

Revisión del tratamiento recomendado en el debut de la diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria según las guías de práctica clínica

Albert Canudas Ventura

Médico de familia del Centro de Atención Primaria Sant Miquel

Josep Franch Nadal

Médico de familia del Centro de Atención Primaria de Salud Raval Sud

Marta Ortega Bravo

Médico de familia del Centro de Atención Primaria de Salud Almacelles

RESUMEN

Con la creciente prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la necesidad de actualizar las guías de práctica clínica (GPC) para mejorar la toma de decisiones en Atención Primaria, se revisaron las guías de diversas organizaciones, incluyendo la American Diabetes Association (ADA), la European Society of Cardiology (ESC) y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), entre otras. Cada una aporta diferentes perspectivas sobre el manejo integral de la DM2, enfatizando en la personalización del tratamiento según las características individuales del paciente y la coexistencia de otras enfermedades como la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica.

Respecto al uso de un primer fármaco antidiabético se observa una tendencia hacia el uso de metformina para el control de la glucemia y de iSGLT-2 o arGLP-1 para el manejo de comorbilidades. Se establecen objetivos específicos de HbA1c entre 6,5% y 7% para la mayoría de los pacientes en fases iniciales de la enfermedad.

En conclusión, las GPC subrayan la importancia de un enfoque holístico y multifacético en el tratamiento de la DM2, ajustando los objetivos terapéuticos y revisando regularmente los planes de medicación para asegurar el mejor resultado posible para los pacientes.

Palabras clave: guías de práctica clínica, diabetes mellitus tipo 2, Atención Primaria, medicina de precisión, terapia.

Keywords: practice Guidelines, Diabetes Mellitus Type 2, Primary Care, Precision Medicine, Therapy.

INTRODUCCIÓN

La DM2 es una de las enfermedades que más está aumentando su prevalencia en los últimos años. Según el estudio di@bet.es, el 13,8% de la población adulta de nuestro país padece esta enfermedad¹. Es por ello que muchas de las GPC, con el objetivo de orientar a los profesionales en el proceso de toma de decisiones, están haciendo numerosos esfuerzos para actualizarse y buscar tratamientos más dirigidos y personalizados.

Actualmente existe la necesidad de una revisión actualizada de las últimas GPC nacionales e internacionales. Todo ello viene determinado por varios factores:

- Variaciones en la prescripción y/o utilización de diferentes intervenciones sanitarias en el abordaje de la DM2.
- Necesidad de elaborar unos criterios de idoneidad y seguimiento.

Revisión del tratamiento recomendado en el debut de la diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria según las guías de práctica clínica

- Desarrollo de estándares de calidad asistencial en nuestro entorno.
- Incertidumbre en la determinación y calificación de los resultados clínicos esperados.
- Dificultad para asimilar de manera crítica el inmenso volumen de información disponible en la literatura científica actual en la DM2.

La revisión y unificación de las recomendaciones aportadas en las GPC actualizadas en DM2, tanto a nivel nacional como internacional, en los últimos años, nos ayudará a establecer las recomendaciones de cómo debería ser la terapia farmacológica inicial en el debut de la DM2.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Con la finalidad de encontrar las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico al inicio de la DM2, se revisaron las guías de las siguientes asociaciones, por orden según relevancia y ámbito: American Diabetes Association (ADA), American Association of Clinical Endocrinology (AACE), European Society of Cardiology (ESC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines (Diabetes Canada), International Diabetes Federation (IDF), Fundación Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (RedGDPS), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) (Figura 1).

American Diabetes Association (ADA - 2024). *Standards of Care in Diabetes*²

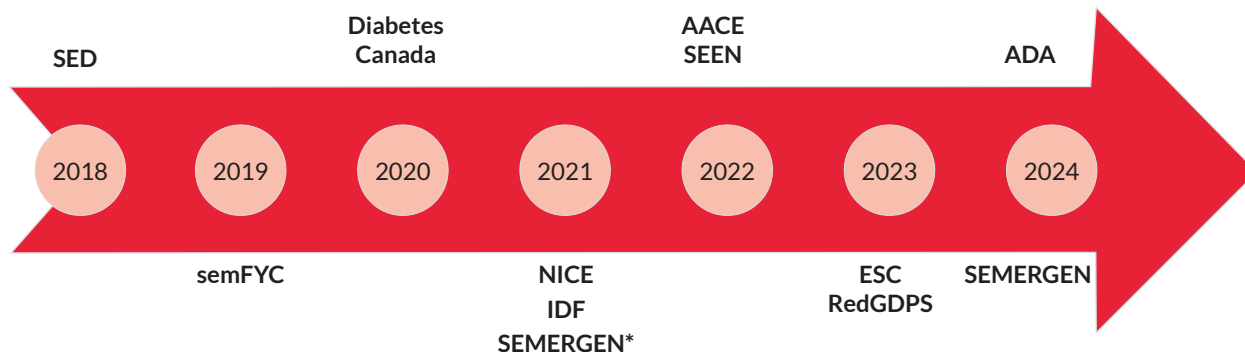
Se recomienda un enfoque holístico, multifacético y centrado en la persona que tenga en cuenta la complejidad del manejo de la DM2 y sus complicaciones a lo largo de la vida (Figura 2). Se tienen en cuenta enfermedades cardiovasculares (ECV), renales, hepáticas y otras comorbilidades y complicaciones de la diabetes. Asimismo, se subraya que las decisiones de tratamiento deben considerar la tolerabilidad y los efectos secundarios de los mismos. El plan de medicación debe reevaluarse cada 3-6 meses según los factores anteriormente descritos en cada paciente.

American Association of Clinical Endocrinology (AACE - 2022). *Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan*³

En esta GPC se describen dos formas de abordar la DM2:

- Algoritmo centrado en la reducción de complicaciones: se demuestra que el uso de los arGLP-1 y los iSGLT-2 en personas con DM2 y también con ECV establecida presentan una reducción de la muerte por ECV, una mejoría de la enfermedad renal crónica (ERC), una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y/o una posible reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV). Se expone un metaanálisis de 2021 con arGLP-1 que encuentra una reducción del 14% de eventos cardiovasculares adversos mayores. Otro metaanálisis en que el uso de un iSGLT-2 resulta en una reducción del 32% en el riesgo de hospitalización por IC y una reducción del 15%

Figura 1. Cronograma de las diferentes guías.



* Grupo de Trabajo de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo. Documento de manejo práctico del paciente con DM2 en Atención Primaria. SEMERGEN. 2024.

Fuente: Elaboración propia.

en la muerte cardiovascular. Por ello, los consideran como una terapia de primera línea.

- Algoritmo centrado en el control glucémico: se debería iniciar metformina si no hay contraindicaciones. Si la HbA1c fuese >9% o >1,5% por encima del objetivo, sería necesario iniciar dos fármacos hipoglucemiantes de entrada.

European Society of Cardiology (ESC - 2023). Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes⁴

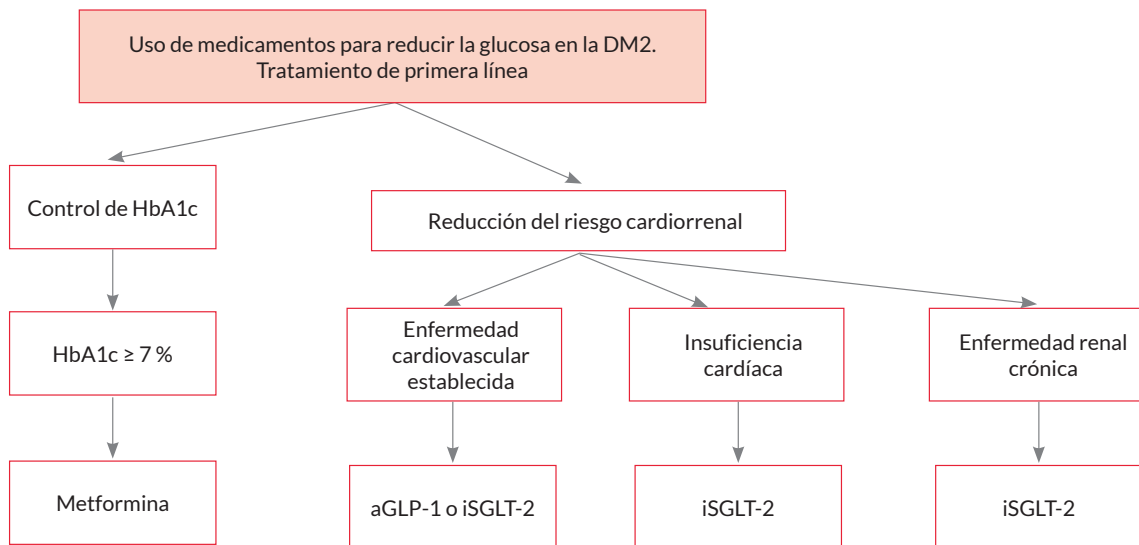
Se clasifica el tratamiento antidiabético según la seguridad y la eficacia en la ECV:

1. Medicamentos para reducir la glucosa con eficacia cardiovascular:
 - iSGLT-2. Se citan los ensayos: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, VERTIS CV y SCORED. En un metaanálisis de los seis ensayos se demuestra una reducción en ECV (HR 0,89), infarto de miocardio (IM) o ACV (HR 0,9).
 - arGLP-1. Ocho ensayos: ELIXA, LEADER, SUSTAIN 6, EXSCEL, HARMONY, REWIND, PIONEER 6, AMPLITUDE-O. En cinco de los ocho se demuestra una reducción en ECV, IM y ACV. En un metaanálisis de siete de los ocho ensayos se muestra reducción de

muerte por ECV (HR 0,85), IM (HR 0,88), ACV (HR 0,81) y hospitalización por IC (HR 0,88).

- Pioglitazona. En el estudio PROactive se evalúan los efectos en ECV y no se hallan resultados relevantes con significación estadística.
2. Medicamentos para reducir la glucosa con seguridad cardiovascular pero no eficacia demostrada:
 - iDPP-4. En cuatro ensayos con pacientes de alto riesgo de ECV se evalúan los efectos de los iDPP-4. Se demuestra no inferioridad estadística pero tampoco superioridad.
 - Insulina. En el ensayo ORIGIN se evalúan pacientes con alto riesgo ECV. Los resultados en ECV no difirieron entre insulina y tratamiento estándar.
 - Sulfonilureas. Con los estudios CARMELINA (compara linagliptina vs. placebo sobre seguridad CV) y CAROLINA (compara linagliptina vs. glibemipirida sobre seguridad CV). se puede concluir que lo más probable es que no hubiese diferencias en eficacia ECV.
 3. Medicamentos hipoglucemiantes sin valoración de eficacia ni seguridad en ECV:
 - Metformina. No se han realizado ensayos para evaluar rigurosamente la seguridad o eficacia en la ECV asociada a la metformina. Los publicados no hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Figura 2. Recomendaciones de la ADA.



Fuente: Adaptado de la ADA².

National Institute for Health and Care Excellence (NICE - 2021). *Type 2 diabetes in adults: management*⁵

En esta GPC se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico de la DM2 con metformina de liberación estándar. Si se experimentan efectos secundarios gastrointestinales, considerar metformina de liberación modificada. Revisar la dosis de metformina si la tasa de filtración glomerular estimada (FG) fuese inferior a 45 ml/minuto/1,73 m², y suspenderla si el FG fuese inferior a 30 ml/minuto/1,73 m². El tratamiento con iSGLT-2 podría ser apropiado para algunos adultos con DM2 y ERC si la metformina estuviese contraindicada.

The Canadian Diabetes Association (Diabetes Canada - 2020). *Canada Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*⁶

La metformina se podría introducir en el momento del diagnóstico, junto con las intervenciones de comportamiento y estilo de vida saludable según el objetivo glucémico inicial. Si no se alcanzase los objetivos glucémicos en los próximos tres meses, se debería añadir terapia antidiabética, en caso de no haberlo hecho inicialmente, o añadir un segundo fármaco, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones microvasculares. Por lo general, la metformina debería seleccionarse antes que otros agentes debido a su bajo riesgo de hipoglucemia y aumento de peso. Si los valores de HbA1c estuviesen >1,5 % por encima del objetivo, se debería considerar iniciar metformina en combinación con iSGLT-2 o con iDPP-4 para aumentar la probabilidad de alcanzar el objetivo. Por último, se realiza una comparativa sobre la eficacia de los fármacos antidiabéticos:

- El riesgo de hipoglucemia se considera menor con pioglitazona, iDPP-4, iSGLT-2 y arGLP-1 en comparación con sulfonilureas e insulina.
- Respecto al efecto sobre el peso, la pioglitazona, la insulina y las sulfonilureas se asocian con un aumento de peso de 1,5 a 5,0 kg. Los iDPP-4 tenían un efecto neutro. Los arGLP-1 e iSGLT-2 conducen a una pérdida de peso.
- Había evidencia de prevención en ECV primaria para ciertos arGLP-1 y de prevención en IC para iSGLT-2.

International Diabetes Federation (IDF - 2021)⁷

Se contempla que la piedra angular del tratamiento de la DM2 es la promoción de un estilo de vida que incluya una dieta sana, actividad física regular, no fumar y el mantenimiento de un peso corporal saludable. Si todo esto falla, se podría iniciar con

la administración oral de medicamentos como la metformina. En esta guía se aborda además otro factor importante: el coste de los medicamentos. En el caso de la metformina, el 0,7 % de los hogares de países de altos ingresos y el 26,9 % de los de bajos ingresos, no podían pagar este medicamento.

Fundación Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS - 2023). *Guía de diabetes para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS (2018)⁸ y Algoritmo de tratamiento de la DM2 (2023)⁹*

La elección de un fármaco hipoglucemiante inicial centrado en el paciente exige considerar varios factores: la eficacia, los potenciales efectos secundarios, la potencial ganancia de peso y las comorbilidades (Figura 3). Se asignan dos grupos:

1. Según el condicionante clínico predominante:
 - ECV establecida y alto RCV. Se indica iniciar con iSGLT-2 o arGLP-1, junto a metformina.
 - IC e insuficiencia renal. En el tratamiento inicial de elección en ambas entidades se consideran los iSGLT-2. En caso de contraindicación o intolerancia, se debe valorar iniciar con metformina y/o arGLP-1. Únicamente si la FG <15 ml/min, se prefiere iDPP-4 o insulina.
 - Fragilidad. Se deberían utilizar fármacos con escasos efectos secundarios, la metformina se considera de primera elección. Se pueden añadir los iDPP-4 en caso de no conseguir control únicamente con metformina.
 - Obesidad. Especialmente con obesidades importantes se recomienda iniciar tratamiento con arGLP-1, con GLP-1/GIP o con iSGLT-2. Todo ello tras metformina.
2. Según grado de control glucémico: basado en el valor de la HbA1c, aunque de entrada como tratamiento farmacológico inicial se recomienda la metformina.

Sociedad Española de Diabetes (SED - 2018). *Recomendaciones de la SED para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018*¹⁰

La SED aconseja asociar metformina de forma concomitante con iSGLT-2 y/o arGLP-1 desde el inicio en la mayoría de los pacientes. En todo caso, no se recomienda demorar más de tres meses la introducción de metformina si no se había conseguido el objetivo de control individualizado sin medicación. Existieron diferencias de criterio sobre cuándo debía hacerse un tratamiento farmacológico combinado desde el diagnóstico, utilizando puntos de corte de HbA1c de forma consensuada.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la DM2.

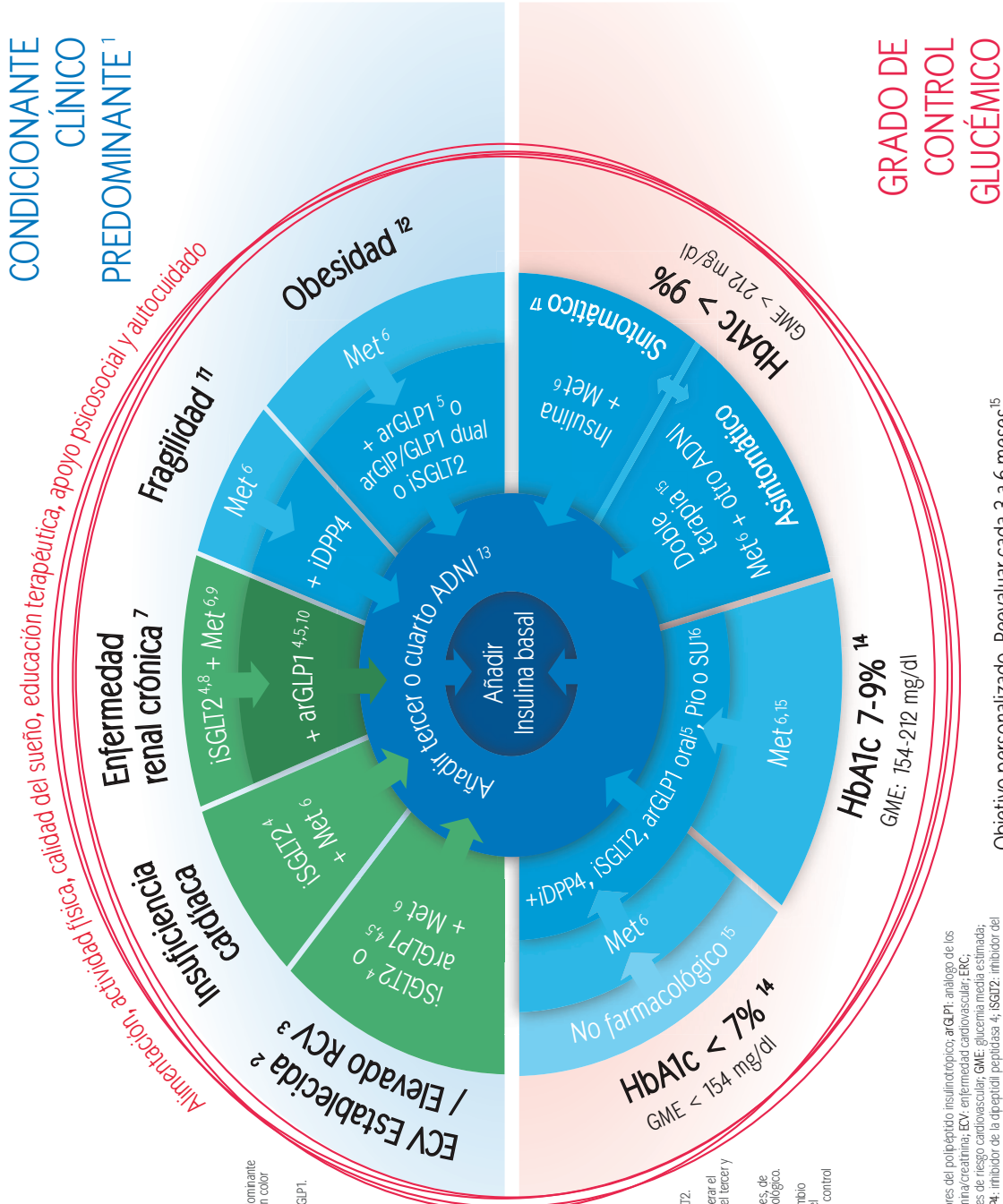


ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante tiene prioridad respecto a los niveles de HbA1c. En caso de verse oportunas con evidencias en reducción de eventos.
2. Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
3. Se considera elevado RCV si ≥ 3 RCV: Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, $FG < 60$ ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
4. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si $IMC \geq 30$ kg/m² al inicio del tratamiento.
6. Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
7. Si $FG < 15$ ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
8. Cana, Dapa o Empagliflozina si $FG \geq 20$ ml/min.
9. Reducir dosis metformina a la mitad si $FG < 45$ ml/min y suspender si $FG < 30$ ml/min.
10. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si $FG \geq 15$ ml/min.
11. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, elevado RCV, IC o ECV utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
12. Si $IMC > 35$ kg/m² de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si estenosis hepática pioglitazona, arGLP1 y iSGLT2.
13. No asociar iDPP4 con arGLP1 ni SU con repaglinida. Considerar el perfil del paciente y su función renal a la hora de la elección del tercer y cuarto fármaco.
14. Considerar un objetivo de HbA1c $\leq 6,5\%$ en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
15. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
16. Gliclazida o glibenclamida son las de elección.
17. Clínica cardíaca: poluria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:
 ADNI: antidiabético no insulínico; arGP: análogo de los receptores del polipeptido insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albumina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; RCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.

Fuente: Fundación redGDPS.



Revisión del tratamiento recomendado en el debut de la diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria según las guías de práctica clínica

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN - 2022). *Abordaje Integral de las Personas con Diabetes tipo 2*¹¹

En la GPC para ayudar a decidir el tratamiento inicial recomendable, se evalúa el beneficio en ECV, en enfermedad renal y, si es necesario, el tratamiento de la obesidad. Basándose en esto, se distinguen dos situaciones: pacientes con riesgo de ECV moderada y pacientes con riesgo alto o muy alto de ECV. En ambas situaciones se aconseja un tratamiento que incluya metformina en combinación con otras terapias antidiabéticas que hayan demostrado beneficio en ECV, IC o enfermedad renal como los arGLP-1 y/o los iSGLT-2. Además se reconoce el uso de arGLP-1 independientemente del IMC, por la eficacia sobre control glucémico, el peso y el riesgo cardiorenal.

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC - 2019). *Consenso de la semFYC para el abordaje en Atención Primaria de los pacientes que padecen diabetes tipo 2*¹²

El consenso se lleva a cabo para incorporar las nuevas evidencias aparecidas en los años previos, así como los nuevos fármacos y mecanismos de acción en la diabetes. Sus recomendaciones se basan en las actualizaciones de la ADA 2015 y la EASD 2015 para elaborar el consenso. Se intentan incluir todas las

posibilidades de manejo aunque como tratamiento inicial se sugiere la metformina, por su eficacia y seguridad. Se plantea la posibilidad de que en pacientes en prevención cardiovascular secundaria se podría añadir, junto a la metformina, un iSGLT-2 y/o un arGLP-1, aunque no antes de tres meses desde el inicio de la metformina.

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN - 2024). *Manejo práctico del paciente con DM2 en Atención Primaria*¹³

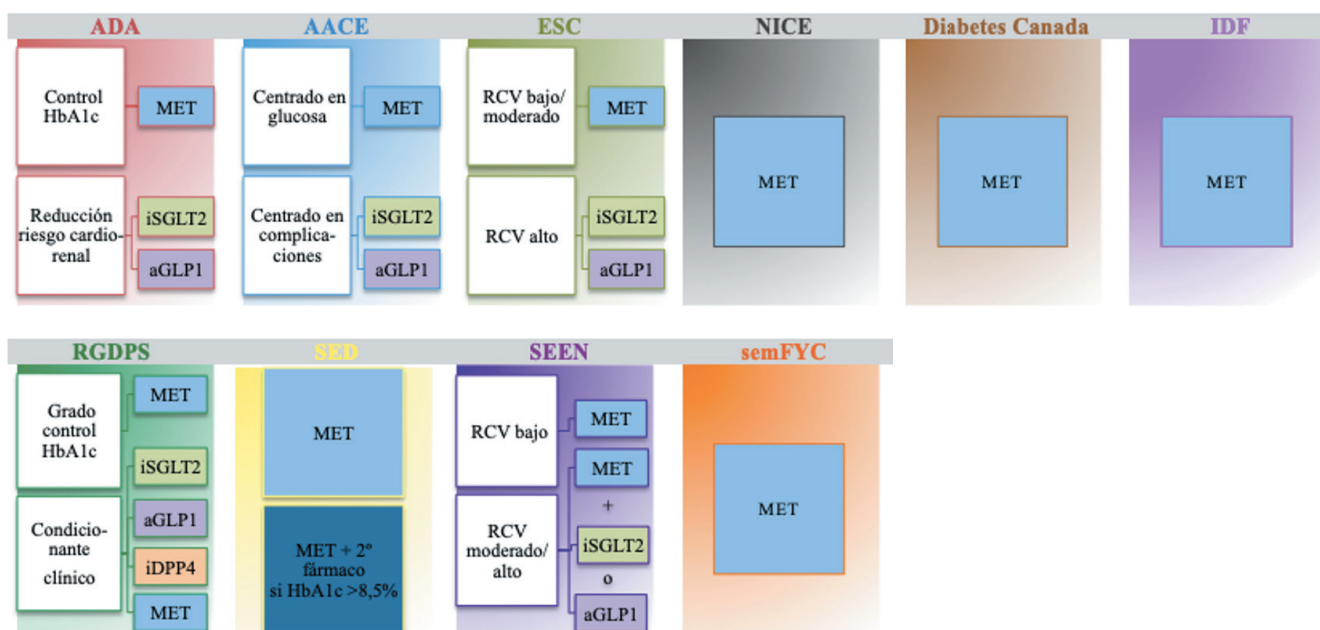
Aboga por las modificaciones en los estilos de vida como pilar fundamental en el tratamiento de la DM2.

La metformina, unida al control de factores de riesgo CV es el primer escalón propuesto para el control de la DM2. Proponen que si no se tolera metformina en monoterapia, se priorice el uso de iSGLT-2.

El uso añadido de iSGLT-2 o arGLP-1 debe estimarse al valorar el condicionante clínico incluso con niveles de HbA1c controlados.

En pacientes de reciente diagnóstico con 1-2 % de HbA1c fuera de objetivo, debe comenzarse con dos fármacos. Si la HbA1c es superior a 10 % se iniciará insulina si existen síntomas cardinales, o se empleará arGLP-1 y metformina si el paciente está asintomático.

Figura 4. Resumen de las recomendaciones de las GPC sobre el tratamiento antidiabético en el debut de la DM2.



Fuente: Elaboración propia.

CONCLUSIONES

La DM2 ha mostrado un aumento significativo en su prevalencia y se prevé que siga incrementándose. Las GPC están en continuo cambio y adaptación por las novedades farmacológicas que se han ido produciendo en los últimos años, de esta forma se facilitan unos tratamientos más personalizados y dirigidos según una serie de condicionantes y problemas clínicos.

Aunque todavía no hay un claro consenso en el tratamiento farmacológico de la DM2 en su debut. En estos últimos años, las guías más actualizadas coinciden en que todos los pacientes con ECV o riesgo moderado/alto de padecerla se deberían beneficiar del uso de iSGLT-2 y/o arGLP-1 como primera opción, probablemente asociados a la metformina, si no hay contraindicación.

Por otro lado, los pacientes con IC y/o enfermedad renal deberían tomar un iSGLT-2 en su tratamiento por su demostrado beneficio.

Los arGLP-1 y GLP1/GIP deberían ser la terapia inicial en los pacientes DM2 con obesidad franca.

Por el contrario, las GPC que únicamente se centran en control glucémico consideran la metformina como el fármaco de primera elección.

Por último, hay que destacar la importancia de la accesibilidad a los medicamentos, especialmente en países de bajos ingresos, donde más que la elección del fármaco antidiabético, siguen haciendo hincapié en medidas higiénico-dietéticas y ejercicio físico como primera línea antes de iniciar un fármaco, por su difícil acceso a cualquiera de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordi E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47 (Suppl. 1): S1-S321. doi:10.2337/dc24-SREV.
3. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan 2022 Update, *Endocrine Practice*. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002.
4. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Society of Cardiology. European Heart Journal* (2023) 00, 1-98. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
5. The National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE Guideline. Last updated 24 november 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/>
6. Lipscombe L, Dasgupta K, MacCallum L, Simpson S. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Canadian Diabetes Association. Can J Diabetes* 44 (2020) 575-591. doi:10.1016/j.cjcd.2020.08.001.
7. Magliano DJ, Boyko EJ, et al. Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. *International Diabetes Federation (IDF)*. 10th Edition. (2021). Disponible en: www.diabetesatlas.org
8. Fundación redGDPS. Guía de Diabetes Tipo 2 para Clínicos. Recomendaciones de la redGDPS. redGDPS. 2018. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/>
9. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Barrot de la Puente J, García Soidán FJ, Franch Nadal J. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS. Fundación Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). (2023) Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-tratamiento-de-la-dm2-2023/>
10. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(10):611-624. doi: 10.1016/j.endinu.2018.08.004 .
11. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Bellido V, Botana-López M, et al. Abordaje Integral de las Personas con Diabetes tipo 2. Área de Conocimiento de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). 2022. Disponible en: www.seen.es
12. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. La semFYC presenta un nuevo algoritmo que permitirá simplificar el abordaje diario en Atención Primaria de los pacientes que padecen diabetes tipo 2. semFYC. 2019. Disponible en: <https://www.semfy.com/actualidad/la-semfy-presenta-un-nuevo-algoritmo-que-permitira-simplificar-el-abordaje-diario-en-atencion-primaria-de-los-pacientes-que-padecen-diabetes-tipo-2>
13. Grupo de Trabajo de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo. Documento de manejo práctico del paciente con DM2 en Atención Primaria. SEMERGEN. 2024.