

Sommaire

I. L'EFFICACITE DU JEUNE INTERMITTENT SUR LE STRESS, L'ANXIETE ET LA DEPRESSION : REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE (VERSION FRANÇAISE) 2

1. INTRODUCTION	2
2. MATERIEL ET METHODES	4
3. RESULTATS.....	6
4. DISCUSSION.....	10
5. CONCLUSIONS	13

II. INTERMITTENT FASTING EFFICACY ON STRESS, ANXIETY AND DEPRESSION : A SYSTEMATIC REVIEW AND META- ANALYSIS (ORIGINAL ARTICLE) 21

1. INTRODUCTION	21
2. MATERIALS AND METHODS	23
3. RESULTS	25
4. DISCUSSION.....	28
5. CONCLUSIONS	31

REFERENCES 39

ANNEXES..... 42

I. L'efficacité du jeûne intermittent sur le stress, l'anxiété et la dépression : revue systématique et Méta-analyse (Version Française)

1. Introduction

Les troubles dépressifs et anxieux sont les principales causes mondiales d'invalidité et de perte d'années de vie ajustées sur la qualité chez les personnes âgées de moins de 40 ans. (1). Les antidépresseurs sont le traitement de référence de ces troubles mais ne sont efficaces que chez environ la moitié des patients et induisent des effets secondaires fréquents. L'identification de nouvelles voies physiopathologiques pour développer des traitements personnalisés de ces troubles et améliorer le rapport efficacité-tolérance est un défi majeur de la recherche actuelle. Parmi ces nouvelles voies, l'axe intestin-cerveau a suscité beaucoup d'intérêt avec les récentes découvertes concernant le microbiote et son rôle dans l'anxiété et la dépression.(2,3). Le domaine de la psychonutrition s'est développé parallèlement à la découverte du rôle protecteur d'une alimentation saine/anti-inflammatoire sur l'apparition de la dépression. (4,5) et l'efficacité, entre autres, des acides gras oméga 3 dans le traitement de l'anxiété et de la dépression (6). Les interventions de jeûne deviennent parallèlement de plus en plus populaires dans la population générale. Les personnes qui pratiquent ces jeûnes font généralement état d'une amélioration psychologique subjective.

Le jeûne intermittent se définit par la réduction de la durée quotidienne de la prise alimentaire. Le jeûne intermittent peut prendre différentes formes, du jeûne d'un ou de deux jours par semaine au jeûne de 12 à 18 heures par jour. L'efficacité potentielle du jeûne intermittent sur l'humeur suscite un intérêt croissant. Le surpoids et l'obésité sont associés à une augmentation de la dépression et le jeûne pourrait être efficace pour améliorer les symptômes dépressifs en favorisant la perte de poids.(7–10).

Outre la perte de poids, des études menées sur des rongeurs et sur l'homme ont montré que le jeûne intermittent quotidien peut faire basculer le métabolisme du glucose vers le métabolisme des cétones, induisant des effets anti-inflammatoires, anti-oxydatifs et de résistance au stress. (11). Le jeûne peut améliorer les perturbations du microbiote et l'inflammation intestinale grâce à la diminution de la consommation d'aliments inflammatoires et à la réduction du flux sanguin consacré à la digestion (12). La sécurité et l'acceptabilité du jeûne intermittent peuvent constituer des limites au développement des interventions de jeûne. Parmi celles-ci, le fait que les interventions de jeûne peuvent diminuer l'énergie/augmenter la fatigue n'est pas clair. Cette question est importante car la fatigue est un symptôme dépressif courant.(13). Une autre question qui reste en suspens concerne le fait que le jeûne intermittent est souvent combiné à une restriction calorique, et il y a un débat pour savoir quelle est la véritable intervention efficace pour améliorer les symptômes anxieux et dépressifs. Pour répondre à cette question, un essai contrôlé randomisé a été réalisé en comparant la restriction calorique avec ou sans alimentation restreinte pendant 14 heures chez des patients atteints de diabète de type 2 (14). Les auteurs ont conclu que les deux régimes étaient associés à une amélioration de la dépression, ce qui suggère que la restriction calorique devrait également être étudiée parmi les interventions de jeûne.

L'objectif principal de cette revue systématique et méta-analyse est de déterminer l'efficacité des interventions de jeûne sur le stress, l'anxiété et la dépression. L'objectif secondaire est de confirmer que ces interventions sont également efficaces pour réduire l'indice de masse corporelle et si ces interventions sont associées à une augmentation ou une diminution de la fatigue/énergie.

2. Matériel et Méthodes

Stratégie de revue de la littérature

Cette méta-analyse a été réalisée conformément aux directives du Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis. Des recherches bibliographiques systématiques ont été effectuées selon la méthodologie Cochrane. Ce projet a été enregistré dans PROSPERO (numéro de référence CRD42020197359). Le paradigme de recherche était basé sur l'interface PubMed (base de données Medline) et adapté pour 2 bases de données : ScienceDirect et Google Scholar. Il n'y avait aucune restriction quant aux langues et aux dates. Le paradigme de recherche était basé sur la combinaison suivante des termes MeSH "fasting" ET chacun des termes MeSH : "anxiety" OU "stress" OU "mood disorder" OU "depressi*". En cas de données manquantes, les auteurs ont été contactés par e-mail si possible. Les listes de référence et les bibliographies des revues et des articles pertinents obtenus à partir des recherches dans les bases de données ont été recherchées manuellement pour trouver d'autres articles éligibles. La dernière recherche a été effectuée le 30 août 2021.

Eligibilité

Les critères d'inclusion étaient les suivants : (1) toute langue et date de publication ; (2) articles de recherche originaux ; (3) intervention de jeûne, (4) évaluation des symptômes de stress et/ou d'anxiété et/ou de dépression après une intervention de jeûne avec une échelle validée ; (5) études observationnelles ou essais contrôlés. Il n'y avait pas de critère d'exclusion. Les titres et les résumés ont été examinés par 2 chercheurs (E.B. et G.F.). Les textes complets des manuscrits ont ensuite été examinés pour déterminer si une étude serait incluse (E.B. et G.F.). En cas de non-consensus, un troisième auteur (LB) a pris la décision finale d'inclusion.

Extraction des données

Deux chercheurs (E.B. et G.F.) ont extrait les données des études incluses de manière systématique en utilisant un formulaire d'extraction prédéfini. Chaque divergence dans l'extraction des données a été examinée par trois auteurs (E.B, D.E.E et G.F) pour parvenir à un consensus.

Les variables ont été extraites comme suit : ID et conception de l'étude (auteur, année, type d'étude, taille de l'échantillon, description de l'intervention de jeûne, durée du jeûne, jeûne religieux (o/n), intervention de jeûne incluant une restriction calorique (o/n), données sociodémographiques (pays, âge moyen, pourcentage d'hommes, étude incluant une population clinique vs. des volontaires sains, données de base et post-intervention), volontaires sains, indice de masse corporelle au départ et après l'intervention (moyenne/écart-type (ET)), scores de stress, d'anxiété et de symptômes dépressifs au départ et après l'intervention dans les groupes de jeûne et de contrôle (moyenne(ET)), délai entre la fin de l'intervention de jeûne et la première évaluation (semaines), et nombre et type d'événements indésirables potentiels.

Qualité des études

La qualité de l'étude a été évaluée par DEE et GF à l'aide de l'outil d'évaluation de la qualité de l'étude pour les études observationnelles de cohorte ou transversales pour les études sur le ramadan et de l'outil d'évaluation de la qualité pour les études contrôlées pour les essais contrôlés d'intervention de jeûne (15). En cas de non-consensus, un troisième auteur (LB) a pris la décision finale concernant la qualité de l'étude

Analyses statistiques

Les études sur le Ramadan étant observationnelles, à l'exception d'une (16), nous avons calculé un effet pré/post Ramadan. Pour les essais contrôlés, nous avons calculé l'estimation moyenne standardisée entre les groupes recevant l'intervention de jeûne par rapport aux groupes contrôles au point final suivant la fin de l'intervention de jeûne. L'hétérogénéité entre les études a été mesurée par le test Q de Cochrane. Le biais de publication a été évalué à l'aide du graphique en entonnoir du test d'Egger. Nous avons utilisé le logiciel de méta-analyse complet (v3.0).

Rôle de la source de financement

Ce travail n'a bénéficié d'aucun financement. Aucune entreprise de fabrication de médicaments n'a été impliquée dans la conception de l'étude, la collecte des données, l'analyse des données, l'interprétation des données, la rédaction du rapport ou la décision de soumettre le rapport pour publication.

3. Résultats

Caractéristiques des études

Au total, 11 études ont été incluses (14,16–18,18–25) (Figure 1 Diagramme de flux). Parmi les 1436 participants, 1009 sujets ont expérimenté le jeûne du Ramadan, 239 ont reçu d'autres interventions de jeûne (jeûne de 2 jours/semaine (N=28) ou d'un jour/semaine (N=22), jeûne limité à 14h avec restriction calorique (N=27) ou restriction calorique sans jeûne intermittent (restriction calorique de 25% ou 800 cal/jour) (N=162)). Une étude a été incluse à la fois dans les études contrôlées sur le ramadan et le jeûne (16).

Études sur le Ramadan

Les caractéristiques des études sur le Ramadan sont présentées dans le Tableau 1 et la qualité des études dans le Tableau supplémentaire 1. Dans l'ensemble, 5 études (1009 participants) (16,19,20,23,25) ont été incluses dans les études sur le Ramadan. Deux études ont été réalisées en Iran (19,20), une en Allemagne (16), une en Turquie(23), et une au Koweït (25). Une étude (19) a été réalisée chez des infirmières hospitalières, une dans la population souffrant de diabète de type II (25), et les autres chez des volontaires sains (20).

Dans l'ensemble, le ramadan a été associé à une amélioration du stress ($b = -0.222$ $[-0.323; -0.121]$, $p < 0.0001$, $I^2 = 0$), une amélioration de l'anxiété ($b = -0.387$ $[-0.689; -0.084]$, $p = 0.012$, $I^2 = 87.79$) et une amélioration de la dépression ($b = -0.618$ $[-0.977; -0.258]$, $p = 0.001$, $I^2 = 95.32$).

Quatre études ont été classées avec un risque modéré de biais (16,20,23,25) et une avec un risque élevé de biais (19) (Supplementary Table 1). La suppression de cette étude n'a pas modifié nos résultats. Le risque modéré de biais était dû aux études utilisant des auto-questionnaires et au fait que les participants étaient conscients de l'exposition, comme pour toutes les études d'intervention nutritionnelle.

Les graphiques en entonnoir pour les études sur le ramadan sont présentés dans la Figure supplémentaire 1. Nous n'avons trouvé aucun biais de publication (tests d'Egger $> 0,05$ pour l'anxiété et la dépression).

Les études observationnelles sur le Ramadan n'ont pas fait état d'effets indésirables durant le jeûne (19,20,23,25). La fatigue n'a été signalée que dans l'étude contrôlée (16). Le Ramadan était associé à une augmentation de la fatigue pendant la première semaine, mais à une diminution de la fatigue pendant les semaines 2 à 4 et à une diminution de la somnolence pendant tout le Ramadan. Aucune étude n'a signalé d'abandon dû à l'incapacité de suivre le Ramadan.

Essais contrôlés sur le jeûne

Les caractéristiques des essais contrôlés sur le jeûne sont présentées dans le Tableau 2 et la qualité des études dans le Tableau supplémentaire 2. Sept études (452 participants, 264 recevant une intervention de jeûne, 188 étant des témoins) ont été incluses (5 essais contrôlés randomisés(14,17,18,21,22) et 2 essais contrôlés (16,24)). Les deux études menées en Malaisie ont évalué l'efficacité d'une restriction calorique quotidienne de 300 à 500 kCal pendant 12 semaines, associée à un jeûne musulman Sounnah deux jours par semaine (17,18). Une étude réalisée en République tchèque a étudié les effets d'une restriction calorique de 12 semaines avec ou sans jeûne intermittent de 14 heures par jour dans une population diabétique (14). Une étude américaine a mesuré les effets d'une restriction calorique de 25 % pendant 104 semaines. (21). Parmi les 3 études réalisées en Allemagne, une a étudié les effets du Ramadan (16), une autre les effets d'un régime hypocalorique de 800 calories par jour pendant 12 semaines (22) et la dernière les effets d'un jeûne de 24h consécutives par semaine pendant 8 semaines (24).

Dans l'ensemble, nous n'avons pas constaté que les groupes qui jeûnaient présentaient des niveaux d'anxiété ou de dépression inférieurs à ceux des groupes témoins à la fin du jeûne ($p > 0,05$, figure 3), mais nous avons constaté qu'ils avaient un indice de masse corporelle inférieur ($b = -1,446$ [-2,677 ; -0,274], $p = 0,021$).

Après avoir retiré les deux essais contrôlés non randomisés (16,24), Les groupes de jeûne se sont avérés présenter des niveaux d'anxiété et de dépression plus faibles (respectivement $b = -0,508$ [-0,988;-0,028], $p = 0,038$, $I^2 = 0$ et $b = -0,281$ [-0,502;-0,061], $p = 0,012$, $I^2 = 0$).

Quatre essais contrôlés randomisés ont été évalués avec un faible risque de biais (14,17,18,21), un avec un risque de biais intermédiaire (22) et les deux essais contrôlés ont été évalués avec un risque élevé de biais (16,24).

Il n'y avait pas de biais de publication pour l'anxiété et la dépression (tests d'Egger $>0,05$) mais un biais de publication pour l'indice de masse corporelle (test d'Egger = 0,01). Les graphiques en entonnoir sont présentés dans la Figure supplémentaire 2.

La fatigue a été mesurée dans 4 études (16,18,21,24). Il n'a pas été constaté que les groupes de jeûneurs présentaient des niveaux de fatigue plus faibles ou plus élevés à la fin du jeûne par rapport aux groupes témoins ($p>0,05$, données non présentées). La limitation de l'analyse aux essais contrôlés randomisés(18,21) n'a pas changé nos résultats.

Dans l'ensemble, 42((15,4%) abandons ont été signalés dans les groupes de jeûne et 20(10,2%) dans les groupes de contrôle ($p>0,05$). Parmi les abandons des interventions de jeûne, 2 patients diabétiques ont signalé un manque de motivation pour les deux repas par jour (14), 2 participants n'ont pas été en mesure de respecter le jeûne de 2 jours par semaine combiné à une restriction calorique pendant 12 semaines (17) et 3 participants ont été retirés pour des raisons de sécurité pour 104 semaines de restriction calorique de 25% (21). Les autres abandons ont eu lieu pour des raisons non liées au jeûne ou pour des raisons inconnues.

Une seule étude a rapporté des effets indésirables détaillés pour le jeûne d'un jour par semaine (24). Ces effets indésirables étaient les suivants : céphalée, migraines, nausées, fringales, troubles circulatoires, faim, sensation générale de faiblesse, fatigue, maux d'estomac, météorisme, brûlures d'estomac et sensations de froid dans le corps.

4. Discussion

Dans notre méta-analyse incluant 11 études et 1436 participants, nous avons constaté que les scores post-Ramadan pour le stress, l'anxiété et la dépression étaient plus bas que ceux avant le Ramadan. Dans les essais contrôlés sur le jeûne, nous n'avons trouvé aucun effet significatif du jeûne sur l'anxiété et la dépression en analysant toutes les études. Cependant, nous avons constaté que les groupes jeûneurs présentaient des niveaux d'anxiété et de dépression inférieurs à ceux des groupes témoins lorsque nous avons limité les analyses aux essais contrôlés randomisés. Le jeûne a été associé à une diminution de l'indice de masse corporelle dans toutes les études, sans augmentation de la fatigue dans les groupes jeûneurs par rapport aux groupes témoins. Les événements indésirables n'ont été signalés que pour le jeûne d'un jour par semaine.

Premièrement, nous avons constaté un effet positif du ramadan sur le stress, l'anxiété et la dépression. Le ramadan est un jeûne religieux, c'est-à-dire qu'il comporte une dimension spirituelle et sociale qui peut manquer dans d'autres formes de jeûne. On peut émettre l'hypothèse que l'amélioration de la dépression n'est pas seulement due au jeûne mais aussi à d'autres modifications du mode de vie. Par exemple, le jeûne du Ramadan inclut l'abstinence de tabac et cette dernière a été associée à une amélioration des symptômes dépressifs (26). Comme le ramadan est un jeûne sec entre le lever et le coucher du soleil, les jeûneurs du ramadan peuvent se réveiller plus tôt le matin pour se nourrir avant le lever du soleil et peuvent donc réduire leur durée de sommeil. La réduction du sommeil a été associée à l'amélioration de la dépression (27) et peuvent également jouer un rôle dans les résultats observés.

Bien qu'ils soient significatifs, nous avons trouvé des résultats hétérogènes entre les études sur le ramadan pour l'anxiété et la dépression. Nous avons identifié les facteurs suivants qui peuvent expliquer cette hétérogénéité : pays/contexte culturel, populations cliniques (diabète) vs. non cliniques, différents délais entre la fin du Ramadan et la première évaluation (de 0 à 6 semaines), différentes échelles pour évaluer le stress, l'anxiété et les symptômes dépressifs, différents âges et rapports de sexe. Ces variables n'ont pas pu être testées en raison du petit nombre d'études. D'autres données non saisies comme l'environnement socio-économique, les comportements addictifs, le sommeil, le régime alimentaire, l'activité physique et les comorbidités physiques, y compris le surpoids/obésité, peuvent également contribuer à l'hétérogénéité. Par exemple, l'étude allemande n'a inclus que des étudiants masculins en bonne santé (16) et l'effet du Ramadan sur l'anxiété était beaucoup plus élevé dans cette étude que dans les autres. Cependant, les résultats étaient toujours significatifs après avoir retiré cette étude. Il convient de souligner que toutes les échelles d'évaluation du stress, de l'anxiété ou de la dépression étaient autodéclarées et que des échelles évaluées par des cliniciens pourraient être utiles pour confirmer ces résultats.

La deuxième grande conclusion est le résultat des essais contrôlés à jeun. Nos résultats globaux n'étaient pas significatifs (avec une tendance à la signification pour l'anxiété, $p=0,07$). Cependant, après avoir retiré deux études présentant un risque élevé de biais, les résultats sont devenus significatifs avec une faible hétérogénéité. Ces résultats sont encourageants pour poursuivre les recherches sur les effets des interventions de jeûne sur la santé mentale, en particulier dans les échantillons psychiatriques qui n'ont pas été testés jusqu'à présent. De plus, nous avons constaté que les patients recevant ces interventions bénéficiaient d'une réduction de l'indice de masse corporelle. L'obésité est fréquente chez les patients souffrant de dépression majeure et peut influencer la trajectoire psychiatrique (28,29). Une perte de poids intentionnelle améliore les symptômes de la dépression (7). Cependant, aucune étude

n'a examiné si les interventions de jeûne étaient plus efficaces chez les participants en surpoids.

Les effets indésirables ont été peu signalés. La seule étude rapportant des effets indésirables était celle explorant les effets du jeûne 24h/semaine. Le jeûne intermittent quotidien pourrait être efficace pour limiter ces effets indésirables.

L'absence de différence significative dans les taux d'abandon entre les groupes de jeûne et de contrôle est encourageante pour l'acceptabilité des interventions de jeûne. Il faut souligner que 2 repas/jour associés à une restriction calorique sont apparus comme une intervention sûre chez les patients diabétiques. Aucune hypoglycémie n'a été signalée dans cette étude. Les troubles métaboliques sont fréquents dans les populations psychiatriques et ne devraient donc pas constituer une limitation pour tester les interventions de jeûne en psychiatrie. Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

Points forts. Nous avons utilisé les normes de méta-analyse les plus récentes pour réaliser la présente méta-analyse.

Limites. Nos résultats doivent être interprétés avec prudence. Seules 11 études avec des tailles d'échantillon relativement petites ont été incluses. Quatre études sur le ramadan étaient observationnelles et deux essais contrôlés sur le jeûne n'étaient pas randomisés. Le petit nombre d'études ne nous a pas permis d'effectuer des analyses de sensibilité. Une limitation importante et une orientation pour les recherches futures est que nos résultats étaient insuffisants pour déterminer si la restriction calorique est la véritable intervention efficace pour améliorer l'anxiété ou la dépression, ou si le jeûne intermittent (alimentation restreinte dans le temps) peut avoir un effet spécifique. Enfin, bien que l'inspection visuelle des graphiques en entonnoir n'ait pas suggéré de biais de publication, la confiance définitive dans l'exclusion du biais de publication était limitée par le petit nombre d'études incluses dans nos graphiques en entonnoir.

5. Conclusions

Des données préliminaires suggèrent que les interventions de jeûne peuvent avoir un effet positif sur l'anxiété, la dépression et la réduction de l'indice de masse corporelle sans augmenter la fatigue. On ignore encore si la restriction calorique est la véritable composante efficace du jeûne ou si le jeûne intermittent peut accroître son efficacité sur le stress, l'anxiété et les symptômes dépressifs. Un jeûne intermittent de 12 semaines associé à une restriction calorique apparaît comme une intervention sûre et acceptable, même chez les patients diabétiques. D'autres essais contrôlés randomisés sont justifiés pour renforcer ces résultats, en particulier dans les populations psychiatriques qui n'ont pas été testées jusqu'à présent.

Figure 1. Diagramme de Flux

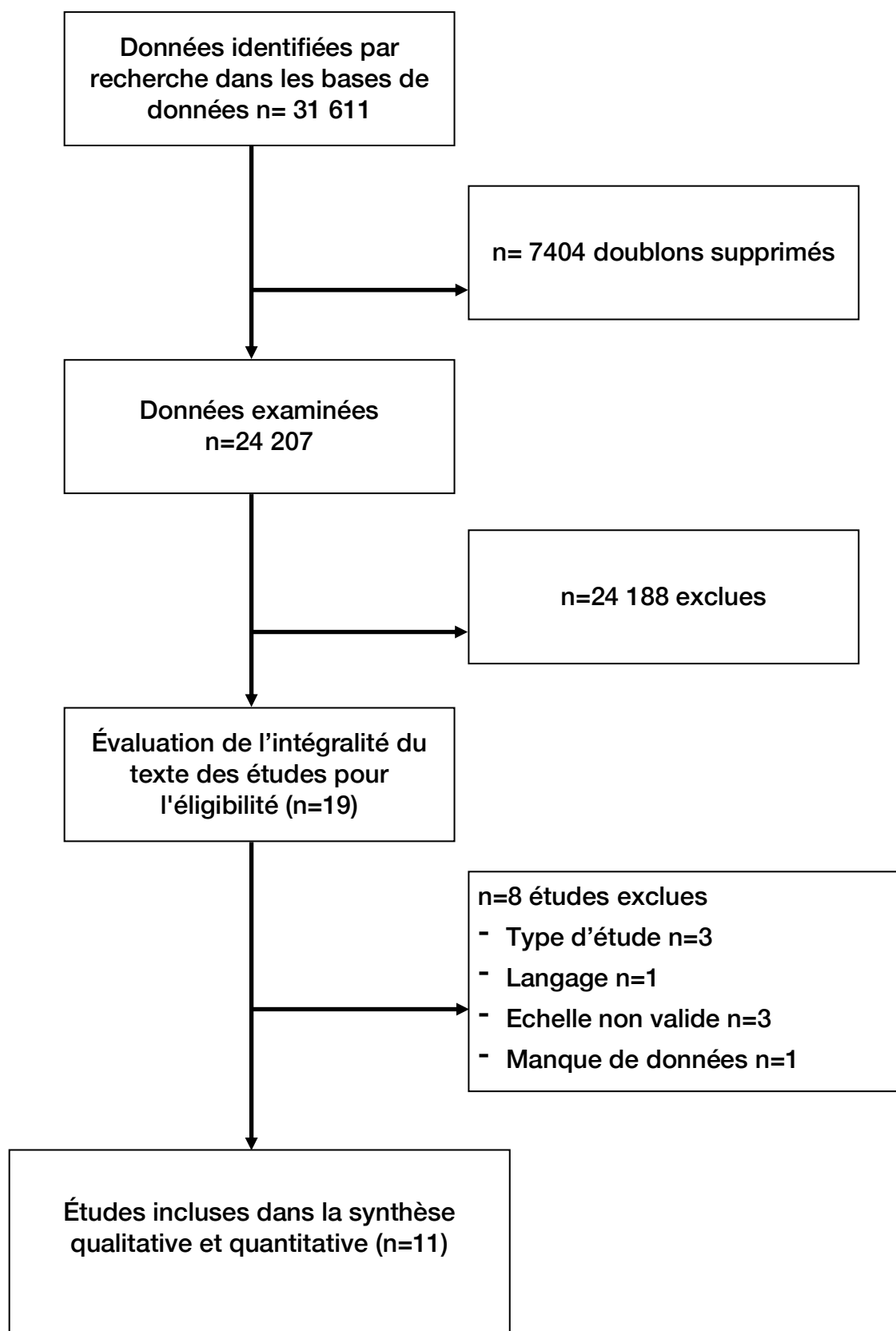


Tableau 1. Caractéristiques des études

Etudes	Pays	N	N J	N C	N(%) hommes	Type	Population	Type de jeûne	Groupe contrôle	Point final *	Echelles**	Conclusion des auteurs	Effet indésirables	N perdus de vue Groupe de jeûne	N perdus de vue Groupe contrôle
Koushali (2013)	Iran	313	313	NA	177(56.5%)	OBS	Infirmière hospitalière	Ramadan	NA	1 to 2	Anxiété: DASS21 Dépression: DASS21	La dépression et le stress ont été réduits de manière significative (p < 0,05) mais pas l'anxiété.	dm	NA	NA
Mousavi (2014)	Iran	110	110	NA	13(11.8%)	OBS	Habitants de la ville de Kermanshah	Ramadan	NA	MD	Anxiété: GHQ Dépression: GHQ Stress: GHQ	Réduction significative de l'anxiété (p=0,011) mais pas de réduction significative de la dépression (p>0,05) après le Ramadan.	dm	NA	NA
Erdem (2018)	Turquie	73	73	NA	63(86.3%)	OBS	Volontaires musulmans en bonne santé	Ramadan	NA	0	Stress: DASS- 42 Anxiété: DASS anxiété Dépression: DASS	Réduction significative des scores de dépression (p=0,001), d'anxiété (p=0,01) et de stress (p =0,002) après le Ramadan.	dm	NA	NA
Al- Ozairi (2 019)	Koweït	463	463	NA	251(54.2%)	OBS	Diabète de type 2 Patients musulmans ≥ 21 ans	Ramadan	NA	4-6	Dépression: PHQ-9	Réduction significative des symptômes dépressifs après le Ramadan (p<0,05).	dm	NA	NA

Nugraha (2017)	Allemagne	50	25	25	50(100%)	EC	Volontaires masculins en bonne santé \geq 18 ans (principalement des étudiants)	Ramadan	Pas de jeûne ni d'autre intervention	1	Anxiété:HADS Dépression : BDI-II	Réduction significative des symptômes dépressifs après le Ramadan ($p<0,05$).	Augmentation de la fatigue pendant la première semaine du ramadan, puis diminution de la fatigue pendant les semaines 2 à 4, mais une diminution de la somnolence pendant tout le Ramadan.	3/28(10.7%) (2 problème de calendrier, 1 autre motif)	2/28(7.6%) (autre motif)
Teng (2011)	Malaisie	25	12	13	25(100%)	EC	Hommes en bonne santé âgés de 50 à 70 ans, IMC de 23,0 à 29,9 kg/m2	Réduction de 300 à 500 kcal/jour de l'apport énergétique habituel + deux jours de jeûne musulman Sounnah*	Pas de jeûne ni d'autre intervention	0	Dépression: BDI-II	Réduction non significative des symptômes dépressifs après l'intervention de jeûne ($p>0,05$).	Aucun événement indésirable n'a été signalé, mais 2 participants n'ont pas été en mesure de suivre l'intervention à jeun.	2/14(14.2%) (incapacité à suivre l'intervention de jeûne)	1/14(7.1%) (raison personnelle)
Hussin (2013)	Malaisie	32	16	16	32(100%)	ECR	Hommes en bonne santé âgés de 50 à 70 ans, IMC de 23,0 à 29,9 kg/m2	Réduction de 300 à 500 kcal/jour de l'apport énergétique habituel + deux jours de jeûne musulman Sounnah*	Pas de jeûne ni d'autre intervention	0	Dépression: BDI-II. Fatigue: POMS	Réduction non significative des symptômes dépressifs après l'intervention de jeûne ($p>0,05$).	Aucun événement indésirable n'a été signalé.	0(0%)	1/16(6.2%)

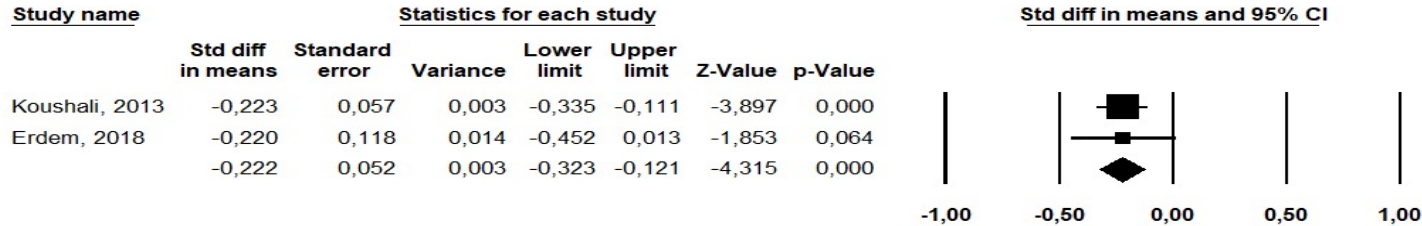
Kahleova (2015)	République tchèque	54	27	27	29(54 %)	ECR	Patient atteint de diabète de type 2, âge moyen 59,4 ans, IMC moyen 32,6 kg/m2.	Alimentation restreinte dans le temps (14h de jeûne/jour) + restriction calorique pendant 12 semaines	6 repas/jour (3 repas + 3 collations)	0	Dépression: BDI-II	Le score de dépression a diminué de manière significative dans le groupe de jeûne ($p<0,05$), et la sensation de faim était plus importante que dans le groupe témoin. La qualité de vie a augmenté ($p<0,01$) de manière comparable dans les deux régimes.	Aucun événement indésirable n'a été signalé.	3/27(11.1%) (1 autre motif, 2 manque de motivation)	4/27(14.8%) (2 raisons personnelles, 2 manque de motivation)
Martin(2016)	Etats-Unis	218	143	75	66(30%)	ECT	Hommes en bonne santé âgés de 20 à 50 ans et femmes âgées de 20 à 47 ans, avec un IMC compris entre 22,0 et 28,0.	Restriction calorique de 25 %. 104 semaines	Pas de jeûne ni d'autre intervention	0	Dépression: BDI-II Fatigue: POMS	Amélioration significative du score de dépression ($p<0,05$), de la tension ($p<0,01$), et de la santé générale ($p<0,001$).	Aucun événement indésirable n'a été signalé mais 3/117(2,6%) participants du groupe à jeun ont été retirés pour des raisons de sécurité (non détaillées).	6/143(18,2%) (8 ont retiré leur consentement, 6 ont déménagé du site de l'étude, 6 pour des raisons personnelles et autres, 3 femmes sont devenues enceintes, 3 ont été retirées pour des raisons de sécurité)	5/75(6,7%) (3 femmes sont tombées enceintes, 1 a retiré son consentement)
Prehn (2017)	Allemagne	37	19	18	0(0%)	ECR	Femmes obèses âgées, âge moyen de 61 ans, IMC moyen de 35 %.	Régime hypo-calorique (800 kcal/an) 12 semaines	Pas de jeûne ni d'autre intervention	0	Anxiété: STAI Dépression: BDI-II	Réduction du score de dépression de Beck ($p<0,001$) et du score d'anxiété ($p<0,004$) dans le groupe de jeûne.	Aucun événement indésirable n'a été signalé mais 6 sujets ont été exclus pour défaut d'instruction, sans détails.	5/23(21.7%) (raisons personnelles)	5/24(20.8%)

Kessler (2018)	Allemagne	36	22	14	14(39) %	EC	Volontaires sains	Un jour de jeûne fixe par semaine pendant 8 semaines.	2 séances de conseil en groupe pour un régime alimentaire sain + liste d'attente pour l'intervention de jeûne	0	Anxiété : HADS-A Dépression: HADS-D Fatigue: POMS	Des différences significatives au sein du groupe de jeûne ont été observées après 6 mois pour le score total de l'HADS, et les sous- échelles de dépression et d'anxiété de l'HADS, ainsi que le score total du POMS (y compris les sous- échelles d'humeur positive et de vigueur).	Effets indésirables : maux de tête, migraines, nausées, fringales, troubles circulatoires, faim, sensation de faiblesse générale, fatigue, douleur gastrique,, météorisme, brûlures d'estomac et sensations de froid dans le corps.	N=4/22 (9.1%) (2 ont refusé de continuer à participer, 2 ont perdu la trace du suivi)	N=2/14 (14.2%)
---------------------------	-----------	----	----	----	----------	----	----------------------	--	---	---	--	---	---	---	----------------

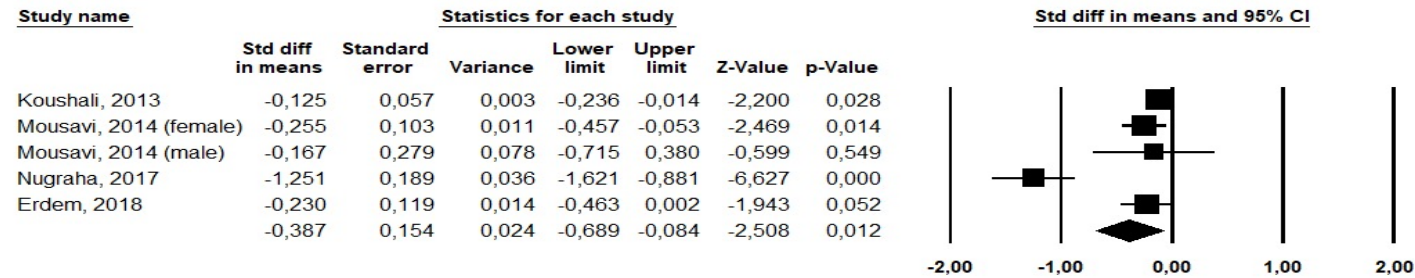
* dans les semaines suivant la fin de l'intervention de jeûne.** toutes les échelles étaient des questionnaires auto-rapportés. BDI-II Beck Depression Inventory. DASS Depression Anxiety Stress Scale (DASS-42). GHQ General Health Questionnaire GHQ-28 General Health Questionnaire-28 HADS Hospitalization Anxiety & Depression scale. POMS Profile of Mood states. PHQ Patient Health Questionnaire. STAI State-Trait Anxiety Inventory. J Jeûne. C Contrôle. DM données manquantes OBS observationnelle. ECT essai contrôlé randomisé EC essai contrôlé.

Figure 2. Forest plot des études sur le Ramadan pour le stress, l'anxiété et la dépression

Stress



Anxiety



Depression

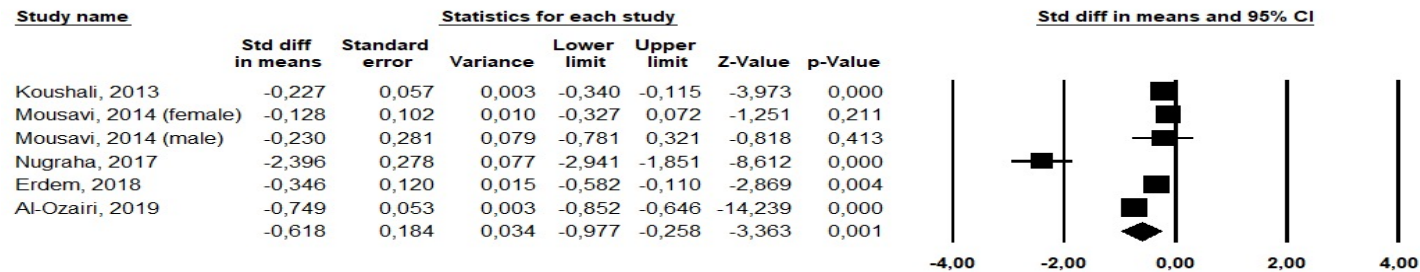
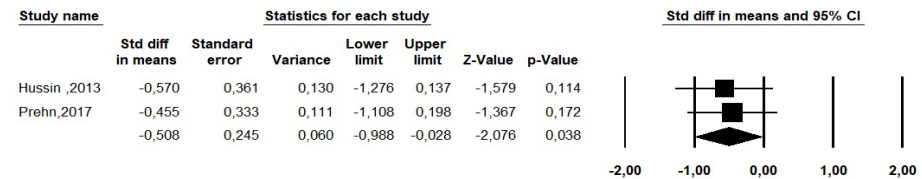
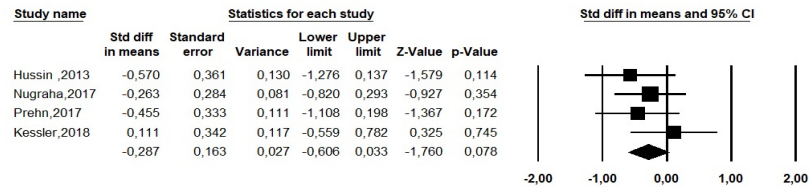


Figure 3. Forest plot des études contrôlées sur le jeûne pour l'anxiété, la dépression, et l'indice de masse corporelle

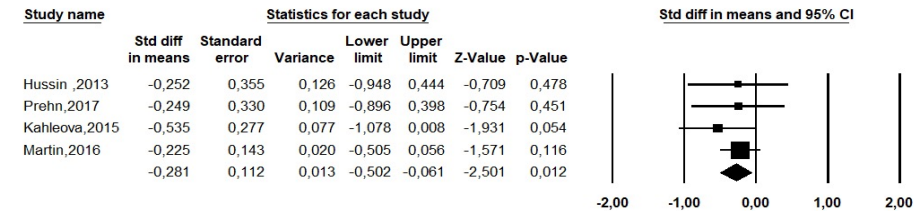
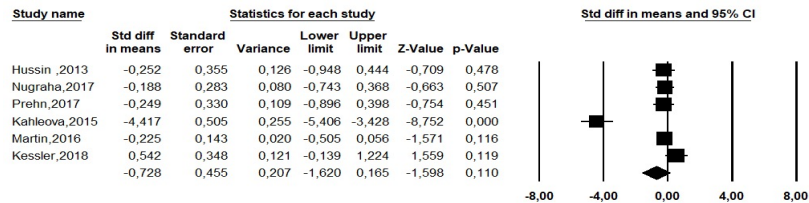
All studies

Sensitivity analysis: Randomized controlled studies only

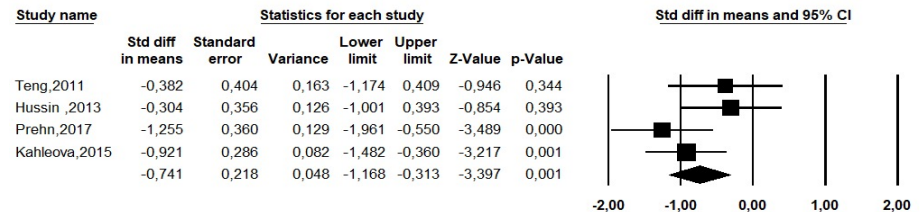
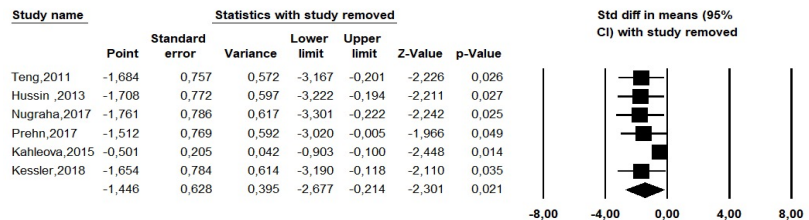
Anxiety



Depression



Body mass index



II. Intermittent fasting efficacy on stress, anxiety and depression : a systematic review and meta-analysis (Original article)

Elisa BERTHELOT¹, MD, Damien ETCHECOPAR-ETCHART¹, MD, Dimitri THELLIER ², MD, Christophe LANCON¹, MD PhD, Laurent BOYER¹, MD PhD, Guillaume FOND*¹, MD PhD

1 AP-HM, Aix-Marseille Univ, Faculté de Médecine - Secteur Timone, EA 3279: CERESS -Centre d'Etude et de Recherche sur les Services de Santé et la Qualité de vie, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France, Fondation FondaMental, Créteil, France

2 UMR Inserm 1094, Institut de Neuro-épidémiologie tropicale. Université de Limoges

1. Introduction

Depressive and anxiety disorders are leading worldwide causes of disability and loss of QALYs in people aged <40 years (1). The antidepressants are the gold standard treatments for these disorders but are effective in only approximately an half of the patients and induce frequent side effects. Identifying new pathophysiological pathways to develop personalized treatments for these disorders and improve the effectiveness tolerance ratio is a major challenge of current research. Among these new pathways, the gut-brain axis has generated a lot of interest with the recent discoveries concerning the microbiota and its role in anxiety and depression(2,3). The field of psychonutrition has developed in parallel with the discovery of the protective role of healthy/anti-inflammatory diet on depression onset(4,5) and the effectiveness, among others nutrients, of omega 3 fatty acids in the treatment of anxiety and depression(6). Fasting interventions are becoming in parallel more and more popular in the general population. Individuals experiencing these fasts mostly report a subjective psychological improvement.

Intermittent fasting is defined by reducing the daily duration of diet intake. Intermittent fasting can take different forms, from fasting one or two days a week to fasting 12 to 18 hours a day. The potential effectiveness of intermittent fasting on mood has raised growing interest. Overweight/obesity is associated with increased depression and fasting may be effective in improving depressive symptoms by favoring weight loss(7–10). In addition to weight loss, rodents and human studies have shown that daily intermittent fasting may switch glucose metabolism to ketone metabolism, inducing anti-inflammatory, anti-oxidative and stress resistance effects (11). Fasting may improve microbiota disturbances and intestinal inflammation through decreased inflammatory foods intake and decreased blood flow dedicated to digestion (12). The safety and acceptability of intermittent fasting may be limitations to the development of fasting interventions. Among them, it is unclear if fasting interventions may decrease energy/increase fatigue. This question is of importance as fatigue is a common depressive symptom(13). Another remaining question is that intermittent fasting is often combined with caloric restriction, and there is a debate to know which is the true effective intervention to improve anxiety and depressive symptoms. To address this question, a randomized controlled trial has been carried out comparing caloric restriction with or without 14 hours of restricted feeding in type 2 diabetes patients(14). The authors concluded that both regimens were associated with improved depression, suggesting that caloric restriction should also be studied among fasting interventions.

The primary objective of this systematic review and meta-analysis was to determine the effectiveness of fasting interventions on stress, anxiety and depression. The secondary objective was to confirm that these interventions were also effective in reducing body mass index and if these interventions were associated with increased or decreased fatigue/energy.

2. Materials and Methods

Literature Search Strategy

This meta-analysis was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis guidelines. Systematic bibliographic searches were carried out according to the Cochrane methodology. This project was registered in PROSPERO (reference number CRD42020197359). The search paradigm was based on the PubMed interface (Medline database) and adapted for 2 databases: ScienceDirect and Google Scholar. There were no restrictions for languages and dates. The search paradigm was based on the following combination of MeSH terms “fasting” AND each MeSH terms: “anxiety” OR “stress” OR “mood disorder” OR “depressi*”. In case of missing data, authors were contacted by email if possible. The reference lists and bibliographies of relevant reviews and articles retrieved from the database searches were manually searched for additional eligible articles. The last search was carried out on August 30, 2021.

Eligibility

The inclusion criteria were: (1) any language and date of publication; (2) original research papers; (3) fasting intervention, (4) evaluation of stress and/or anxiety symptoms and/or depression after one fasting intervention with a validated scale (5) observational studies or controlled trials. There was no exclusion criterion. The titles and abstracts were screened by 2 researchers (E.B. and G.F). The full texts of manuscripts were then reviewed to determine whether a study would be included (E.B. and G.F). In case of non-consensus, a third author (LB) had the final decision for inclusion.

Data Extraction

Two researchers (E.B. and G.F.) extracted data from the included studies in a systematic manner using a predesigned extraction form. Each discrepancy in data extraction was examined by three authors (E.B, D.E.E and G.F) to reach consensus.

The variables were extracted as follows: study ID and design (author, year, type of study, sample size, fasting intervention description, fasting duration, religious fasting (y/n), fasting intervention including caloric restriction (y/n), socio-demographic data (country, mean age, percentage of men, study including clinical population vs. healthy volunteers, baseline and post-intervention body mass index (mean/standard deviation (SD)), baseline and post-intervention stress, anxiety and depressive symptoms scores in fasting and control groups (mean(SD)), delay between the end of fasting intervention and first evaluation (weeks), and number and type of potential adverse event.

Study quality

The study quality was assessed by DEE and GF with the study quality assessment tool for observational cohort or cross-sectional studies for Ramadan studies and for quality assessment tool for controlled studies for fasting intervention controlled trials (15). In case of non-consensus, a third author (LB) took the final decision for study quality.

Statistical analyses

As Ramadan studies were observational except one(16), we calculated a pre/post Ramadan effect. For controlled trials, we calculated mean standardized estimate between groups receiving fasting intervention vs. controls at the endpoint following the end of fasting intervention. Heterogeneity between studies was

measured by Cochrane's Q test. Publication bias was assessed using Egger's test funnel plot. We used comprehensive meta-analysis software (v3.0).

Role of the Funding Source

This work received no funding. No drug manufacturing company was involved in the study design, the data collection, the data analysis, the data interpretation, the writing of the report, or the decision to submit the report for publication.

3. Results

Characteristics of studies

Overall, 11 studies were included (14,16–18,18–25)(flow chart Figure 1). Among the 1436 participants, 1009 subjects experienced Ramadan fasting, 239 received other fasting interventions (2 days /week (N=28) or one day/week fasting (N=22), 14h-restricted fasting with caloric restriction (N=27) or caloric restriction without intermittent fasting (25% caloric restriction or 800 cal/day) (N=162)). One study was included in both Ramadan and fasting controlled studies (16).

Ramadan studies

Ramadan study characteristics are presented in Table 1 and study quality in Supplementary Table 1. Overall, 5 studies (1009 participants) (16,19,20,23,25) were included in the Ramadan studies. Two studies were carried out in Iran(19,20), one in Germany(16), one in Turkey(23), and one in Kuwait(25). One study (19) was carried out in hospital nurses, one in type II diabetes mellitus population(25), and the others in healthy volunteers(20).

Overall, Ramadan was associated with improved stress ($b = -0.222$ $[-0.323; -0.121]$, $p < 0.0001$, $I^2 = 0$), improved anxiety ($b = -0.387$ $[-0.689; -0.084]$, $p = 0.012$, $I^2 = 87.79$) and improved depression ($b = -0.618$ $[-0.977; -0.258]$, $p = 0.001$, $I^2 = 95.32$).

Four studies were classified with moderate risk of bias (16,20,23,25) and one with high risk of bias (19) (Supplementary Table 1). Removing this study did not change our results. The moderate risk of bias was due to studies using self-reported questionnaires and participants being aware of the exposure, as for all nutritional intervention studies.

Funnel plots for Ramadan studies are presented in Supplementary Figure 1. We found no publication bias (Egger's tests > 0.05 for anxiety and depression).

The observational Ramadan studies did not report fasting's adverse events (19,20,23,25). Fatigue was reported only in the controlled study (16). Ramadan was associated with increased fatigue during the first week but decreased fatigue during week 2 to 4 and decreased sleepiness during whole Ramadan. No study reported dropout due to inability to follow Ramadan.

Fasting controlled trials

Fasting controlled trials characteristics are presented in Table 2 and study quality in Supplementary Table 2. Seven studies (452 participants, 264 receiving fasting intervention, 188 being controls) were included (5 randomized controlled trials (14,17,18,21,22) and 2 controlled trials (16,24)). The 2 studies carried out in Malaysia assessed the effectiveness of a 12 weeks- 300-500kCal daily caloric restriction associated with 2 days a week Sunnah Muslim fasting (17,18). One study carried out in Czech Republic studied the effects of 12-weeks caloric restriction with or without 14 hours/day intermittent fasting in a diabetes population (14).

One US study measured the effects of 104-weeks 25%-caloric restriction(21). Among the 3 studies carried out in Germany, one studied the effects of Ramadan(16), one the effects of 12 weeks 800 Cal/day low calory diet(22) and one the effects of one day of 8-week fasting 24 hours a week(24).

Overall, fasting groups were not found to have lower anxiety or depression levels compared to control groups at the end of fasting ($p>0.05$, figure 3), but they were found to have lower body mass index ($b=-1.446[-2.677;-0.274]$, $p=0.021$).

After removing the 2 non-randomized controlled trials (16,24), fasting groups were found to have lower anxiety and depression levels (respectively $b=-0.508[-0.988;-0.028]$, $p=0.038$, $I^2=0$ and $b=-0.281[-0.502;-0.061]$, $p=0.012$, $I^2=0$).

Four randomized controlled trials were evaluated with low risk of bias (14,17,18,21), one with intermediate risk of bias(22) and the two controlled trials were evaluated with high risk of bias(16,24).

There was no publication bias for anxiety and depression (Egger's tests >0.05) but a publication bias for body mass index (Egger's test = 0.01). Funnel plots are presented in supplementary Figure 2.

Fatigue was measured in 4 studies (16,18,21,24). The fasting groups were not found to have lower or increased fatigue levels at the end of fasting compared to controls groups ($p>0.05$, data not shown). Limiting the analysis to randomized controlled trials(18,21) did not change our results.

Overall, 42((15.4%) dropouts were reported in fasting groups and 20(10.2%) in control groups ($p>0.05$). Among dropouts of fasting interventions, 2 diabetic patients reported lack of motivation for 2 meals a day(14), 2 participants were unable to follow

the 2 days/week fasting combined with caloric restriction for 12 weeks(17) and 3 participants were removed for safety reasons for 104 weeks of 25% caloric restriction(21). The other dropouts were for reasons not related to fasting or for unknown reasons.

Only one study reported detailed adverse events for 1day/week fasting (24). These adverse events were : headache, migraine, nausea, ravenousness, circulatory disturbance, hunger, general feeling of weakness, tiredness, stomach ache, meteorism, heartburn, and cold sensations in the body.

4. Discussion

In our meta-analysis including 11 studies and 1436 participants, we found that post-Ramadan scores for stress, anxiety and depression were lower compared to those before Ramadan. In fasting controlled trials, we found no significant effect of fasting on anxiety and depression when analyzing all studies. However, we found that fasting groups had lower anxiety and depression levels compared to control groups when limiting the analyses to randomized controlled trials. Fasting was associated with decreased body mass index in all studies without increased fatigue in fasting groups compared to controls. Adverse events were only reported for 1day/week fasting.

First, we found a positive effect of Ramadan on stress, anxiety and depression. Ramadan is a religious fasting, i.e., including a spiritual and social dimension that may be missing in other forms of fasting. One may hypothesize that depression improvement may not be only due to fasting but also to other lifestyle modifications. For example, Ramadan fasting includes tobacco abstinence and tobacco abstinence has been associated with improved depressive symptoms(26). As Ramadan is a dry fasting between sunrise and sunset, the Ramadan fasters may wake-up earlier in the morning to feed before sunrise and may therefore reduce their sleep duration.

Sleep reduction has been associated with depression improvement(27) and may also play a role in the observed results.

Despite significant, we found heterogeneous results across Ramadan studies for anxiety and depression. We have identified the following factors that may explain this heterogeneity: country/cultural context, clinical (diabetes) vs. non clinical populations, various delay between end of Ramadan and first endpoint evaluation (from 0 to 6 weeks), various scales to assess stress, anxiety and depressive symptoms, various ages and sex ratios. These variables could not be tested due to the small number of studies. Other uncaptured data like socioeconomic environment, addictive behaviors, sleep, diet, physical activity and physical comorbidities including overweight/obesity may also contribute to heterogeneity. For example, the German study included only healthy male students(16) and the effect of Ramadan on anxiety was much higher in this study compared to the others. However, the results were still significant after removing this study. It should be underlined that all scales to evaluate stress, anxiety or depression were self-reported, and that clinician-rated scales could be useful to confirm these results.

The second major finding is the result of fasting controlled trials. Our overall results were not significant (with a trend toward significance for anxiety, $p=0.07$). However, after removing two studies with high risk of bias, the results became significant with low heterogeneity. These results are encouraging to pursue research on fasting intervention effects on mental health, especially in psychiatric samples that have been untested thus far. Moreover, we found that patients receiving these interventions benefited from body mass index reduction. Obesity is common in patients with major depression and may influence psychiatric trajectory(28,29). Intentional weight loss improves the symptoms of depression(7). However, no study explored if fasting interventions were more effective in overweighted participants.

Adverse events were poorly reported. The only study reporting adverse events was those exploring the effects of 24h/week fasting. Daily intermittent fasting may be effective in limiting these adverse events. The absence of significant dropout rates difference between fasting and control groups is encouraging for the acceptability of fasting interventions. It should be underlined that 2 meals/day associated with caloric restriction appeared as a safe intervention in patients with diabetes. No hypoglycemia was reported in this study. Metabolic disorders are frequent in psychiatric populations and should therefore not be a limitation to test fasting interventions in psychiatry. Additional data are needed to confirm these preliminary results.

Strengths. We used the most recent meta-analysis standards to carry out the present meta-analysis.

Limitations. Our results must be interpreted with caution. Only 11 studies with relatively small sample sizes were included. Four Ramadan studies were observational and 2 fasting controlled trials were not randomized. The small number of studies did not enable us to carry out sensitivity analyses. An important limitation and direction for future research is that our results were insufficient to determine if caloric restriction is the true effective intervention to improve anxiety or depression, or if intermittent fasting (time-restricted feeding) may have a specific effect. Last, although visual inspection of funnel plots did not suggest publication bias, definitive confidence in excluding publication bias was limited by the small number of studies included in our funnel plots.

5. Conclusions

Preliminary evidence suggests that fasting interventions may have a positive effect on anxiety, depression and body mass index reduction without increasing fatigue. It remains unknown if caloric restriction is the true effective component of fasting or if intermittent fasting may increase its effectiveness on stress, anxiety and depressive symptoms. A 12-week intermittent fasting associated with caloric restriction appears as a safe and acceptable intervention, even in patients with diabetes. Further randomized controlled trials are warranted to strengthen these results, especially in psychiatric populations that have not been tested thus far.

Author Contributions: Conceptualization, G.F and L.B.; methodology, L.B.; software, L.B.; validation, L.B.; formal analysis, L.B.; investigation, E.B and G.F.; resources, E.B and G.F.; data curation, G.F.; writing—original draft preparation, E.B and G.F.; writing—review and editing, G.F and L.B.; supervision, G.F and L.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work received no funding. No drug manufacturing company was involved in the study design, the data collection, the data analysis, the data interpretation, the writing of the report, or the decision to submit the report for publication.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Figure 1. Flow chart

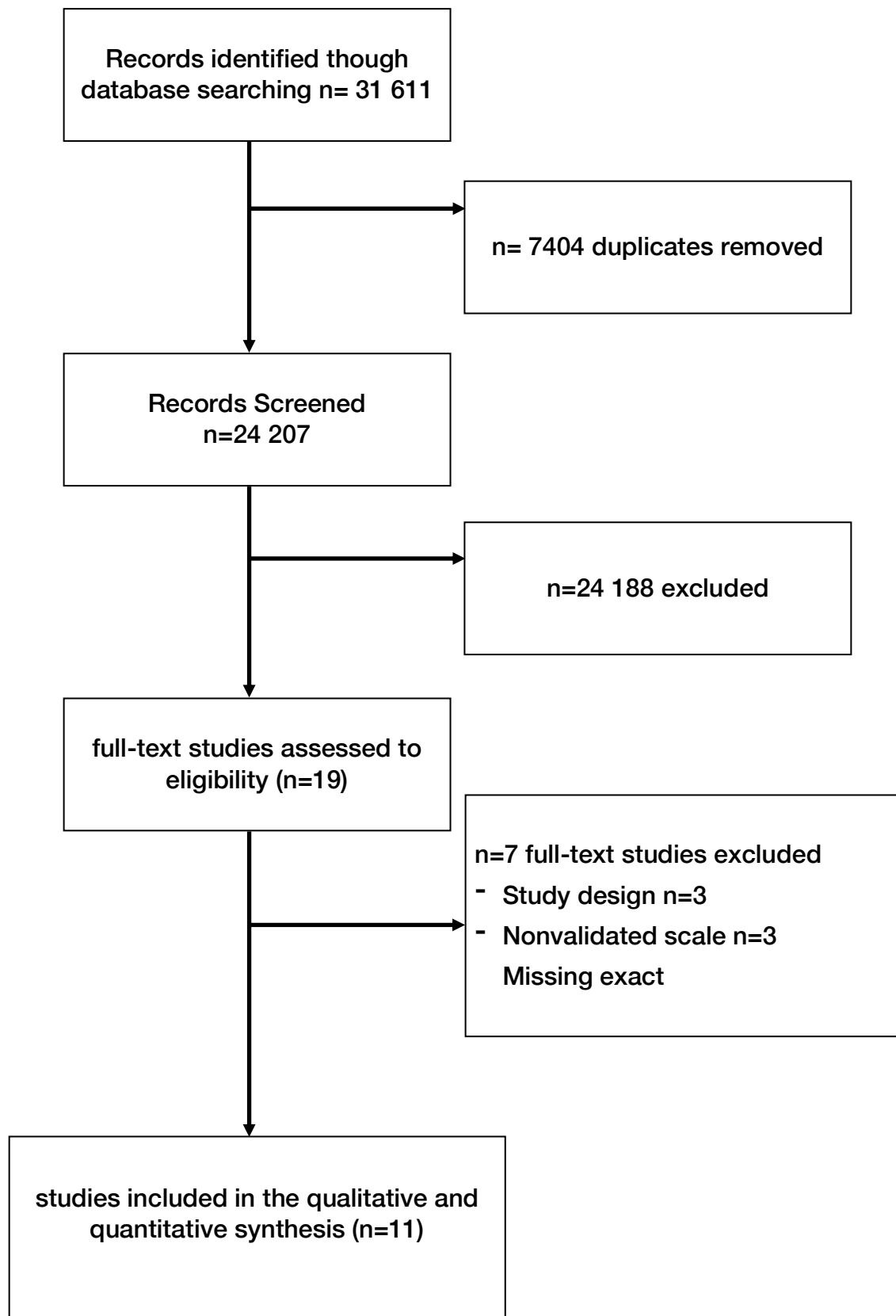


Table 1. Study characteristics

Study	Country	N	N F	N C	N(%) men	Design	Population	Fasting intervention	Controls	Endpoint *	Scales**	Authors' conclusion	Adverse events	N dropout fasting	N dropout controls
Koushali (2013)	Iran	313	313	NA	177(56.5%)	OBS	Hospital nurses	Ramadan	NA	1 to 2	Anxiety: DASS21 Depression: DASS21	Depression and stress were significantly reduced ($p < 0.05$) but not anxiety.	md	NA	NA
Mousavi (2014)	Iran	110	110	NA	13(11.8%)	OBS	Residents of Kermanshah city	Ramadan	NA	MD	Anxiety: GHQ Depression: GHQ Stress: GHQ	Significant reduction of anxiety ($p=0.011$) but no significant reduction of depression ($p>0.05$) after Ramadan.	md	NA	NA
Erdem (2018)	Turkey	73	73	NA	63(86.3%)	OBS	Muslim healthy volunteers	Ramadan	NA	0	Stress: DASS-42 Anxiety: DASS anxiety Depression: DASS	Significant reduction of depression ($p=0.001$), anxiety ($p=0.01$) and stress ($p=0.002$) scores after Ramadan.	md	NA	NA
Al-Ozairi (2019)	Kuwait	463	463	NA	251(54.2%)	OBS	Type 2 diabetes Muslim patients ≥ 21 years	Ramadan	NA	4-6	Depression: PHQ-9	Significant reduction of depressive symptoms after Ramadan ($p<0.05$).	md	NA	NA

Nugraha (2017)	Germany	50	25	25	50(100%)	CT	Healthy male volunteers ≥18 years (mostly students)	Ramadan	No fasting and no other intervention	1	Anxiety : HADS Depression : BDI-II	Significant reduction of depressive symptoms after Ramadan (p<0.05).	Increased fatigue during first week of Ramadan, then decreased fatigue during week 2 to 4 but decreased sleepiness during whole Ramadan.	3/28(10.7%) (2 time shedule, 1 other reason)	2/28(7.6%) (other reason)
Teng (2011)	Malaysia	25	12	13	25(100%)	CT	Healthy men aged 50 to 70 years, BMI 23.0 to 29.9 kg/m2	Reduction of 300 to 500 kcal/day from thei habitual energy intake + two days of Muslim sunnah* fasting per week 12 weeks	No fasting and no other interven tion	0	Depression: BDI-II	Non-significant reduction of depressive symptoms after fasting intervention (p>0.05).	Adverse events were not reported but 2 participants were unable to follow the fasting intervention	2/14(14.2%) (unable to follow the fasting intervention)	1/14(7.1%) (personal reasons)
Hussin (2013)	Malaysia	32	16	16	32(100%)	RCT	Healthy men aged 50 to 70 years, BMI 23.0 to 29.9 kg/m2	Reduction of 300 to 500 kcal/day from thei habitual energy intake + two days of Muslim sunnah* fasting per week 12 weeks	No fasting and no other interven tion	0	Depression: BDI-II. Fatigue: POMS	Non-significant reduction of depressive symptoms after fasting intervention (p>0.05).	No reported adverse events.	0(0%)	1/16(6.2%)

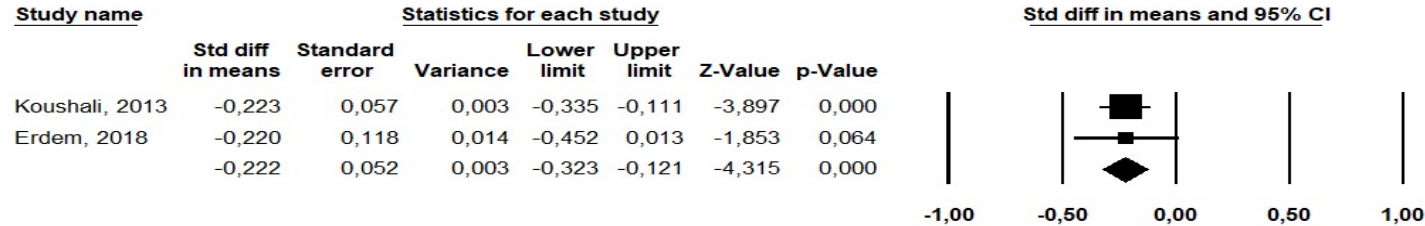
Kahleova (2015)	Czech Republic	54	27	27	29(54 %)	RCT	Patient with type 2 diabetes, mean age 59,4 years, mean BMI 32,6 kg/m2	Time Restricted feeding (14h fasting/day) + caloric restriction 12 weeks	6 meals/day (3 meals+3 snacks)	0	Depression: BDI-II	Significant reduction of depression score was decreased in the fasting group (p<0.05), and feelings of hunger were greater than in the control group. Quality of life increased (p<0.01) comparably under both regimens.	No reported adverse events.	3/27(11.1%) (1 personal reasons, 2 lack of motivation)	4/27(14.8%) (2 personal reasons, 2 lack of motivation)
Martin(2016)	USA	218	143	75	66(30%)	RCT	Healthy men aged 20 to 50 years and women aged 20 to 47 years, with a BMI between 22.0 and 28.0	25% Caloric Restriction 104 weeks	No fasting and no other intervention	0	Depression: BDI-II Fatigue: POMS	Significant improvement in the depression score (p<0,05), tension (p<0,01), and General health (p<0,001).	No reported adverse events but 3/117(2.6%) participants of the fasting group were removed for safety reasons (not detailed).	26/143(18.2%) (8 withdrew consent, 6 moved away from study site, 6 for personal and other reasons, 3 women became pregnant, 3 withdrawn for safety)	5/75(6.7%) (3 women became pregnant, 1 withdrew consent)
Prehn (2017)	Germany	37	19	18	0(0%)	RCT	Older obese women, mean age 61 years, mean BMI 35	Low calorie diet (800 kcal/j) 12 weeks	No fasting and no other intervention	0	Anxiety: STAI Depression: BDI-II	Reduction in Beck's depression score (p<0,001) and the Anxiety score (p<0,004) in the fasting group.	No reported adverse events but 6 subjects were excluded for instruction failure without details.	5/23(21.7%) (personal reasons)	5/24(20.8%)

Kessler (2018)	Germany	36	22	14	14(39) %	CT	Healthy volunteers	Fixed fasting day per week for 8 weeks, a fixed week day 8 weeks	2 groups counseli ng sessions for healthy diet+wai ting list for fasting interven tion	0	Anxiety: HADS-A Depression: HADS-D Fatigue: POMS	Significant within- group differences in the fasting group were observed after 6 months for the HADS total score, and the HADS depression and anxiety subscales, the POMS total score (including subscales for positive mood and vigor).	Adverse events: headache, migraine, nausea, ravenousness, circulatory disturbance, hunger, general feeling of weakness, tiredness, stomach ache, meteorism, heartburn, and cold sensations in the body.	N=4/22 (9.1%) (2 declined to further participate, 2 lost of follow-up)	N=2/14 (14.2%)
---------------------------	---------	----	----	----	----------	----	-----------------------	--	---	---	---	--	---	--	----------------

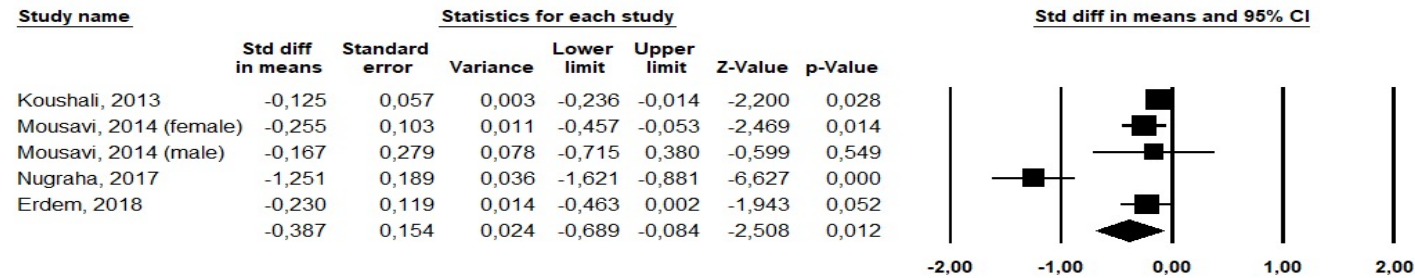
* in weeks after end of fasting intervention. ** all scales were self-reported questionnaires. BDI-II Beck Depression Inventory. DASS Depression Anxiety Stress Scale (DASS-42). GHQ General Health Questionnaire GHQ-28 General Health Questionnaire-28 HADS Hospitalization Anxiety & Depression scale. POMS Profile of Mood states. PHQ Patient Health Questionnaire. STAI State-Trait Anxiety Inventory F Fasting. C Controls. MD missing data OBS observational. RCT randomized controlled trial SD standardized deviation.

Figure 2. Forests plots of Ramadan studies for stress, anxiety and depression.

Stress



Anxiety



Depression

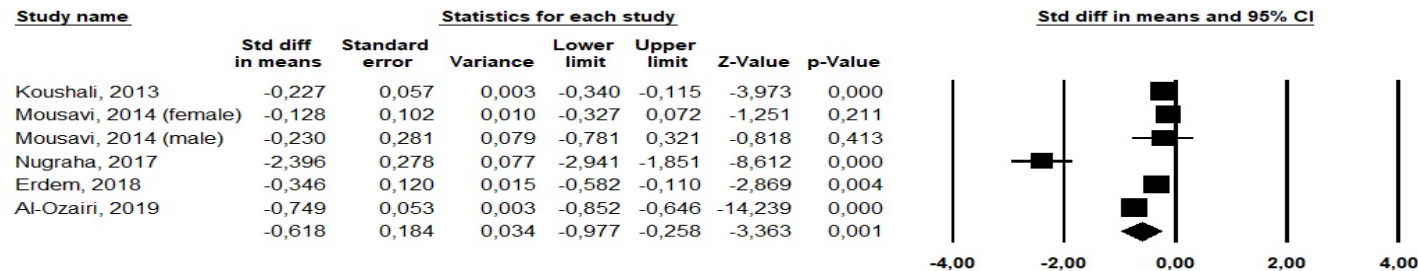
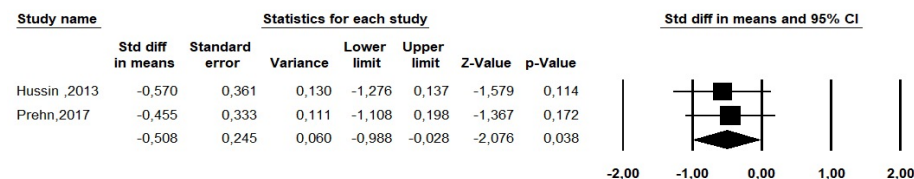
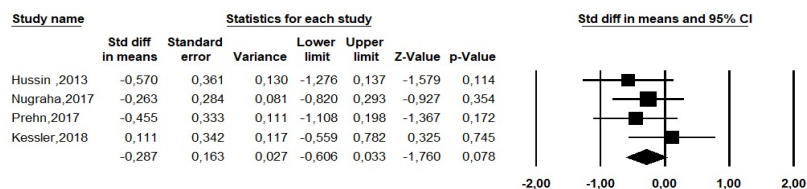


Figure 3. Forest plots of fasting intervention controlled studies for anxiety, depression and body mass index

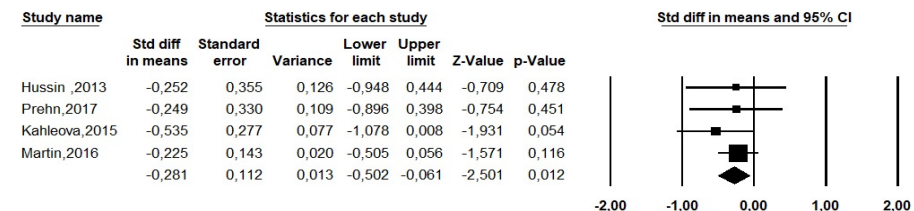
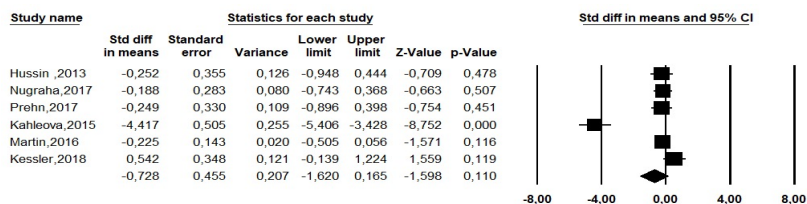
All studies

Sensitivity analysis: Randomized controlled studies only

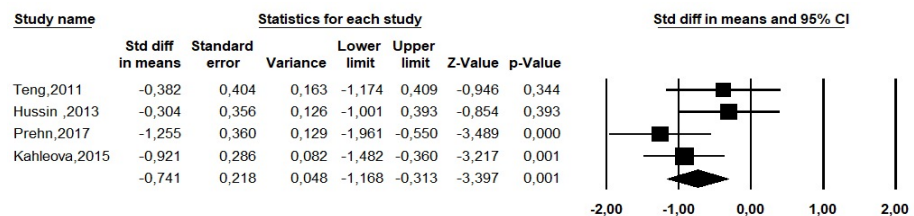
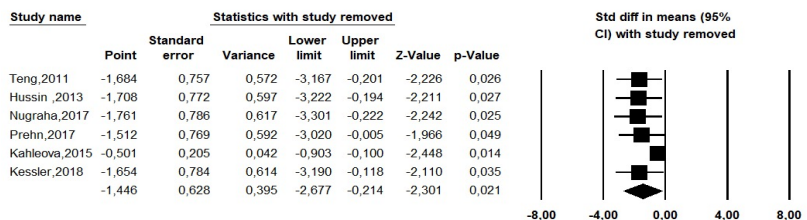
Anxiety



Depression



Body mass index



Références

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 17 oct 2020;396(10258):1204-22.
2. Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun*. 11 déc 2020;11(1):6363.
3. Fond GB, Lagier J-C, Honore S, Lancon C, Korchia T, Verville P-LSD, et al. Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. *Nutrients*. 8 avr 2020;12(4).
4. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 26 sept 2018;
5. Matison AP, Mather KA, Flood VM, Reppermund S. Associations between nutrition and the incidence of depression in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of prospective observational population-based studies. *Ageing Res Rev*. sept 2021;70:101403.
6. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramanieapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 5 août 2019;9(1):190.
7. Fabricatore AN, Wadden TA, Higginbotham AJ, Faulconbridge LF, Nguyen AM, Heymsfield SB, et al. Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2005. nov 2011;35(11):1363-76.
8. Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolahdooz F, Zahedi MJ, Haghdoost AA. Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. févr 2014;17(2):396-406.
9. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIM Database Syst Rev Implement Rep*. févr 2018;16(2):507-47.
10. Enríquez Guerrero A, San Mauro Martín I, Garicano Vilar E, Camina Martín MA. Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. juill 2021;75(7):1024-39.
11. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 26 déc 2019;381(26):2541-51.
12. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res*. 30 oct 2013;209(3):253-8.
13. Gergelyfi M, Sanz-Arigitá EJ, Solopchuk O, Dricot L, Jacob B, Zénon A. Mental fatigue correlates with depression of task-related network and augmented DMN activity but spares the reward circuit. *NeuroImage*. 5 sept 2021;243:118532.

14. Kahleova H, Belinova L, Hill M, Pelikanova T. Do patients with type 2 diabetes still need to eat snacks? *Eur J Clin Nutr.* juin 2015;69(6):755-6.
15. NIH. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH. 2021 [cité 25 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
16. Nugraha B, Ghashang SK, Hamdan I, Gutenbrunner C. Effect of Ramadan fasting on fatigue, mood, sleepiness, and health-related quality of life of healthy young men in summer time in Germany: A prospective controlled study. *Appetite.* 01 2017;111:38-45.
17. Teng NIMF, Shahar S, Manaf ZA, Das SK, Taha CSC, Ngah WZW. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol Behav.* 24 oct 2011;104(5):1059-64.
18. Hussin NM, Shahar S, Teng NIMF, Ngah WZW, Das SK. Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(8):674-80.
19. Koushali AN, Hajiamini Z, Ebadi A, Bayat N, Khamseh F. Effect of Ramadan fasting on emotional reactions in nurses. *Iran J Nurs Midwifery Res.* mai 2013;18(3):232-6.
20. Mousavi SA, Rezaei M, Amiri Baghni S, Seifi M. Effect of Fasting on Mental Health in the General Population of Kermanshah, Iran. *J Nutr Health.* 1 mai 2014;2(2):65-70.
21. Martin CK, Bhapkar M, Pittas AG, Pieper CF, Das SK, Williamson DA, et al. Effect of Calorie Restriction on Mood, Quality of Life, Sleep, and Sexual Function in Healthy Nonobese Adults: The CALERIE 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 juin 2016;176(6):743-52.
22. Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, et al. Caloric Restriction in Older Adults—Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function. *Cereb Cortex.* 1 mars 2017;27(3):1765-78.
23. Erdem O. The Investigation Of The Effects Of Ramadan Fasting On The Mood State Of Healthy Volunteer Persons. *Fam Pr Palliat Care.* 2018;3(1):1-6.
24. Kessler CS, Stange R, Schlenkermann M, Jeitler M, Michalsen A, Selle A, et al. A nonrandomized controlled clinical pilot trial on 8 wk of intermittent fasting (24 h/wk). *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2018;46:143-152.e2.
25. Al-Ozairi E, AlAwadhi MM, Al-Ozairi A, Taghadom E, Ismail K. A prospective study of the effect of fasting during the month of Ramadan on depression and diabetes distress in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 juill 2019;153:145-9.
26. Secades-Villa R, González-Roz A, García-Pérez Á, Becoña E. Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2017;12(12):e0188849.
27. Ioannou M, Wartenberg C, Greenbrook JTV, Larson T, Magnusson K, Schmitz L, et al. Sleep deprivation as treatment for depression: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* janv 2021;143(1):22-35.
28. Silva DA, Coutinho E da SF, Ferriani LO, Viana MC. Depression subtypes and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* mars 2020;21(3):e12966.

29. Grigolon RB, Trevizol AP, Gerchman F, Bambokian AD, Magee T, McIntyre RS, et al. Is Obesity A Determinant Of Success With Pharmacological Treatment For Depression? A Systematic Review, Meta-Analysis And Meta-Regression. *J Affect Disord.* 15 mai 2021;287:54-68.

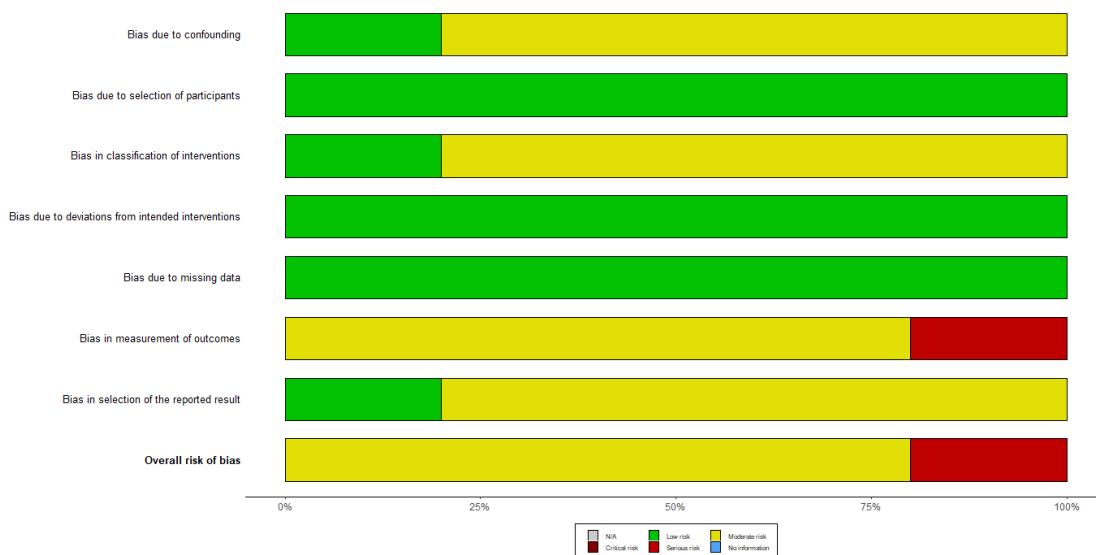
Annexes

Supplementary Table 1. Study quality for Ramadan studies.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Al-Ozaili2019	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Mousavi2014	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖
Erdem2018	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖
Koushali2013	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗	⊖	⊗
Nugraha (2017)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖

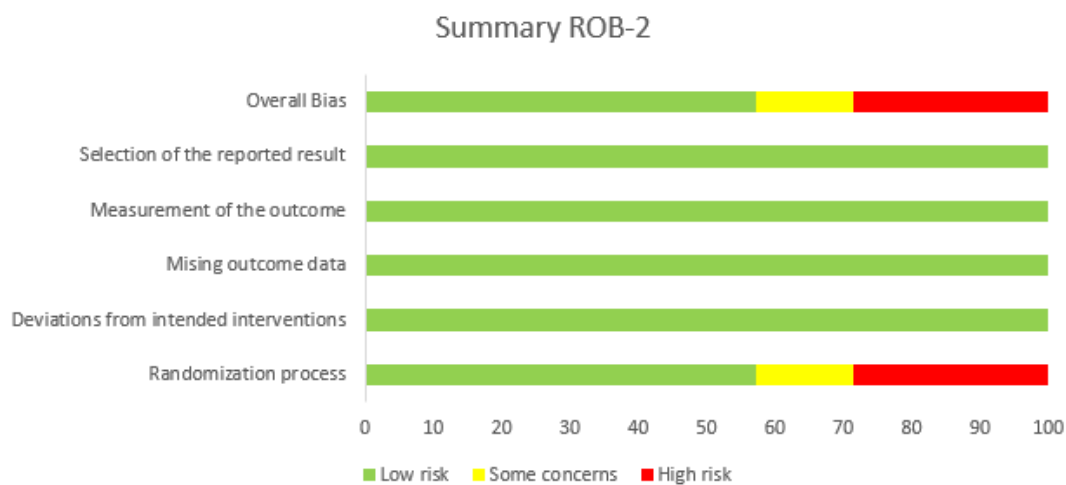
Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ Critical
⊗ Serious
⊖ Moderate
⊕ Low
? No information
⊖ Not applicable



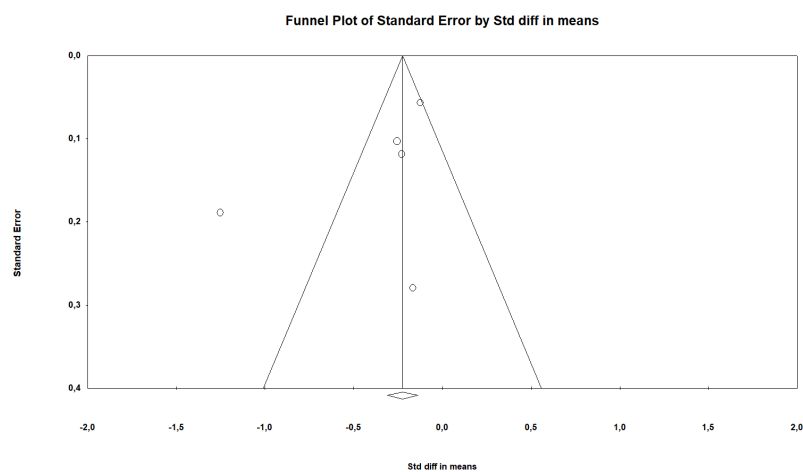
Supplementary Table 2. Study quality for fasting controlled trials

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Teng2011	+	+	+	+	+	+	Low risk
Hussin2013	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Kahleova2015	+	+	+	+	+	+	High risk
Martin2016	+	+	+	+	+	+	
Nugraha2017	-	+	+	+	+	-	D1 Randomisation process
Prehn2017	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
Kessler2018	-	+	+	+	+	-	D3 Missing outcome data
							D4 Measurement of the outcome
							D5 Selection of the reported result

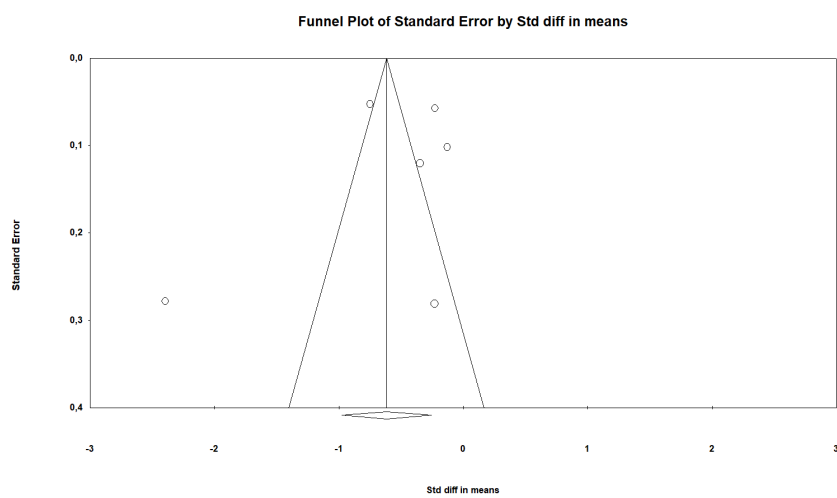


Supplementary Figure 1. Funnel plots of Ramadan studies

Anxiety

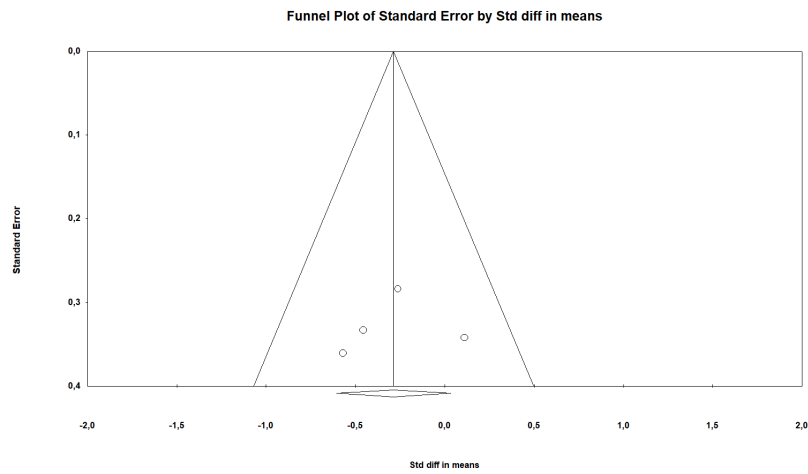


Depression

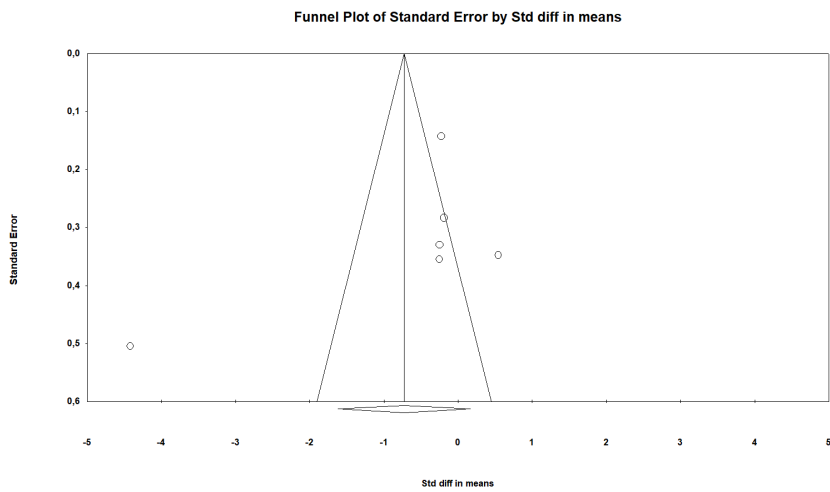


Supplementary Figure 2. Funnel plots of fasting controlled trials

Anxiety



Depression



Body Mass Index

