

Koffieconsumptie en het risico van diabetes mellitus type 2

R.M.van Dam

- Koffie is een van de meest geconsumeerde dranken in Nederland.
- Cafeïne kan acuut de insulinegevoeligheid verlagen, maar het is niet duidelijk of tolerantie voor dit effect optreedt na regelmatige inneming op de lange termijn. Bovendien is het plausibel dat de effecten van koffie anders zijn dan die van cafeïne. Koffie bevat honderden stoffen en er zijn aanwijzingen dat bepaalde bestanddelen het effect van cafeïne gedeeltelijk tegengaan of een onafhankelijk gunstig effect hebben.
- Inneming van de koffiebestanddelen chlorogeenzuur, quiniden, lignanen en trigonelline verbeterden het glucosemetabolisme in dierexperimenteel onderzoek.
- Het verband tussen gebruikelijke koffieconsumptie en het risico van diabetes mellitus type 2 is onderzocht in 12 cohortonderzoeken in Europa, de VS en Japan. Over het algemeen ging een hoge consumptie van koffie samen met een substantieel lager risico van type 2-diabetes.
- Deze resultaten waren voor cafeïnehoudende koffie vergelijkbaar met die voor cafeïnevrije koffie, hetgeen wijst op een effect van niet-cafeïnebestanddelen van koffie.
- Identificatie van deze bestanddelen zou kunnen leiden tot de selectie of de ontwikkeling van koffiesoorten met gunstigere gezondheidseffecten.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1821-5

Koffie is een van de meest geconsumeerde dranken in Nederland. Kennis van zowel nadelige als gunstige gezondheidseffecten van koffie is van belang om prioriteiten te stellen met betrekking tot het gezondheidsbeleid en om individuen in staat te stellen bewuste keuzes te maken.

Voor cafeïne zijn ongunstige effecten op het glucosemetabolisme gerapporteerd. In kortdurende interventiestudies verlaagde inneming van cafeïne acuut de insulinegevoeligheid.¹ De relevantie van deze acute effecten van cafeïne bij regelmatige koffieconsumptie op de lange termijn is echter niet duidelijk. Ten eerste is het mogelijk dat er tolerantie optreedt, zoals is waargenomen voor andere effecten van cafeïne,¹ hoewel er aanwijzingen zijn dat er bij een zeer hoge inneming geen volledige tolerantie is.² Ten tweede bevat koffie naast cafeïne honderden andere componenten en voor verschillende hiervan is juist een gunstig effect op het glucosemetabolisme aannemelijk.³⁻⁶

In Nederlands onderzoek uit 2002 was er een verband tussen regelmatige koffieconsumptie en een substantieel lager risico van diabetes mellitus type 2.⁷ Inmiddels is deze relatie tussen regelmatige koffieconsumptie en type 2-diabetes gerapporteerd voor 11 andere cohorten en in verschillende dwarsdoorsnedeonderzoeken.⁸⁻¹⁸ Ook in een recent gepubliceerd artikel over de postmenopauzale vrouwen die

deelnamen aan de prospectieve 'Iowa women's health study' werd gerapporteerd dat een hogere consumptie van koffie, en met name van cafeïnevrije koffie, samenhangt met een lager risico van type 2-diabetes.¹⁹

In dit artikel geef ik een overzicht van deze bevindingen en beschrijf ik mogelijke onderliggende mechanismen en implicaties voor de praktijk.

ONDERZOEK NAAR EEN VERBAND TUSSEN REGELMATIGE KOFFIECONSUMPTIE EN HET RISICO VAN DIABETES MELLITUS TYPE 2

In 2005 is een meta-analyse van onderzoek naar de relatie tussen koffieconsumptie en het risico van type 2-diabetes gepubliceerd.⁸ Op basis van 9 cohortstudies met in totaal 193.437 deelnemers en 8394 patiënten met type 2-diabetes, was het relatieve risico van type 2-diabetes, ten opzichte van de categorie met de laagste koffieconsumptie (0 of ≤ 2 kopjes/dag), 0,72 (95%-BI: 0,62-0,83) voor de categorie met de op een na hoogste consumptie (4-6 kopjes/dag) en 0,65 (95%-BI: 0,54-0,78) voor die met de hoogste consumptie (≥ 6 of ≥ 7 kopjes/dag). Ook in de 3 cohorten waarvoor de resultaten na de meta-analyse werden gepubliceerd, hing de koffieconsumptie samen met een substantieel lager risico van type 2-diabetes (tabel).¹⁶⁻¹⁸ In dwarsdoorsnedeonderzoeken was er een verband tussen een hogere gebruikelijke koffieconsumptie en een lagere prevalentie van met een orale glucosetolerantietest vastgestelde glucose-intolerantie.⁸ De verbanden waren over het algemeen sterker voor postprandiale dan voor nuchtere glucoseniveaus en ver-

Harvard School of Public Health, Department of Nutrition, 665 Huntington Avenue, Building 2, Boston MA 02115, VS (tevens: Vrije Universiteit, Instituut voor Gezondheidswetenschappen, Faculteit Aard- en Levenswetenschappen, Amsterdam).

Hr.dr.R.M.van Dam, epidemioloog (rvandam@hsph.harvard.edu).

Prospectief cohortonderzoek naar koffie en het risico van diabetes mellitus type 2

1e auteur	land	geslacht	leeftijd (in jaren)	n	DM2 (n)*	studieduur (in jaren)	consumptie (in koppen/dag)	relatief risico (95%-BI)†
Van Dam ⁷	Nederland	♂/♀	30-60	17 111	306	7	≤ 2	1
							3-4	0,79 (0,57-1,10)
							5-6	0,73 (0,53-1,01)
							≥ 7	0,50 (0,35-0,72)
Reunanen ⁹	Finland	♂/♀	20-98	19 518	855	16	≤ 2	1
							3-4	1,01 (0,81-1,27)
							5-6	0,98 (0,79-1,21)
							≥ 7	0,92 (0,73-1,16)
Saremi ¹⁰	VS (Pima-indianen)	♂/♀	≥ 15	2 680	824	11	0	1
							1-2	0,92 (0,74-1,13)
							≥ 3	1,01 (0,82-1,26)
							≥ 6‡	0,46 (0,26-0,82)
Rosengren ¹¹	Zweden	♀	39-65	1 361	74	18	≤ 2	1
							3-4	0,55 (0,32-0,95)
							5-6	0,39 (0,20-0,77)
							≥ 7	0,48 (0,22-1,06)
Salazar-Martinez ¹²	VS	♂	40-75	41 934	1 333	12	0	1
							< 1	0,98 (0,84-1,15)
							1-3	0,93 (0,80-1,08)
							4-5	0,71 (0,53-0,94)
Salazar-Martinez ¹²	VS	♀	30-55	84 276	4 085	18	≥ 6‡	0,46 (0,26-0,82)
							0	1
							< 1	1,16 (1,05-1,29)
							1-3	0,99 (0,90-1,08)
Tuomilehto ¹³	Finland	♂/♀	35-64	14 629	381	12	4-5	0,70 (0,60-0,82)
							≥ 6‡	0,71 (0,56-0,89)
							≤ 2	1
							3-4	0,76 (0,57-1,01)
Carlsson ¹⁴	Finland	♂/♀	30-60	10 652	408	20	5-6	0,54 (0,40-0,73)
							7-9	0,55 (0,37-0,81)
							≥ 10	0,39 (0,24-0,64)
							≤ 2	1
Van Dam ¹⁵	Nederland	♂/♀	50-74	1 312	128	6	3-4	0,70 (0,48-1,01)
							5-6	0,71 (0,50-1,01)
							≥ 7	0,65 (0,44-0,96)
							≤ 2	1
Greenberg ¹⁶	VS	♂/♀	32-88	7 006	308	8	3-4	0,94 (0,56-1,55)
							5-6	0,92 (0,53-1,61)
							≥ 7	0,69 (0,31-1,51)
							2 koppen/dag‡	0,87 (0,78-0,97)
Van Dam ¹⁷	VS	♀	26-46	88 259	1 263	10	0	1
							< 1	0,93 (0,80-1,09)
							1	0,87 (0,73-1,03)
							2-3	0,58 (0,49-0,68)
Iso ¹⁸	Japan	♂/♀	40-65	17 413	444	5	≥ 4	0,53 (0,41-0,68)
							< 0,14	1
							0,14-0,99	0,82 (0,61-1,10)
							1-2	0,93 (0,73-1,19)
							≥ 3	0,58 (0,37-0,90)

DM2 = diabetes mellitus type 2.

*Type 2-diabetes werd vastgesteld door zelfrapportage,^{7 12 16-18} nationale registers,^{9 13 14} een combinatie van zelfrapportage en nationale registers¹¹ of door de uitslag van de orale glucosetolerantietest.^{10 15}

†Multivariaat gecorrigeerd relatief risico.

‡Betreft alleen cafeïnehoudende koffie.

schillende onderzoeken suggereerden een samenhang tussen gebruikelijke koffieconsumptie en een hogere insulinegevoeligheid.⁸ In de dwarsdoorsnedeonderzoeken en in verschillende prospectieve onderzoeken had ook een matige koffieconsumptie, bijvoorbeeld van 3-4 koppen/dag, een lager risico van type 2-diabetes tot gevolg, in tegenstelling tot het niet-consumeren van koffie.^{8 11 17 18}

In 2 van de 12 cohortonderzoeken werd geen verband tussen koffieconsumptie en type 2-diabetes waargenomen.^{9 10} Hoewel men verschillende oorzaken kan bedenken voor het gebrek aan samenhang in deze cohorten,⁸ moet men ook de mogelijkheid overwegen dat de resultaten van het andere onderzoek verklaard kunnen worden door methodologische beperkingen. Onvolledige correctie voor vertekening ('confounding') als gevolg van misclassificatie van gemeten vertekende variabelen of gebrek aan correctie voor nog onbekende risicofactoren kan nooit geheel worden uitgesloten als verklaring voor de resultaten van niet-gerandomiseerd onderzoek. Koffieconsumptie hangt veelal samen met een ongezondere leefstijl, en een vollediger correctie voor mogelijke vertekende variabelen versterkte over het algemeen het omgekeerde verband tussen koffieconsumptie en type 2-diabetes.⁸ Ook waren de bevindingen consistent voor diverse populaties en na stratificatie naar geslacht, obesitas en andere risicofactoren.⁸ Deze bevindingen maken onvolledige correctie voor vertekening als verklaring voor de waargenomen verbanden minder waarschijnlijk, maar het bevestigen van de bevindingen door middel van gerandomiseerd onderzoek blijft wenselijk.

MOGELIJKE MECHANISMEN VOOR DE EFFECTEN VAN KOFFIECONSUMPTIE OP HET GLUCOSEMETABOLISME

Koffieconsumptie en lichaamsgewicht. Gezien de belangrijke rol die overmatig lichaamsvet speelt bij het ontstaan van type 2-diabetes, zou de invloed van koffie hierop via effecten op de energiebalans kunnen verlopen. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over de invloed van koffie op het lichaamsgewicht. Inneming van cafeïncapsules had geen gevolgen voor het lichaamsgewicht bij personen met obesitas over een periode van 6 maanden.²⁰ In een Maastrichts onderzoek daarentegen verloren deelnemers met een hogere gebruikelijke cafeïne-inname meer gewicht tijdens perioden waarin zij een laagcalorisch dieet volgden.²¹ In grote cohorten van Amerikaanse mannen en vrouwen was de gewichtstoename over 12 jaar circa 0,4 kg minder bij deelnemers bij wie de cafeïne-inname of de koffieconsumptie steeg dan bij deelnemers bij wie de cafeïne-inname daalde.²² Hoewel dit verschil statistisch significant was, is het effect van koffieconsumptie op het lichaamsgewicht zeer klein, zodat dit het inverse verband tussen koffieconsumptie en het risico van type 2-diabetes moeilijk kan verklaren.

Koffie versus cafeïne. Het is van belang onderscheid te maken tussen de effecten van koffie en die van cafeïne. Koffie bevat mogelijk stoffen die het effect van cafeïne tegengaan. Effecten van cafeïne kunnen verlopen via stimulering van de adrenaline-uitscheiding en via een adenosinereceptorantagonisme.¹ In een metabool onderzoek waren de adrenalineniveaus ongeveer 2 maal zo hoog na inneming van cafeïncapsules als na inneming van eenzelfde hoeveelheid cafeïne in de vorm van koffie, hoewel de cafeïneconcentraties in het bloed vergelijkbaar waren.²³ In in-vitro-onderzoek remden quiniden in koffie de adenosinetransporter, hetgeen de extracellulaire adenosineconcentraties kan verhogen en het adenosineantagonisme door cafeïne zou kunnen compenseren.²⁴ In een kortdurend humaan experiment verhoogde cafeïne de glucose- en insulineconcentratie meer dan cafeïnehoudende koffie en verlaagde cafeïnevrije koffie de glucoseconcentratie.²⁵

Het verband tussen consumptie van cafeïnevrije koffie en het risico van type 2-diabetes is onderzocht in 4 cohorten in de VS.^{12 16 17} Behalve bij de oudere subgroep in een van de cohorten¹⁶ ging consumptie van cafeïnevrije koffie in al deze cohorten samen met een lager risico van type 2-diabetes. Ook was het verband tussen de nuchtere C-peptideconcentratie, een marker voor insulinegevoeligheid, en cafeïnevrije koffie zeer vergelijkbaar met dat tussen deze concentratie en cafeïnehoudende koffie.²⁶ Deze bevindingen suggereren dat niet-cafeïnebestanddelen van koffie mogelijk een gunstig effect hebben op het glucosemetabolisme.

Koffiebestanddelen en glucosemetabolisme. De koffiebestanddelen chlorogeenzuur,³ quinide,⁴ trigonelline,⁵ en het lignaan secoïsolariresinol⁶ hadden een gunstig effect op het glucosemetabolisme bij ratten. Volgens een recente schatting is koffieconsumptie in Nederland verantwoordelijk voor 11% van de totale lignaaninname en voor 23% van de inname van secoïsolariresinol.²⁷ Voor chlorogeenzuur en quinide geldt dat de inneming ervan bij regelmatige koffiedrinkers waarschijnlijk een veelvoud is van die bij niet-koffiedrinkers.²⁸ Effecten van chlorogeenzuur zouden kunnen verlopen via een vertraging van de glucoseopneming in de darm en stimulatie van de uitscheiding van het darmhormoon glucagonachtig peptide 1,²⁹ via vermindering van de glucoseafgifte van de lever door remming van glucose-6-fosfatase,³⁰ of via antioxidatieve effecten.²⁸

IMPLICATIES VOOR DE PRAKTIJK

De beschreven onderzoeken hebben voornamelijk betrekking op het ontstaan van type 2-diabetes bij personen zonder deze aandoening, en de relevantie ervan voor patiënten bij wie al type 2-diabetes is vastgesteld, is niet duidelijk. Grootschalig, gerandomiseerd interventieonderzoek in Finland, de VS en Nederland heeft uitgewezen dat een combinatie van lichaamsbeweging, consumptie van vezelrijke voe-

dingsmiddelen en beperkt gewichtsverlies het risico van type 2-diabetes aanzienlijk kunnen verlagen.³¹ Deze leefstijl heeft ook vele andere gunstige gezondheidseffecten, zoals preventie van cardiovasculaire ziekten en van verschillende soorten kanker. Voor koffieconsumptie lijken deze effecten niet op te gaan en daarom ligt stimulering van de koffieconsumptie niet voor de hand als populatiestrategie. Voor individuele keuzen met betrekking tot koffieconsumptie is het van belang rekening te houden met verschillende mogelijke gezondheidseffecten.

Verandering van het type geconsumeerde koffie kan gunstige effecten hebben op de gezondheid. Ongefilterde koffie, zoals cafetièrekoffie, bevat een substantiële hoeveelheid LDL-cholesterolverhogende diterpenen³² en papiergefilterde koffie en oploskoffie zijn daarom gezondere alternatieven. Voor personen die gevoelig zijn voor de effecten van cafeïne op bijvoorbeeld de slaap of die het beperkte bloeddrukverhogende effect van cafeïne³³ willen vermijden, is cafeïnevrije koffie een alternatief dat ook het risico van type 2-diabetes zou kunnen verlagen.

Informatie over mogelijke gunstige effecten van specifieke bestanddelen van koffie op het glucosemetabolisme kan in de toekomst mogelijk leiden tot de ontwikkeling of de selectie van koffiesoorten met verhoogde concentraties van deze stoffen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: ZonMw (VENI-subsidie, nr. 916.46.077).

Aanvaard op 18 mei 2006

Literatuur

- 1 Keijzers GB, Galan BE de, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2002;25:364-9.
- 2 Dam RM van, Pasman WJ, Verhoef P. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care*. 2004;27:2990-2.
- 3 Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *J Nutr Biochem*. 2002;13:717-26.
- 4 Shearer J, Farah A, Paulis T de, Bracy DP, Pencek RR, Graham TE, et al. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. *J Nutr*. 2003;133:3529-32.
- 5 Mishkinsky J, Joseph B, Sulman FG. Hypoglycaemic effect of trigonelline. *Lancet*. 1967;2(7529):1311-2.
- 6 Prasad K. Secoisolaricresinol diglucoside from flaxseed delays the development of type 2 diabetes in Zucker rat. *J Lab Clin Med*. 2001;138:32-9.
- 7 Dam RM van, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002;360:1477-8.
- 8 Dam RM van, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2005;294:97-104.
- 9 Reunanen A, Heliövaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361:702-3.
- 10 Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2211-2.
- 11 Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med*. 2004;255:89-95.
- 12 Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann ME, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;140:1-8.
- 13 Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*. 2004;291:1213-9.
- 14 Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes in Finnish twins. *Int J Epidemiol*. 2004;33:616-7.
- 15 Dam RM van, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 2004;47:2152-9.
- 16 Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1121-9.
- 17 Dam RM van, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care*. 2006;29:398-403.
- 18 Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med*. 2006;144:554-62.
- 19 Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1311-6.
- 20 Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16:269-77.
- 21 Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res*. 2005;13:1195-204.
- 22 Lopez-Garcia E, Dam RM van, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:674-80.
- 23 Graham TE, Hibbert E, Sathasivam P. Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *J Appl Physiol*. 1998;85:883-9.
- 24 Paulis T de, Schmidt DE, Bruchey AK, Kirby MT, McDonald MP, Commers P, et al. Dicinnamoylquinides in roasted coffee inhibit the human adenosine transporter. *Eur J Pharmacol*. 2002;442:215-23.
- 25 Battram DS, Arthur R, Weekes A, Graham TE. The glucose intolerance induced by caffeinated coffee ingestion is less pronounced than that due to alkaloid caffeine in men. *J Nutr*. 2006;136:1276-80.

- 26 Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28:1390-6.
- 27 Milder IE, Feskens EJ, Arts IC, Mesquita HB de, Hollman PC, Kromhout D. Intake of the plant lignans secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, and pinoresinol in Dutch men and women. *J Nutr*. 2005;135:1202-7.
- 28 Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric*. 1999;79:362-72.
- 29 McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses*. 2005;64:848-53.
- 30 Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Schindler PW, Burger HJ, Hemmerle H, et al. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys*. 1997;339:315-22.
- 31 Mensink M, Blaak EE, Corpeleijn E, Saris WH, Bruin TW de, Feskens EJ. Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. *Obes Res*. 2003;11:1588-96.
- 32 Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:305-24.
- 33 Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005; 23:921-8.

Abstract

Coffee consumption and the decreased risk of diabetes mellitus type 2

- Coffee is among the most commonly consumed beverages in the Netherlands.
 - Caffeine can acutely lower insulin sensitivity, but it is not clear whether tolerance for this effect develops after long-term regular intake. Furthermore, it is plausible that the effects of coffee are different from those of caffeine. Coffee contains hundreds of substances and there are indications that certain components may partly counteract the effect of caffeine or may have independent beneficial effects.
 - Intake of the coffee components chlorogenic acid, quinides, lignans, and trigonelline improved glucose metabolism in animal studies.
 - Habitual coffee consumption has been studied in relation to the risk of diabetes mellitus type 2 in 12 cohort studies in Europe, the USA, and Japan. Generally, high coffee consumption was associated with a substantially lower risk of type-2 diabetes.
 - The findings were similar for caffeinated and decaffeinated coffee, suggesting that the non-caffeine components of coffee may be responsible.
 - Identification of these coffee components may lead to the development or selection of coffee types with improved effects on health.
- Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1821-5