

# Yağlı karaciğerin ilacı var mı?

**Prof. Dr. Abdullah Sonsuz**



1957 yılında Erzurum, Oltu'da doğdu. 1981'de İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi. İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji uzmanlık eğitimlerini Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tamamladı. 1992'de doçent, 1998'de profesör oldu. Hâlen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Temel çalışma alanları viral hepatitler, portal hipertansiyon ve karaciğer yağlanmasıdır.

**K**araciğer yağlanması uzun yıllardan beridir bilinen bir hastalık bulgusudur ve ilk defa 1836 yılında Thomas Addison tarafından tanımlandığı kabul edilmektedir (1). Konuyla ilgili ilk bilgilere 1800'lü yılların ortalarından itibaren yayınlanmış çeşitli kitaplarda rastlamak mümkündür. Ülkemizde yazılmış olan en eski karaciğer hastalığı kitaplarından birisi olan askeri tıbbiye öğrencilerinin derlediği "Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan'ın Karaciğer Hastalıkları Notları" adlı kitapta (Şekil 1) karaciğer yağlanmalarından kısa ancak önemli bazı klinik ayrıntıları içerecek biçimde söz edildiği görülmektedir. Dikkat çekici olan bu kitapta yer alan kısa bölüm içerisinde yağlanmanın farklı histolojik tipleri olduğu, bazı durumlarda karaciğer hücrelerinin fonksiyonlarını bozmadan yerleşmiş olduğu ve obezlerde sık görüldüğü gibi bugün dahi geçerli olan bazı temel bilgilerin yer almış olmasıdır.

Karaciğer yağlanması önceleri bağımsız bir hastalık olarak görülmemiş, daha çok çeşitli hastalıkların seyrinde görülen bir karaciğer hastalığı bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Bu konudaki güncel bakış açımız 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği hâlde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)" olarak isimlendirilmesinden sonra şekillenmeye başlamıştır (2). Hastalığın günümüzde yoğun bir ilgi odağı hâline gelmesi klinik öneminin anlaşılması ve toplumdaki yaygınlığının giderek artmasının neticesidir.

Yağlı karaciğer hastalığının toplum genelindeki oranı erişkin nüfusun (18 yaş üstü) %20-30'u civarındadır. Pedyatrik yaş grubundaki oranı da artış göstermekte olup ülkelere ve tanı için kullanılan yöntemlere göre değişmekle beraber %10'lar seviyesine kadar gelmiş bulunmaktadır (3). Bu durum koruyucu sağlık politikalarının belirlenmesi bakımından geleceğe yönelik önemli bir uyarı niteliğindedir. Karaciğer yağlanması birçok olguda uzun yıllar durağan kalan bir hastalık olsa da karaciğer sirozuna kadar ilerlediği ve bu zeminde gelişen karaciğer kanserlerinin giderek arttığı da bir gerçektir. Son yıllarda yağlı karaciğer hastalığına bağlı nedenler ile karaciğer nakli yapılan hastaların oranı belirgin şekilde artış göstermeye devam etmektedir (4).

Karaciğer yağlanmasının bir toplum sağlığı sorunu olarak önemi sadece karaciğerde neden olduğu hastalıklardan kaynaklanmamaktadır. Karaciğer yağlanması olan kişiler diğer bazı

hastalıklar, özellikle de kardiyovasküler sistem hastalıkları ve karaciğer dışı organların kanserleri bakımından da toplum geneline oranla daha yüksek bir risk taşımaktadırlar (5). Sorunun bu boyutu zaman zaman gözden kaçırılmaktadır, oysa karaciğer yağlanması bulunanlarda yukarıda değinilen iki nedene bağlı ölümler karaciğer hastalığına bağlı ölümlerde çok daha fazla görülmektedir (6). Hastalığın karaciğerle ilgili bir sorun olduğu yanılgısı hastalarda yaygın olarak gözlenmekte ve bu durum kendilerini bekleyen diğer medikal riskler bakımından ihmale uğramaları neticesini doğurmaktadır. Sorunun bazı durumlarda hekimler tarafından da yeterince anlaşılammış olduğu gözlenmektedir.

Yaşanan yanılgılar sadece doğal seyir ile ilgili düşüncelerden kaynaklanmamakta, zaman zaman karaciğer yağlanması ile ilgili temel kavram ve tanımlamaların da karışıklıklara neden olduğu görülmektedir. Her şeyden önce



Şekil 1: Karaciğer Hastalıkları Notları 1939 (Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan)

bilinmesi gereken normal karaciğerin yağ içeriğinin karaciğer ağırlığının %5'inden daha az olduğudur. Bununla birlikte günlük klinik pratikte karaciğer yağ muhteviyatını ölçmek mümkün olmadığından hastalığın tanısı çoğu zaman bir radyolojik incelemeye, özellikle de ultrasonografiye dayanmakta, ancak sınırlı sayıda olguda bu tanının histopatolojik bulgular ile doğrulanması da mümkün olmaktadır. Bu şekilde konulan "karaciğer yağlanması tanısı" hiçbir ayırım olmaksızın herhangi bir nedenle oluşan bütün karaciğer yağlanmalarını kapsayacak şekilde kullanılabilir. Burada belirtmek gerekir ki ultrasonografide ifade edilen yağlanma derecesi (Grade I-III) hastalığın klinik ağırlığı açısından bir anlam taşımamaktadır.



Başlangıç lezyonu yağlanma şeklinde olan alkolle ilişkili karaciğer hastalıklarını burada anlatılan konunun dışında düşünmek gerekir. Alkolle ilişkili karaciğer hastalıkları yağlanma ile başlayıp alkolik hepatit ve alkolik siroz şeklinde ilerleyen tamamen farklı bir hastalık grubudur. Bir karaciğer yağlanmasının alkol ile ilişkili olmadığını ifade etmek için kullanılan sınırlar, zaman içerisinde değişikliğe uğramıştır. Günümüzde non-alkolik karaciğer yağlanmasından söz etmek için haftalık alkol tüketiminin erkeklerde 210 gram, kadınlarda ise 140 gramdan az olması gerektiği kabul edilmektedir (7). Bu değerlerin üzerinde alkol kullananlarda saptanan bir karaciğer yağlanması "non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı" kapsamı içerisinde değerlendirilemez. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanımı için gereken asgari kriterler şöyledir (8):

- Radyolojik inceleme veya histopatolojik bulgular ile karaciğer yağlanmasının gösterilmesi.

- Anlamlı düzeyde (yukarıda tanımlanmıştır) alkol kullanımının olmaması.

- Karaciğer yağlanmasına neden olabilecek steatojenik ilaçların kullanılmaması.

- Karaciğerde yağ birikimine neden olduğu bilinen genetik geçişli metabolik bozuklukların (lecithin-cholesterol acyltransferase eksikliği, kolesterol ester storage hastalığı gibi) bulunmaması.

Bu kriterler çerçevesinde tanısı konulan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (No-

nalcoholic fatty Liver Disease=NAFLD) kendi içerisinde iki alt gruba ayrılır.

1. Non-alkolik yağlı karaciğer (Nonalcoholic Fatty Liver=NAFL)

2. Non-alkolik steatohepatit (Nonalcoholic Steatohepatitis=NASH)

Bu son ayırımın yapılması ancak karaciğer biyopsi bulgularının mevcut olduğu durumlarda mümkündür. Non-alkolik yağlı karaciğer tanımı karaciğer yağlanmasının varlığı ancak anlamlı düzeyde karaciğer hasarının bulunmadığı hastaları kapsar. Yağlanma ile birlikte balonlaşma dejenerasyonu şeklindeki hepatosit hasarının saptandığı hastalar ise non-alkolik steatohepatit olarak tanımlanırlar (9).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının en önemli nedenleri arasında obezite, tip II diyabet ve hiperlipidemi yer almaktadır. Hastalık bu yönüyle metabolik sendromun bir parçası olarak da düşünülebilir. Bu hastalarda metabolik sendromlularda görülen diğer sorunlara da (hipertansiyon, osteoporoz, polikistik over sendromu, uyku apnesi gibi) sıklıkla rastlanılmaktadır (10).

### Karaciğer Yağlanmasının Doğal Seyri

Önceki yıllarda basit yağlanma, hepatosetatoz gibi isimlerle tanımlanan non-alkolik yağlı karaciğerin bütünüyle selim seyirli bir hastalık olduğu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser gibi ileri evredeki hastalıkların sadece non-alkolik steatohepatit olguları üzerinden geliştiği

Karaciğer yağlanması olan kişiler diğer bazı hastalıklar, özellikle de kardiyovasküler sistem hastalıkları ve karaciğer dışı organların kanserleri bakımından da toplum geneline oranla daha yüksek bir risk taşımaktadır. Sorunun bu boyutu zaman zaman gözden kaçırılmaktadır, oysa karaciğer yağlanması bulunanlarda yukarıda değinilen iki nedene bağlı ölümler karaciğer hastalığına bağlı ölümlerde çok daha fazla görülmektedir.

düşünülmüştür. Bu bilgi günümüzde bir ölçüde doğru olmakla birlikte steatohepatit bulunmayan yağlı karaciğer olgularının bir kısmının da zaman içerisinde ilerleyici karaciğer hastalıklarına dönüşebileceği anlaşılmıştır. Hızlı ilerleyen nadir bazı örneklerin dışında yağlı karaciğer hastalığı progresyon hızı düşük olan bir hastalıktır ve doğal seyri ilerleme-dura-

ğan kalma ve gerileme şeklinde değişik modelleri barındırır. Karaciğer biyopsileri ile yapılan takiplerde bir evre fibrozis ilerlemesi için, non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL) olgularında ortalama 14,3 yıl, non-alkolik steatohepatit olgularında ise 7,1 yıl gerektiği gösterilmiştir (11). Karaciğer fibrozisi dört evre üzerinden değerlendirilmekte ve Stage IV fibrozis karaciğer sirozuna karşılık gelmektedir. Tekrarlanan karaciğer biyopsileri ile izlenen başka bir olgu serisinde fibrozisin hastaların %42'sinde ilerlediği, %40'ında durağan kaldığı, 18'inde ise gerilediği görülmüştür (12). Bütün bu bulgular yağlı karaciğer hastalığının tek yönlü bir doğal seyri olmadığını göstermektedir (Şekil 2).

## Karaciğer Yağlanması Tedavi

### 1. İlaçlar

Uzun yıllardan beri yoğun bir şekilde devam eden araştırmalara rağmen doğrudan karaciğer yağlanmasında kullanılmak üzere onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Buna karşılık değişik araştırma fazlarında bulunan onlarca molekülden bazılarının gelecekte bu hastalık için faydalı olabileceğine ilişkin güçlü bir ümit vardır. Günümüzde karaciğer hastalıkları alanında çalışan ulusal veya uluslararası kuruluşlar yağlı karaciğer hastalığının tanı, izleme ve tedavisi konularını kapsayan çeşitli rehberler hazırlayarak yayınlamış bulunmaktadır. Bu kılavuzlar incelendiğinde yağlı karaciğere spesifik ilaçlar olmamakla birlikte bazı özel hasta grupları için çeşitli ilaçların önerildiği görülmektedir.

AASLD (American Association for the Study of Liver) 2018 yılında yayınladığı kılavuzda diyabet bulunsun veya bulunmasın non-alkolik steatohepatit (NASH) olgularında "Pioglitazone" kullanımının karaciğer histolojisinde iyileşme sağladığını belirtmekte ve biyopsi tanı NASH için önermektedir (9). Sözü edilen kılavuzda bu ilacın biyopsi yapılmamış olgularda veya NASH dışındaki karaciğer yağlanması formlarında kullanımı doğru bulunmamaktadır.

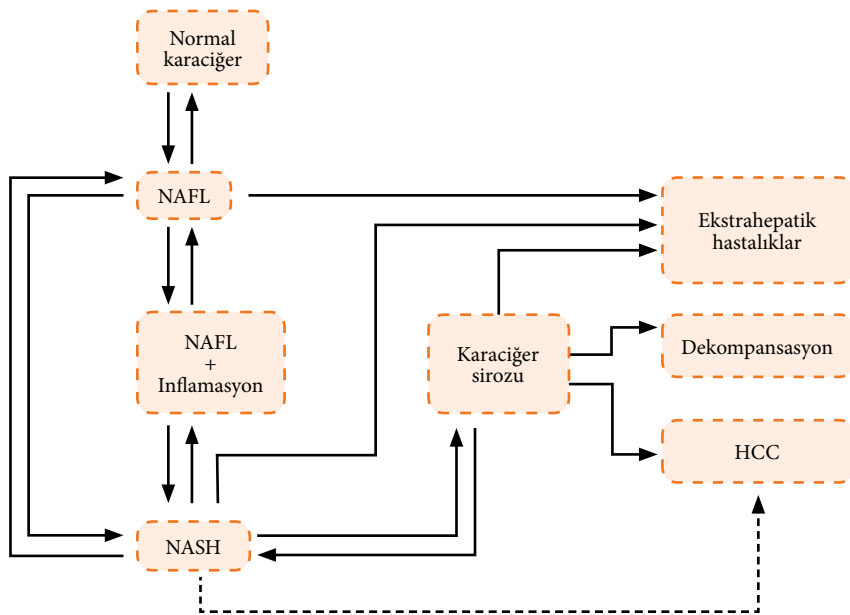
Kullanımı önerilen diğer bir ilaç E vitamini (800 mg/kg). Bu ilaç için kullanım önerisi biyopsi tanı ve diyabetik olmayan NASH hastaları ile sınırlıdır. Biyopsi yapılmamış olgularda, diyabetiklerde ve sirotik evredeki NASH olgularında hastalarda kullanımı önerilmektedir. Bir dönem yaygın olarak kullanılan UDCA (ursodeoxycholic acid) ve Omega-3 yağ asitlerinin yararı olmadığı anlaşılmış olup NASH veya daha genel anlamda NAFLD tedavisi için önerilmeleri doğru değildir. Lipid düşürücü ilaçlar bu hastalarda sıkıca mevcut olan dislipideminin tedavisi için gerekebilir ve emniyetli bir şekilde kullanılabilirler. Bu şekilde kullanımları yağlı karaciğeri olan hastalardaki sık görülen kardiyovasküler hastalıklar için de yararlı olacaktır(13). Buna rağmen böyle bir endikasyonun bulunmadığı durumlarda sadece yağlı karaciğer hastalığı için önerilmelerini destekleyecek bir bilimsel veri mevcut değildir.

Yağlı karaciğer hastalığının tedavisi için geride kalan 25 yıl içerisinde yirmiyi aşkın ilaç veya ilaç kombinasyonu denenmiş olup bunların birçoğunda

küçük çaplı hasta gruplarında yapılan öncü çalışmaların sonuçları, sonradan yapılan daha nitelikli araştırmalar ile doğrulanmamıştır. Bunun belki de en tipik örneği yukarıda da adı geçen ilaçlardan birisi olan UDCA ile ilgili çalışmalarıdır. 1996 yılında yapılan öncü çalışmada yararlı olabileceği düşünülen bu ilaç karaciğer yağlanması için yaygın bir şekilde kullanılmış, 2004 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmada etkisinin birçok yönden plasebodan farklı olmadığı gösterilmesine rağmen bu endikasyonla kullanımına uzun bir süre daha devam edilmiştir(14,15). Sonraki yıllarda standart dozun üzerinde yüksek dozlarda (28-35 mg/kg/gün) kullanıldığı bir çalışmada transaminazlarda iyileşme sağladığı bildirilmişse de histopatolojik iyileşme bulguları elde edilemediğinden günümüzdeki kılavuzlarda etkisiz tedaviler arasında sayılmaya devam edilmekte ve kullanımı önerilmemektedir (16).

Hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak kullanımının yararlı olabileceği düşünülen ve bunun bazı çalışmalarla gösterildiği metformin de histopatolojik iyileşme sağladığı konusunda güçlü bir kanıt gösteremediği için rutin olarak önerilen ilaçların dışında tutulmaktadır. Benzer şekilde GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonistleri için de henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Pentoxifylline, fenofibrate, betaine, gemfibrozil, N-acetyl cysteine (NAC) ve Silymarin de küçük çaplı bazı araştırmaların gösterdiğinin aksine yararı kanıtlanamayan veya üzerinde henüz yeterli çalışmanın yapılmamış olduğu, dolayısı ile rutin kullanım için önerilmeyen ilaçlar arasındadır.

Yağlı karaciğer hastalığı için bir dönem araştırılmış olan bazı ilaçlar ise sebep olduğu önemli yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmiş veya kullanımına kısıtlamalar getirilmiştir. Rosiglitazon ve orlistat bunun örnekleri arasındadır. Bu konudaki en düşündürücü örnek troglitazone ile yaşanan kötü deneyimdir. Esasen bir diyabet ilacı olarak piyasaya çıkarılan bu ilaç karaciğer yağlanması için de önerilmiş ve bu konuda yapılan bir çalışmada etkili bulunduğu bildirilmiştir (17). Bu çalışmanın yayımlandığı günlerde ortaya çıkan ürkütücü gerçek, bu ilacın kendisinin ağır karaciğer yetersizliklerine neden olduğunun ve en az 60 olgunun ölümle sonlandığının anlaşılmış olmasıdır. Asıl düşündürücü



Şekil 2: Yağlı Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri



olan bu ilacın taşıdığı risklerin piyasaya çıkmadan önce biliniyor olduğunun anlaşılmasıdır (18, 19).

Mevcut ilaçların yanı sıra doğrudan yağlı karaciğer hastalığına yönelik olarak araştırılan ve henüz piyasaya çıkmamış onlarca molekülün varlığı bilinmektedir. İlaç araştırma sürecinin değişik fazlarındaki bu moleküllerden ne gibi sonuçlar alınacağını söylemek için henüz çok erkendir ancak ümit verici gelişmeler mevcuttur. Bariatrik cerrahi doğrudan NASH için bir endikasyon oluşturmaz, diğer koşullar bakımından bu tedavi yaklaşımına uygun olan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

## 2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

İlaçlar konusunda şimdilik ümit verici olmayan bunca bilgiden sonra yağlı karaciğer hastalığı için yapılacak hiçbir şey yok mu, sorusu akla gelebilir. Gerçekte sorun görüldüğünden daha basittir. Bu yazının kapsamında ayrıntılara girilmemiş olsa da, karaciğer yağlanması için hemen her zaman bazı metabolik bozuklukların varlığı ile birlikte görülen bir klinik sorun olduğuna önceki bölümlerde değinilmişti. Bu noktadan bakıldığında, bu metabolik bozuklukların giderilmesinin karaciğer yağlanması için de olumlu etkiler vereceği düşünülebilir. Konu gerek AASLD kılavuzunda gerekse EASL (European Association for the study of Liver) kılavuzunda “yaşam tarzı değişiklikleri” başlığı şeklinde ele alınmakta ve diyet ve egzersiz ile sağlanan bir kilo kaybını amaçlamaktadır (9, 20).

Mevcut verilere göre %5 civarındaki bir kilo kaybı ile karaciğerdeki yağlanma gerilemekte, %7 üzerindeki kilo kaybında

ise karaciğer testlerinde ve histopatolojik bulgularda iyileşme görülmektedir (21). İlginç olan yağlı karaciğer hastalığı ile diyet ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkinin çok eskiden beri biliniyor olmasıdır. 1881 yılında yayınlanmış Almanca bir kitapta yer alan “yağlı karaciğer gelişmesindeki en önemli neden diyet ve fiziksel aktivitedir,” sözü bu günkü çağdaş tedavi yaklaşımına da ışık tutmaktadır.

Bu tarihsel bilgiye rağmen problemin, bu konunun bilinmesi ile değil, çözümlenememesi ile ilişkili olduğunu da ifade etmek gerekir. Kilo kaybı önerisi belki de günümüzde en çok dile getirilen ama nadiren başarılı olan tıbbi önerilerin başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü rakamlarına göre 1975’ten günümüze obezite prevalansı neredeyse üç kat artmış bulunmaktadır, erişkin nüfusun %40’a yakının fazla kilolu, %13’ü ise obezdir. Bu eğilim devam ettiği takdirde 2025 yılında erkeklerin %18’i, kadınların ise %21’inin obez olacağı tahmin edilmektedir (22). Böyle bir gelecek öngörüsü içerisinde ve yaşanan bunca ümit kırıcı deneyime rağmen yağlı karaciğer hastalığına ilaçlarla çare aramayı ön planda tutmak garip bir ironi oluşturmaktadır.

## Kaynaklar

- 1) Goldberg M, Thompson CM. Acute Fatty Metamorphosis of the Liver. *Ann Intern Med.* 1961; 55: 416-32.
- 2) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non-alcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic Experiences with a Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(7):434-8.
- 3) Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel).* 2017; 4(6):48.
- 4) Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, vd. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause

of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(4):748-755.

5) Byrne CD, Targher G. NAFLD: A Multisystem Disease. *J Hepatol.* 2015;62 (1 Suppl): S47-64

6) Lazo M, Hnnaez R, Bonekamp S, vd. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Mortality among US Adults: Prospective Cohort Study. *BMJ.* 2011; 343: d6891.

7) Mitchell T1, Jeffrey GP1, de Boer B., vd. Type and Pattern of Alcohol Consumption is Associated With Liver Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(10): 1484-1493.

8) Eric P. Stahl, Devinder S., vd. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019; 73(8): 948-963.

9) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE., vd. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328-357.

10) Kim D., Touros A., Kim WR., Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(1): 133-140.

11) Singh S., Allen AM., Wang Z., Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(4): 643-54.e1-9.

12) Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An Expanded Review. *World J Hepatol.* 2017; 9(16): 715-732.

13) Doumas M., Imprialos K., Dimakopoulou A., vd. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(38): 4587-4592.

14) Laurin J., Lindor KD., Crippin JS., vd. Ursodeoxycholic Acid or Clofibrate in the Treatment of Non-alcohol-Induced Steatohepatitis: A Pilot Study. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1464-7.

15) Lindor KD., Kowdley KV., Heathcote EJ., vd. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial. *Hepatology.* 2004;39(3):770-8.

16) Ratzl V, de Ledinghen V, Oberti F., vd. A Randomized Controlled Trial of High-dose Ursodeoxycholic Acid for Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54(5): 1011-9.

17) Caldwell SH, Hespeneheide EE, Redick JA., vd. A Pilot Study of a Thiazolidinedione, Troglitazone, in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(2): 519-25.

18) Cohen JS., Risks of Troglitazone Apparent before Approval in USA. *Diabetologia.* 2006; 49(6): 1454-5.

19) Gale EA., Troglitazone: The Lesson that Nobody Learned? *Diabetologia.* 2006; 49(1): 1-6.

20) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1388-402.

21) Musso G, Cassader M, Rosina F., vd. Impact of Current Treatments on Liver Disease, Glucose Metabolism and Cardiovascular Risk in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904.

22) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult Body-mass Index in 200 Countries from 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-based Measurement Studies with 19.2 Million Participants. *Lancet.* 2016; 387(10026): 1377-1396.