

Kardiyovasküler Sistem İlaçlarının Antioksidan Etkileri ve Statinler ile Tedavinin AntiAging Faydaları

Antioxidant Effects of Cardiovascular Drugs and AntiAging Favor of Statin Therapy

Dr. B. Sönmez UYDEŞDOĞAN,^a
Dr. Nuray ARI^b

^aFarmakoloji AD,
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, İSTANBUL

^bFarmakoloji AD,
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. B. Sönmez UYDEŞDOĞAN
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD,
İSTANBUL
sudogan@tr.net

ÖZET Yaşlanmayla birlikte endotel disfonksiyonu gelişmekte ve vasküler hastalıklarda endotel disfonksiyonun önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, modern tedavi stratejileri endotel bütünlüğün korunması ve sürdürülmesine odaklanmıştır. Öte yandan, aterosklerotik vasküler hastalıklarda oksidatif stresin kritik öneminin olması antioksidan etkinliği bulunan kardiyovasküler ilaçları daha önemli kılmaktadır. Statinler, ADE inhibitörleri, ARB'ler gibi kardiyovasküler ilaçların endotel fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Statinlerin kolesterol sentezini önleyici etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıkan ve pleiotropik etkiler olarak adlandırılan çok sayıda yararlı etkileri ve mekanizmaları her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Endotel fonksiyonları ve kan akımı üzerindeki bu yararlı etkiler oksidatif stresin azaltılması, aterosklerotik plağın stabilitesinin artırılması, damar düz kas proliferasyonunun ve trombosit agregasyonunun önlenmesi ve vasküler enflamasyonun azaltılmasını içermektedir. Bu etkilerin çoğu hücre içi sinyallemeye moleküllerinin lipit tutunma molekülleri olarak işlev gören isoprenoidlerin statinler ile sentezlerinin önlenmesine bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma; statinler

ABSTRACT Endothelial dysfunction is a natural process associated with aging. Prevention of endothelial dysfunction is clearly of great importance in avoiding or ameliorating the development of some aspects of vascular disease. Consequently, modern therapeutic strategies focus on preserving or restoring endothelial integrity. Antioxidant properties of cardiovascular drugs are important, as oxidative stress is crucial in atherosclerotic vascular disease. Statins and some other cardiovascular drugs including ACE inhibitors, ARBs actually has an impact on improving endothelial function. A growing number of new mechanisms of action of statins are being discovered in addition to those on cholesterol metabolism, which have been called pleiotropic effects. These effects include having beneficial effects on endothelial function and blood flow, decreasing oxidative stress, enhancing the stability of atherosclerotic plaques, inhibiting vascular smooth muscle proliferation and platelet aggregation, and reducing vascular inflammation. Most of them are mediated by the inhibition of isoprenoids which serve as lipid attachments for intracellular signalling molecules.

Key Words: Aging; siastatin

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S48-S51

İlerlemiş yaş kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşlanmanın doğal sürecinde endotel disfonksiyonu gelişmekte, kişisel yaşam tarzı (yetersiz fiziksel aktivite, sigara kullanımı, kilo alımı..) ve gelişen bazı kardiyovasküler hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi.) bu süreci hızlandırmaktadır. Endotel disfonksiyonunun temelinde esas olarak, koruyucu nitrik oksit (NO) yolağının yetersizliği ve oksidatif stres rol oynamaktadır.¹ Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışı olarak tanımlanmakta ve NO'nun inak-

tivasyonu, lipid peroksidasyonu, vasküler hücrelerin proliferasyonu ve apoptozu, artan mitojenite ve vasküler tonüs, redoks duyarlı genlerin (adhezyon ve kemotaksis molekülleri, proinflamatuvar sitokinler, matriks metalloproteinazlar.) aktivasyonu gibi çeşitli patolojik olaylara aracılık etmektedir. Vasküler sistemde ROT oluşumuna aracılık eden başlıca enzimatik kaynaklar, ksantin oksidaz, kenetsizleşen endotelial NO sentaz (eNOS) ve NADPH oksidazdır.² Yakın bir zamana kadar kardiyovasküler hastalıklarda endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesi primer tedavi hedefi olarak görülmemiştir. Ancak, bazı kardiyovasküler ilaçların damar endotelini olumlu yönde etkiledikleri ve endotel disfonksiyonunda yararlı etkiler oluşturdukları ortaya konmuştur. Örneğin, β -adrenerjik reseptör blokerlerinin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin, anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB), kalsiyum kanal blokerlerinin ve statinlerin vasküler sistem üzerindeki yararlı etkilerine kısmen oksidatif stresi azaltmalarının aracılık ettiği bildirilmektedir. Bu etkiler, genel olarak ilaçların NADPH oksidaz üzerindeki direkt inhibitör etkileri ve ya intrinsik antioksidan özellikleri ile ilişkilidir.²

ADE inhibitörleri ve ARB'ler, anjiyotensinin üretimini ve etkisini önleyerek kardiyovasküler sistemde koruma sağlamaktadırlar. Ayrıca, ADE inhibitörleri bradikinin'in yıkılmasını önleyerek endotelden NO salgılanmasını artırmaktadır. Bu etki ADE inhibitörleri ile kronik tedavi altındaki hastalarda endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesi açısından ek bir yarar sağlamaktadır.³ Anjiyotensin'in AT-1 reseptörlerinin uyarılmasının aşırı ROT üretimine neden olduğu ve oluşan oksidatif stresin endotel disfonksiyonunun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Buna göre, ARB'lerin kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ROT oluşumu azaltmak suretiyle kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu belirlenmiştir.⁴ Ayrıca, ARB'in antioksidatif mekanizma ile endotelial progenitor hücreler (EPH)'in hipertansiyona bağlı gelişen disfonksiyonu iyileştirdiği ve böylece bu hücrelerin kardiyovasküler hasarlanmayı onarıcı etkilerini arttırdığına ilişkin yeni kanıtlar bulunmaktadır.⁵ Öte yandan, hiperkolesterolemi, östrojen eksikliği ve diyabetes mellitusun vasküler AT-1 reseptörlerinin ekspresyonunu artırmak suretiyle oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gelişimine neden olduğu bildirilmektedir.⁴ Bunun yanı sıra, hipertansiyonu olan ya da olmayan ancak diyabet oluşma riski altında olan hastalarda, ADE inhibitörleri veya ARB'ler ile renin anjiyotensin sisteminin (RAS) inhibisyonunun diyabet oluşma insidansını

azalttığı belirlenmiştir. Bu etkiye pankreasda anjiyotensin II aracılı olumsuz etkilerin (vazokonstriksiyon, fibrozis, enflamasyon, apoptozis ve pankreatik β -hücre ölümü) önlenmesinin ve böylece insülin üretimi için gerekli β -hücre sayısının korunmasının aracılık ettiği bildirilmektedir.⁶ Son zamanlarda ARB grubu ilaçlardan telmisartan, parsiyel agonistik etki ile peroksisom proliferatörünü aktive eden reseptör-gamma (PPAR γ)'yı aktive etmesiyle dikkati çekmektedir.³ Yaşlanma sürecinde AT1 reseptör ekspresyonu artmakta, PPAR γ protein ekspresyonu ise azalmaktadır. İnsulin direncini azaltarak antidiyabetik etki gösteren PPAR γ aktivatörlerinin (tiyazolidindionlar: TZD) oksidatif stresin azaltılması, NO oluşumunun artırılması üzerindeki *pleiotropik* etkileri ile ateroskleroz ve koroner olaylarda koruyucu oldukları bilinmektedir.^{7,8} Telmisartan'ın, RAS'ini inhibe eden ya da PPAR γ 'ı aktive eden diğer ilaçlara oranla, hipertansiyonu olan ve metabolik sendromun biyokimyasal göstergelerini taşıyan hastalarda diyabet, ateroskleroz ve koroner olayların gelişiminin engellenmesi açısından, daha etkili olduğu saptanmıştır.³ Ayrıca, telmisartanın deneysel olarak ileri glikozillenme son ürünleri (AGEs) ile indüklenen insülin rezistansında PPAR γ aktivasyonu ile olumlu etkiler gösterdiği ve aterosklerotik modellerde NO biyoyarlanımını arttırdığı rapor edilmektedir.^{3,9} Kan basıncının düşürülmesinde RAS'ı inhibe eden ilaçlar ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilen kardiyoselektif β -1 adrenerjik reseptör blokeri nebivolol'ün, diğer β -blokerlerden farklı olarak, NO aracılığı ile vazodilatör etki oluşturduğu belirlenmiştir. Nebivolol, ayrıca antioksidan etkinlik göstermekte ve NO biyoyarlanımını arttırmaktadır.¹⁰ Dihidropridin (DHP) türevi olan amlodipin, lasidipin ve nikardipin gibi bazı kalsiyum kanal blokerlerinin ise kan basıncı üzerindeki güçlü inhibitör etkinliklerinin ötesinde oksidatif stresi azalttıkları, hücre membranında lipid peroksidasyonu engelledikleri ve böylece lipidlerin hücre içine translokasyonlarını önledikleri belirlenmiştir.¹¹ Nebivolol ve DHP türevi kalsiyum kanal blokerleri ile gözlenen bu etkilerin hipertansif ve diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesi üzerinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, yukarıda da belirtildiği gibi insüline duyarlılığı arttıran PPAR γ aktivatörleri TZD'lerin ateroskleroz gelişimine karşı yararlı pleiotropik etkileri bulunmaktadır.^{7,8} TZD'lerin antioksidan ve antienflamatuvar etkileri ile, diyabetik olsun ya da olmasın endotel disfonksiyonu bulunan hastalarda endotel fonksiyonlarını olumlu yönde etkiledikleri bildirilmiştir.¹² Etkin bir TZD olan rosiglitazon'un deney-

sel diyabette kısa süreli tedavisinin vasküler NADPH oksidaz ekspresyonunu baskılayarak serbest radikal üretimini azalttığı belirlenmiştir.¹³ Ayrıca, rosiglitazon'un vasküler AGEs reseptörü (RAGE) ekspresyonunu azaltarak damar duvarında oksidatif stres ve enflamasyonu azaltabileceği önerilmektedir.¹⁴ Öte yandan, rosiglitazon'un, insülin direncinin yükseldiği ve oksidatif stresin olduğu belirlenen polikistik over hastalarının tedavisinde, insüline duyarlılığı artıran bir diğer ajan olan metforminden farklı olarak, antioksidan etkileri ile yararlı olduğu belirlenmiştir.¹⁵ TZD'lerin tüm bu etkiler ile kardiyovasküler sistemde koruma oluşturabildikleri düşünülmektedir.

Lipit düşürücü etkilerini kolesterol sentez basamağında yer alan hidrosimetilglutaril koenzim A redüktaz (HMG-CoA) enzimini inhibe ederek gösteren statinlerin kardiyovasküler sistemde "pleiotropik etkiler" olarak adlandırılan çok sayıda yararlı etkileri bulunmaktadır.¹⁶⁻²⁰ Direkt vazodilatör etkileri ile damar tonüsü üzerinde etkili oldukları ortaya konulan statinlerin endotel disfonksiyonunu düzeltici, antitrombotik, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin olduğu belirlenmiştir.¹⁶⁻²⁰ Statinlerin endotel fonksiyonunu iyileştirici etkilerinde antioksidan etkileri önemli bir rol oynamaktadır. Statinler vasküler sistemde ROT üretimini önleyerek NO'nun biyoyararlanımını artırmakta ve bozulmuş olan endotel-bağımlı gevşemeleri güçlendirmektedirler.^{18,19} Gerçekte lipit düşürücü etkileri vasküler oksidatif stresi azaltsa da, statinlerin antioksidan etkileri kolesterol düşürücü etkiden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Yeni bulgular statinlerin vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin II' nin indüklediği serbest radikal üretimini hem AT-1 reseptör ekspresyonunu azaltarak hem de Rac1 aracılı NADPH oksidaz aktivasyonunu inhibe ederek azalttığını göstermektedir.¹⁸ Statinlerin antioksidan enzimler olan katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır.^{17,18} Statinlerin endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkilerine eNOS mRNA stabilitesini artırmaları ve kaveolin-1 düzeylerini azaltmaları gibi başka mekanizmalar da aracılık etmektedir.¹⁸ Bu pleiotropik etkilerin çoğu kolesterol sentez basamağında yer alan farnesilpirofosfat (FPP) ve geranilgeranilpirofosfat (GGPP) gibi izoprenoidlerin statinler tarafından sentezlerinin azaltılması ile ortaya çıkmaktadır. Bu aracı moleküller heterotrimerik G proteinleri, küçük GTP bağlayan protein Ras, ve Ras benzeri proteinler (Rho, Rab, Rac, Rap) gibi birçok proteinin trans-

lasyon sonrası modifikasyonları için önemli lipit tutunma molekülleri olarak işlev görmektedirler. Statinlerin vasküler hücrelerde Rho proteinlerinin efektörlerinden olan Rho kinaz enzimini inhibe etmesi damar duvarındaki çok sayıda yararlı *pleiotropik* etkilerine aracılık ederken antioksidan etkinliklerinde Rac proteinlerinin inhibisyonu önemli rol oynamaktadır.¹⁹⁻²⁰ Statinler içinde en güçlü antioksidan etkinliği fluvastatin göstermektedir. Öteki statinlerden farklı olarak fluvastatin' in güçlü radikal süpürücü etkisi de bulunmaktadır ve yapısındaki indol halkasının bu etkide önemli rolünün olduğu düşünülmektedir.²¹ Atorvastatin'in etkin hidroksi metabolitleri antioksidan etkiye sahiptir ve lipit hidroperoksit oluşumunu E vitamininden daha da güçlü bir şekilde inhibe ettiği belirlenmiştir. Simvastatin de oksidatif stresin biyokimyasal göstergeleri üzerinde güçlü inhibitör etkileri olduğu belirlenmiştir.^{18,19} Statinlerin antioksidan etkileri ile NO biyoyararlanımında oluşturdukları artışın kliniğe yansıyan bir örneği organik nitrat toleransı üzerindedir. Statin tedavisinin organik nitratlar ile indüklenen süperoksit oluşumunu önleyerek, nitrat toleransı gelişimini engellediği bildirilmektedir.¹⁸ Klinik ve deneysel çalışmaların sonuçları, uzun süreli statin tedavisinin LDL oksidasyonunu engellediği ve okside LDL'nin indüklediği ateroskleroz gelişimini belirgin düzeyde inhibe ettiğini göstermektedir.¹⁸ Öte yandan, statinlerin COX2 aktivitesini inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu bulgu statinlerin COX2 inhibitörleri ile birlikte atherogenezin inflamatuvar komponentini daha etkin bir biçimde etkileyebileceklerini düşündürmektedir.¹⁸ Statinlerin antioksidan özellikleri ve buna bağlı olarak oluşturdukları antiinflamatuvar etkilerin organ hasarlanmasında koruyucu olabileceği öngörülmektedir. Örneğin, sıçan akciğerinde uygulanan iskemi perfüzyon hasar modelinde simvastatin doku myeloperoksidaz düzeyi, NADPH oksidaz ve inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltmış ve vasküler hasarlanmayı büyük oranda önlemiştir.¹⁸ Organ koruyucu etkinliğin önemli olduğu bir diğer patoloji miyokard hipertrofidir. Simvastatin' in sıçan kardiyomiyositlerinde anjiyotensin II ile indüklenen hipertrofiyi önlediği bildirilmiştir.^{18,19} Bu etki kısmen kardiyomiyositlerde Rho geranil geranilasyonunun inhibisyonu ve Rac1 aracılı süperoksit üretiminin azalmasıyla açıklanmıştır. Statinlerin radikal süpürücü etkileri ya da antioksidan enzimler üzerindeki olumlu etkileri ile konjestif kalp yetmezliğinde artan oksidatif stresin azaltılmasında da yararlı oldukları bildirilmektedir.^{18,21} Diabetes mellitus oksidatif stresin arttığı bir başka önemli hastalıktır ve diyabette statinlerin

antioksidan etkiler ile endotel disfonksiyonunu ve NO-bağımlı gevşemeleri düzelttiklerine ilişkin oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. *Pleiotropik* etkilerin klinik önemleri daha iyi anlaşıldıkça hiperlipideminin olmadığı ancak hipertansiyon, diyabet ve diğer risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda statin kullanımının kardiyovasküler hastalıklardaki morbidite ve mortalite üzerindeki olumlu etkileri daha iyi değerlendirilebilecektir. Patolojilerinde oksidatif stres ve enflamasyonun rol oynadığı santral sinir sistemi hastalıklarında da statinlerin yararları araştırılmaktadır. İskemik inmeye karşı koruyucu olabilecekleri önerilmektedir.^{19,22} Klinik çalışmaların bulguları statin kullanan yaşlı hastalarda demans oluşma insidensinin kullanmayanlara oranla belir-

gin düzeyde azaldığını göstermektedir.^{19,23} Ayrıca, statinlerin kemik metabolizması üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, kemik oluşumunu artırdığı ve kısa süreli kullanımlarının yaşlanmayla artan osteoporotik kırık oluşum riskini azalttığı rapor edilmektedir.²⁴

Sonuç olarak, son yıllarda klasik antioksidanların (vitamin A, E ve C) kullanımlarının yararlı olmadığını ortaya koyan geniş kapsamlı klinik çalışmalar da dikkate alındığında, ADE inhibitörleri, ARB'ler, NO salıveren kardiyoselektif beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, T2D'ler ve statinlerin endotel disfonksiyonun engellenmesine yönelik yararlı etkinlikleri önem kazanmakta ve gelecekte "koruyucu antioksidanlar" olarak kullanımlarına destek veren bulgular güçlenmektedir.¹¹

KAYNAKLAR

1. Le Brocq M, Leslie SJ, Milliken P, Megson IL. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1631-74.
2. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S170-80.
3. Kurtz TW. Beyond the classic angiotensin-receptor-blocker profile. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5 Suppl 1:S19-26.
4. Wassmann S, Nickenig G. Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease. *J Hypertens Suppl* 2006;24:S15-21.
5. Yu Y, Fukuda N, Yao EH, Matsumoto T, Kobayashi N, Suzuki R, et al. Effects of an ARB on endothelial progenitor cell function and cardiovascular oxidation in hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21:72-7.
6. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005;23:463-73.
7. Da Ros R, Assaloni R, Ceriello A. The preventive anti-oxidant action of thiazolidinediones: a new therapeutic prospect in diabetes and insulin resistance. *Diabet Med* 2004;21:1249-52.
8. Bagi Z, Koller A, Kaley G. PPARgamma activation, by reducing oxidative stress, increases NO bioavailability in coronary arterioles of mice with Type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H742-8.
9. Yoshida T, Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Ueno T, Takeuchi M, et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits advanced glycation end-product (AGE)-elicited hepatic insulin resistance via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *J Int Med Res* 2008;36:237-43.
10. Wojciechowski D, Papademetriou V. Beta-blockers in the management of hypertension: focus on nebivolol. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:471-9.
11. Da Ros R, Assaloni R, Ceriello A. Antioxidant therapy in diabetic complications: what is new? *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2:335-41.
12. Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A, Mohanty P. Thiazolidinediones-improving endothelial function and potential long-term benefits on cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2008;22:62-75.
13. Hwang J, Kleinhenz DJ, Rupnow HL, Campbell AG, Thulé PM, Sutliff RL, et al. The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice. *Vascul Pharmacol* 2007;46:456-62.
14. Belder N, Belder M, Ozansoy G, Arı N. Short-term rosiglitazone treatment decreases expression of RAGEs and proinflammatory cytokines in aortic tissues from AGEs-injected rats. *Fund Clin Pharmacol* 2008; 22(suppl 2): 101.
15. Yılmaz M, Bukan N, Ayvaz G, Karakoç A, Törüner F, Cakır N, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:3333-40.
16. Sönmez Uydeş-Doğan B, Topal G, Takir S, Ilkay Alp F, Kaleli D, Özdemir O. Relaxant effects of pravastatin, atorvastatin and cerivastatin on isolated rat aortic rings. *Life Sci* 2005;76:1771-86.
17. Ceylan A, Karasu C, Aktan F, Güven C, Can B, Ozansoy G. Effects of simvastatin treatment on oxidant/antioxidant state and ultrastructure of diabetic rat myocardium. *Gen Physiol Biophys* 2003;22:535-47.
18. Davignon J, Jacob RF, Mason RP. The antioxidant effects of statins. *Coron Artery Dis* 2004;15:251-8.
19. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118.
20. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14:37-44.
21. Inoue T, Node K. Statin therapy for vascular failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:281-95.
22. Rodriguez-Yanez M, Agula J, Rodriguez-Gonzales R, Sobrino T, Castillo J. Statins and stroke. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 157-66.
23. Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008;71:344-50.
24. Tang QO, Tran GT, Gamie Z, Graham S, Tsiologiannis E, Tsiroidis E, et al. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1435-63.