. **43**(4): p. 1343-1353.
65. Nichols, E., C.E. Szoeke, S.E. Vollset, N. Abbasi, F. Abd-Allah, J. Abdela, et al., *Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* The Lancet Neurology, 2019. **18**(1): p. 88-106.
66. Rusek, M., R. Pluta, M. Ułamek-Kozioł, and S.J. Czuczwar, *Ketogenic diet in Alzheimer's disease.* International journal of molecular sciences, 2019. **20**(16): p. 3892.
67. Grochowska, K. and A. Przeliorz, *The effect of the ketogenic diet on the therapy of neurodegenerative diseases and its impact on improving cognitive functions.* Dementia and geriatric cognitive disorders extra, 2022. **12**(2): p. 100-106.
68. Shaafi, S., S. Najmi, H. Aliasgharpour, J. Mahmoudi, S. Sadigh-Etemad, M. Farhoudi, et al., *The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's disease: A rat model.* Iranian journal of neurology, 2016. **15**(2): p. 63.
69. Phillips, M.C., D.K. Murtagh, L.J. Gilbertson, F.J. Asztely, and C.D. Lynch, *Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial.* Movement Disorders, 2018. **33**(8): p. 1306-1314.
70. Powell-Wiley, T.M., P. Poirier, L.E. Burke, J.-P. Després, P. Gordon-Larsen, C.J. Lavie, et al., *Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation, 2021. **143**(21): p. e984-e1010.
71. Chiasson, J.-L., N. Aris-Jilwan, R. Bélanger, S. Bertrand, H. Beauregard, J.-M. Ékoé, et al., *Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state.* Cmaj, 2003. **168**(7): p. 859-866.
72. Lennerz, B.S., A.P. Koutnik, S. Azova, J.I. Wolfsdorf, and D.S. Ludwig, *Carbohydrate restriction for diabetes: rediscovering centuries-old wisdom.* The Journal of Clinical Investigation, 2021. **131**(1).
73. Hall, K.D., K.Y. Chen, J. Guo, Y.Y. Lam, R.L. Leibel, L.E. Mayer, et al., *Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men.* The American journal of clinical nutrition, 2016. **104**(2): p. 324-333.
74. Wycherley, T.P., J.D. Buckley, M. Noakes, P.M. Clifton, and G.D. Brinkworth, *Long-term effects of a very low-carbohydrate weight loss diet on exercise capacity and tolerance in overweight and obese adults.* Journal of the American College of Nutrition, 2014. **33**(4): p. 267-273.