

**RELATIONSHIP BETWEEN ANTIOXIDANT ENZYMES AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE**

**Dimitar Terziev**

II Department of Internal Medicine, Gastroenterology Section, MU – Plovdiv, Bulgaria  
mdterziev@gmail.com

**Summary:** Oxidative stress is described as an impaired balance between the oxidant and antioxidant systems in the cells. Endogenous antioxidants are the enzymes catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase. More important oxidants are cytochrome p450 and malondialdehyde. A number of scientific studies have studied the role of chronic oxidative stress in metabolic disorders associated with insulin resistance. Insulin resistance is a condition that affects the nervous system, muscles, pancreas, heart, liver. Obesity and type 2 diabetes mellitus including insulin resistance is considered as a risk factor for the development of chronic liver disease. Often, liver disease occurs asymptotically, which allows for chronification, development of fibrosis and progression to liver cirrhosis. There is accumulated evidence that a large proportion of patients with liver cirrhosis develop insulin resistance. Clinical and experimental studies have shown that at the cellular level liver cirrhosis affects the structure of mitochondria, endoplasmic reticulum, etc. Little is known about the role of free radicals in the development of liver cirrhosis, especially in the early stages of the disease. Various mechanisms for the occurrence of insulin resistance in liver cirrhosis - "down" regulation of insulin receptors, impaired insulin clearance due to reduced hepatocellular function, etc. are discussed in the literature. There is evidence of correlation between markers of oxidative stress and insulin resistance in obese adults with nonalcoholic fatty liver disease. Insulin resistance is associated with lipid peroxidation, which activates inflammatory cytokines and promotes the transition from steatosis to liver fibrosis. Data from clinical studies of antioxidant enzyme activity changes in patients with liver cirrhosis are unclear. Analyzing the relationship between oxidative and antioxidant parameters and insulin resistance in patients with chronic liver disease reveals their importance in the complex liver diseases development. It will help elucidate the complicated metabolic mechanisms involved in the pathogenesis of chronic liver disease, especially when they are mediated by insulin resistance.

**Keywords:** oxidative stress, antioxidant enzymes, chronic liver disease, insulin resistance

**ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ АНТИОКСИДАНТНИТЕ ЕНЗИМИ И ИНСУЛИНОВАТА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Димитър Терзиев**

Втора катедра по вътрешни болести, Секция по гастроентерология, МУ-Пловдив, Република България [mdterziev@gmail.com](mailto:mdterziev@gmail.com)

**Резюме:** Оксидативния стрес се разглежда като нарушен баланс между оксидантните и антиоксидантните системи, с които разполагат клетките. Ендогенни антиоксиданти са ензимите каталаза, супероксидна дисмутаза и глутатионова пероксидаза. По-важни оксиданти са цитохром р450 и малондиалдехид. В редица научни проучвания се изучава ролята на хроничния оксидативен стрес при метаболитни нарушения, асоциирани с инсулиновата резистентност. Инсулиновата резистентност е състояние, което засяга нервната система, мускулите, панкреаса, сърцето, черния дроб. Заедно със затлъстяването и захарния диабет тип 2, инсулиновата резистентност се приема като рисков фактор за развитие на хронично чернодробно заболяване. Често чернодробното заболяване протича безсимптомно, което също дава възможност за хронифициране, развитие на фиброза и прогресия до цироза. Има данни, че голяма част от пациентите с чернодробна цироза имат инсулинова резистентност. От друга страна, според някои проучвания, чернодробната стеатоза повлиява тежестта на инсулиновата резистентност при захарен диабет тип 2 и при затлъстяване. Клинични и експериментални проучвания показват, че в резултат на циротичните промени в черния дроб, на клетъчно ниво се засяга структурата на митохондрии, ендоплазматичен ретикулум и др. Все още малко се знае за ролята на свободните радикали в развитието на чернодробната цироза, особено в ранните етапи на болестта. В обзора се разглеждат някои патогенетични механизми за развитие на

инсулинова резистентност при пациенти с хронични чернодробни заболявания. В литературните източници се обсъждат различни механизми за възникване на инсулинова резистентност при цироза на черния дроб – „down“ регулация на инсулиновите рецептори, нарушен клирънс на инсулина поради намалена хепатоцелуларна функция и др. Има данни за корелация между маркерите на оксидативния стрес и инсулиновата резистентност при възрастни лица със затлъстяване и неалкохолна стеатозна болест. Инсулиновата резистентност са асоциира с липидна пероксидация, която активира инфламаторни цитокини и подпомага прехода от стеатоза към чернодробна фиброза. Данните от клинични проучвания за промените в активността на ензимите антиоксиданти при болни с чернодробна цироза не са еднозначни. Анализирането на взаимовръзките на оксидантните и антиоксидантните показатели при пациенти с хронично чернодробно заболяване с показателите на инсулиновата резистентност е важно за изясняване мястото и ролята на оксидативния стрес в развитието на сложната чернодробна патология. То ще допринесе за изясняване на сложните метаболитни механизми, включени в патогенезата на хроничното чернодробно заболяване, особено когато те са опосредствани от инсулиновата резистентност.

**Ключови думи:** оксидативен стрес, антиоксидантни ензими, хронично чернодробно заболяване, инсулинова резистентност

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Чернодробните заболявания често протичат безсимптомно, което дава възможност за хронифициране, развитие на фибриза и прогресия до цироза. При пациенти с хронични чернодробни заболявания нарушенията в метаболизма на глюкозата не са редки. Инсулиновата резистентност е състояние, което засяга нервната система, мускулите, панкреаса, сърцето, черния дроб, бъбреците. Заедно със затлъстяването и захарния диабет тип 2, инсулиновата резистентност се приема като рисков фактор за развитие на хронично чернодробно заболяване. В редица научни проучвания се изучава ролята на хроничния оксидативен стрес при метаболитни нарушения, свързани с инсулинова резистентност.

## 2. КЛЕТЪЧНИ ОКСИДАНТИ И АНТИОКСИДАНТИ

Процесите на генериране на свободни радикали и тяхното очистване са между основните процеси, които протичат в клетките и в клетъчните органели. По-важни свободни радикали са супероксидният анион, хидроксилните радикали, азотният оксид, пероксилните радикали и др. Клетките разполагат с антиоксидантна защитна система, която ги предпазва от вредното действие на свободните радикали. Тя включва редица съединения и ензими, сред които голямо значение специално за хепатоцитите имат тиоредоксин, металсвързващи протеини, каталаза, супероксидна дисмутаза, глутатионова пероксидаза, хем оксигеназа и др. [1]. Фактори като билирубин, мелатонин, липоева киселина, коензим Q и пикочна киселина, също имат антиоксидантни свойства и принадлежат към ендогенната антиоксидантна защитна система.

В научната литература нарушеният баланс между оксидантната и антиоксидантната системи се разглежда като оксидативен стрес. Той уврежда макромолекули като ДНК, протеини, въглехидрати и липиди. Смята се, че тези увреждания са част от патогенетичните механизми, обясняващи развитието на атеросклероза, катаракта, дегенерация на макулата, злокачествени заболявания, захарен диабет, някои неврологични заболявания, чернодробни заболявания и др. [1]. Приема се, че оксидативния стрес е съществена характеристика на чернодробната фиброза, независимо от нейната етиология [11]. От окислителния стрес се засягат всички чернодробни клетки - хепатоцити, ендотелни, купферови и стелатни клетки. Важен ензим с оксидативна активност е цитохром р450 2E1 (CYP2E1). Той има пряко отношение към метаболизма на етанола в черния дроб. Около 80 % от поетия алкохол се метаболизира от микрозомални оксидази и алкохолдехидрогеназа до ацеталдехид, който под действие на алдехид дехидрогеназа се превръща в ацетат [2]. Ацеталдехидът подтилка клетъчното дишане и генерира свободни радикали с пероксидиране на мембранни липиди. Данни от експериментални проучвания показват, че в резултат на етанол-индуцираната активност на CYP2E1, Купферовите клетки и хепатоцитите се засягат от оксидативен стрес, който заедно с повишената цитокинова продукция води до развитие на чернодробна некроза и последваща фиброза [1]. Допуска се, че това е един от възможните механизми при алкохолно засягане на черния дроб. Главен и постоянен таргет на оксидативния стрес са липидите [11]. Има много научни данни в подкрепа на важното място, което заема липидната пероксидация в патогенезата на чернодробната фиброза. За оценка на липидната пероксидация е подходящо определянето на основния краен алдехиден продукт на липидната пероксидация на полиненаситените мастни киселини малондиалдехид (в плазма), както и на 4-хидрокси-2,3-ноненал (имунохистохимично изследване в

алкохолно увреден черен дроб). Вероятно, в патомеханизмите на етанол-индуцираната чернодробна фиброза, алдехидите не са единственият фактор, който има значение за възникване на оксидативен стрес и липидна пероксидация. Но вече няма съмнение, че съществува причинна взаимовръзка между оксидативния стрес и развитието на хронично алкохолно чернодробно увреждане [12].

### **3. РОЛЯ НА ИНСУЛИНОВАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ**

Хроничното увреждане на черния дроб може да протече с бедна клинична симптоматика, но в резултат на персистиращото възпаление прогресира до цироза и чернодробен карцином [2]. Цирозата е крайният патологичен резултат на различни хронични заболявания на черния дроб. Освен хронични вирусни хепатити, системна употреба на алкохол, аутоимунни, медикаментозни или токсични фактори, за развитието на чернодробна цироза имат значение и някои метаболитни заболявания, например захарен диабет (ЗД). Черният дроб има ключова роля в поддържането на глюкозната хомеостаза, която зависи от секрецията на инсулин от  $\beta$ -клетките на панкреаса, усвояването на глюкозата от централни (черен дроб и черва) и периферни (мастна тъкан и скелетни мускули) тъкани и синтеза на глюкоза от черния дроб. Той изпълнява функцията на своеобразен „кръвен глюкостаг“, който според нуждите на организма, съхранява гликоген или освобождава на порции складираната глюкоза. Тъй като метаболитните нарушения са чести при чернодробно заболяване, оттук възниква и термина „хепатогенен“ диабет, който описва хипергликемията в резултат на напреднала цироза [3]. Установено е, че нарушенията в инсулиновото действие имат значение в патогенезата и на неалкохолната стеатозна болест. Метаболитни заболявания като дислипидемия, ЗД тип 2 и централно затлъстяване се асоциират с чернодробна стеатоза и прогресиращ неалкохолен стеатохепатит (4), като 30 - 40% от лицата с неалкохолна чернодробна болест развиват неалкохолен стеатохепатит [5]. От друга страна, според някои проучвания, чернодробната стеатоза повлиява тежестта на инсулиновата резистентност при ЗД тип 2 и при затлъстяване [3]. Тежките морфологични промени в чернодробната тъкан водят до хронично нарушен глюкозен метаболизъм. Според проучване на E. Bugianesi и сътр. [6] при болни с неалкохолна стеатозна болест (без затлъстяване или захарен диабет) има изразена чернодробна и периферна инсулинова резистентност. Десетилетия назад е установено, че около 57 % от пациентите с чернодробна цироза също имат инсулинова резистентност [по 7]. Днес се обсъждат различни патофизиологични механизми за възникване на инсулинова резистентност при цироза на черния дроб, които включват „down“ регулация на инсулиновите рецептори, нарушен инсулинов клирънс поради ограничената (намалена) хепатоцелуларна функция, недостатъчна секреция на инсулин от  $\beta$ -клетките на панкреаса, която да поддържа глюкозния толеранс и др. [7]. Освен това при чернодробна цироза се повишават крайни продукти от обмяната на глюкозата, както и индуцирани от съпътстващата хипоксия фактори, които допринасят за развитието на диабет [8]. Вече е идентифициран белтък, наречен бетатрофин, който се секретира от черния дроб в циркулацията при инсулинова резистентност [7]. Неговата концентрация е изследвана при пациенти с различна по тежест чернодробна цироза, съчетана с инсулинова резистентност (n=40). Установен е статистически значимо по-висок бетатрофин при пациенти с цироза в сравнение с тези на клинично здрави лица. Намерена е положителна корелация между бетатрофина и тежестта на цирозата. Бетатрофинът е статистически значимо по-висок в групата с цироза съчетана с инсулинова резистентност в сравнение с групата без инсулинова резистентност.

### **4. МЕХАНИЗМИ НА ЧЕРНОДРОБНА УВРЕДА – РОЛЯ НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС И ИНСУЛИНОВАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ**

Преходът на хроничния хепатит към цироза се характеризира с активността на възпалението и степента на фиброзата [2]. В сложния механизъм на чернодробното увреждане патогенетично значение имат цитокини, интерлевкини и растежни фактори. Известно е, че за фиброгенезата в черния дроб значение имат например интерлевкин 1 и интерлевкин 6, които се произвеждат основно от Купферовите клетки и от хепатоцитите, но стелатните клетки също произвеждат интерлевкин 6 [11]. Важна е ролята на растежни фактори като фибробластния растежен фактор, тромбоцитен растежен фактор, макрофаг колониестимулиращия фактор, трансформиращия растежен фактор  $\beta$  и др. Все още обаче, малко се знае за ролята на свободните радикали в развитието на чернодробната цироза, особено в ранните етапи на болестта. Инсулиновата резистентност се асоциира с липидна пероксидация, която от своя страна активира инфламаторни цитокини и подпомага прехода на „невинната“ стеатоза в неалкохолен стеатохепатит и чернодробна фиброза [4]. С напредването на фиброзата се увеличава отлагането на различни видове колаген, ламинин, еластин, фибронектин и др. Пациентите с чернодробна цироза са с риск от

декомпенсация, което прави прогнозата лоша. Постепенно променящата се архитектура на черния дроб създава условия за развитие на портални и системни хемодинамични промени. Специфични усложнения на заболяването са портална хипертония, асцит, спонтанен бактериален перитонит, хепаторенален синдром, кървене от гастроинтестиналния тракт, чернодробна енцефалопатия, жълтеница и хепатоцелуларен карцином [9].

MG Neuman и сътр. [5] са направили преглед на литературните източници, посветени на най-често използваните биомаркери за диагноза и прогноза на неалкохолната стеатозна болест (NAFLD) за периода 2004-2014 г. От него се вижда, че при възрастни лица със затлъстяване и неалкохолна стеатозна болест е установена корелация между маркерите на оксидативния стрес и инсулиновата резистентност.

В последните 10-15 години все по-широко се дискутира въпроса за значението на оксидативния стрес в развитието на хроничните чернодробни заболявания. Смята се, че оксидативният стрес има значение както за развитието на стеатоза, така и за прехода ѝ към стеатохепатит [по 6]. Знае се също, че повишената продукция на реактивни кислородни части предизвиква липидна пероксидация, последвана от възпаление, активиране на чернодробните stelatни клетки и фиброгенеза [4]. Клинични и експериментални проучвания показват, че в резултат на циротичните промени в черния дроб, на клетъчно ниво се засяга структурата на митохондрии, ендоплазматичен ретикулум, ядро [10]. За сега обаче, малко се знае за ролята на свободните радикали в различните стадии на заболяването и за въздействието им върху вътреклетъчни структури. Допуска се роля на свободните радикали в ранните етапи от развитието на чернодробната цироза. В подкрепа на това виждане има експериментални проучвания, при които оксидативният стрес е оценен 2 месеца преди и 2 месеца след възникването на чернодробната цироза [10]. При двете наблюдавани групи, като израз на засилен липидна пероксидация, се установява повишен малондиалдехид. Активността на чернодробните антиоксидантни ензими в митохондриите и микрозомите (каталаза, супероксидна дисмутаза, глутатионова пероксидаза и глутатионова редуктаза) се понижава статистически значимо със задълбочаване на циротичните промени.

Данните от клиничните проучвания за промените в активността на ензимите антиоксиданти при болни с чернодробна цироза не са еднозначни. Според едни клинични проучвания, продукцията на вътреклетъчни свободни радикали при напреднала цироза (Child-C, n=15) е по-висока от тази при по-леките степени (Child-B, n=9), но разликата не е статистически значима [13]. От интраеритроцитните ензими каталаза, супероксидна дисмутаза и глутатионова пероксидаза, само активността на каталазата е статистически значимо по-ниска при лицата от група Child-C в сравнение с тази на контролната група (n=9). Sh-L Wang и сътр. [14] са установили, че концентрацията на плазмения малондиалдехид е статистически значимо по-висока при пациенти с чернодробна цироза (n=60), в сравнение с тази на контролна група клинично здрави лица (n=30). Пациентите са разделени на подгрупи в зависимост от тежестта на заболяването по 3 критерия - класификацията на Child-Pugh, степента на езофагеалните варици и ширината на порталната вена. Малондиалдехидът е сигнификантно по-висок в подгрупите с по-изразена чернодробна фиброза и портална хипертония. Той корелира положително с хемодинамичните нарушения и порталната хипертония. Според авторите на проучването, при пациенти с чернодробна цироза, малондиалдехидът би могъл да се разглежда като нов неинвазивен диагностичен показател за портална хипертония.

Данните от други проучвания също показват повишена продукция на реактивни кислородни радикали при болни от чернодробна цироза [15]. Измерена е обаче по-висока ензимна активност на каталаза, супероксидна дисмутаза и глутатион в еритроцитите. Едно възможно обяснение за този неочакван резултат е, че свръхпродукцията на реактивни кислородни радикали има потенциала да активира каталазата и супероксидната дисмутаза (на принципа на ензим-субстратната кинетика). От друга страна, синтезът на тези ензими „de novo“ в отговор на оксидативния стрес е може би опит да се предпазят клетките от „вредното предизвикателство“.

Клинични проучвания показват сигнификантно по-висока концентрация на ендотоксини в периферната кръв на пациенти с компенсирани и декомпенсирани цироза в сравнение с тази на клинично здрави лица [16]. Пациентите с декомпенсирани цироза имат значително по-висока концентрация на ендотоксини от тези с компенсирани цироза. При пациентите с цироза е установена по-ниска пролиферация и повишена апоптоза на интестиналните епителни клетки в сравнение с тази на здравите контроли. Интестиналната липидна пероксидация е значимо по-висока при декомпенсирани в сравнение с компенсирани цироза. Допуска се, че високата ендотоксинемия при декомпенсирани пациенти подпомага оксидативния стрес.

P. Sorrentino и сътр. [17] допускат, че при първична билиарна цироза, стеатозата в съчетание със сърдечносъдови рискови фактори като затлъстяване, хипертония и ЗД повлияват еволюцията на заболяването. Установена е сигнификантна взаимовръзка между стадия на заболяването и стеатозата, стеатохепатита, оксидативния стрес, консумацията на алкохол, диабета, индекса на телесна маса.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пациенти с хронично чернодробно заболяване се среща както класически захарен диабет тип 2, така и хепатогенен диабет. Анализирането на взаимовръзките на оксидантните и антиоксидантните показатели при пациенти с хронично чернодробно заболяване с показателите на инсулиновата резистентност е важно за изясняване мястото и ролята на оксидативния стрес в развитието на сложната чернодробна патология. То ще допринесе за изясняване на сложните метаболитни механизми, включени в патогенезата на хроничното чернодробно заболяване, особено когато те са опосредствани от инсулиновата резистентност. Резултатите биха могли да се използват за разработването на терапевтични стратегии, които да прекъснат патологичната взаимовръзка между оксидативния стрес и инсулиновата резистентност при хронични чернодробни заболявания.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] D. L. Diesen and P. C. Kuo, Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part I. General considerations and redox biology in hepatitis, *Journal of Surgical Research* vol 162, pp 95-109, 2010
- [2] Атанасов Н, А. Атанасов. Към рационално лабораторно изследване – книга втора. МИ ЕТ “Васил Петров“ стр. 69-81, 2002
- [3] E. Bugianesi, A. J. McCullough, and G. Marchesini, Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease, *Hepatology* 42 (5), pp 987-1000, 2005
- [4] M. Del Ben, L. Polimeni, F. Baratta, D. Pastori, L. Loffredo, F. Angelico, Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease, *World J Gastroenterol* 20 (26), pp 8341-8350, 2014
- [5] MG Neuman, LB Cohen, RM Nanau, Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease, *Can J Gastroenterol Hepatol* 28 (11), pp 607-618, 2014
- [6] Bugianesi E., A. Gastaldelli, E. Vanni, R. Gambino, M. Cassader, S. Baldi, V. Ponti, G. Pagano, E. Ferrannini, M. Rizzetto, Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms, *Diabetologia* vol 48, pp 634-642, 2005
- [7] Arias-Loste M., M. Garsia-Unzueta, S. Lierena, P. Iruzubieta, A. Puente, J. Cabezas, C. Alonso, A. Cuadrado, J. Amado, J. Crespo, E. Fábrega, Plasma betatrophin levels in patients with liver cirrhosis, *World J Gastroenterol* 21(37), pp 10662-10668, 2015
- [8] Д. В. Петрова, И. Банкова, Р. Црънчева, Н. Станчев, В. Пенчева, Д. Милетиева, Д. С. Петрова, О. Георгиев, Н. Петрова, Д. Стоянов, М. Станчева, Р. Каракашева, Захарен диабет при пациенти с чернодробна цироза, *Торакална Медицина том VIII, бр. 2, 48-63, 2016*
- [9] Pleli Th., D. Martin, B. Kronenberger, F. Brunner, V. Köberle, G. Grammatikos, H. Farnik, Y. Martinez et al., Serum autotaxin is a parameter for the severity of liver cirrhosis and overall survival in patients with liver cirrhosis—a prospective cohort study, *Plos ONE* 9 (7):e103532.doi:101371/journal.pone.0103532
- [10] Natarajan S., S. Thomas, P. Ramamoorthy, J. Basivireddy, A. Pulimood, A. Ramachandran and K. Balasubramanian, Oxidative stress in the development of liver cirrhosis: A comparison of two different experimental models, *J Gastroenterol Hepatol* vol 21, pp 947-967, 2006
- [11] G. Poli, Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress, *Molekular aspects of medicine* vol 21, pp 49-98, 2000
- [12] E. Albano, Free radical mechanisms of ethanol toxicity. In: Rhodes, C.j. (Ed.), *Toxicology of the Human Environment. The Critical Role of Free Radicals*. Taylor&Francis, London, pp 235-263
- [13] E Colpo, J. Farias, I. Farias, L. Reetz, L. Oliveira, D. Carli, E. Müller, E. Flores, S. Dalcin and J. da Rocha, Effect of antioxidant potential on severity of cirrhosis in humans, *Nutr Hosp* vol 32, pp 2294-2300, 2015
- [14] Sh-L. Wang, X-Y Zhu, D-W Zhang, Z-J Zhang, H-J Gao, Ch-Q Yang, Relevance of plasma malondialdehyde level and severity of portal hypertension in cirrhotic patients, *Int J Clin Med* 8 (7), pp 11007-11013, 2015
- [15] Y. Ergün, E. Kurutaş, B. Özdil, R. Güneşçar, Y. Ergün, Evaluation on nitrite/nitrate levels in relation to oxidative stress parameters in liver cirrhosis, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* vol 35, pp 303-308, 2011

- [16] F. S. Assimakopoulos, A. C. Tsamandas, G. I. Tsiaoussis, E. Karatza, D. Zisimopoulos, I. Maroulis, E. Kontogeorgou, Ch. D. Georgiou, Ch. D. Scopa, K. C. Thomopoulos, Intestinal mucosal proliferation, apoptosis and oxidative stress in patients with liver cirrhosis, *Annals of hepatology* 12 (2) pp 301-307, 2013
- [17] P. Sorrentino, L. Terracciano, S. D'Angelo, U. Ferbo, A. Bracigliano, L. Tarantino, A. Parrella, O. Parrella, G. De Chiara, L. Panico, N. De Stefano, M. Lepore, R. Vecchione, Oxidative stress and steatosis are cofactors of liver injury in primary biliary cirrhosis, *J Gastroenterol* vol 45, pp 1053-1062, 2010