

Factores de riesgo y signos de alarma de neuropatía periférica diabética: breve revisión bibliográfica

Risk factors and alarm signs of diabetic peripheral neuropathy: a brief literature review

FABIOLA PRADO 

Dirección de Educación en Diabetes, Instituto Diabetcentro, Guatemala, República de Guatemala

RESUMEN

Se resume la información sobre factores de riesgo y signos de alarma de la neuropatía periférica diabética (NPD) y sus complicaciones, que son el síndrome de pie diabético y las amputaciones de extremidad inferior. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos indexados según guías PRISMA. Los factores de riesgo más importantes para NPD son la hiperglucemia, la variabilidad glucémica y el tiempo en rango de glucemia. Se analiza el papel de las deficiencias de micronutrientes en el desarrollo de la neuropatía. Los factores de riesgo de las complicaciones tardías de la NPD incluyen la pérdida de sensibilidad protectora, el sangrado dentro de un callo, la deformidad y la enfermedad arterial periférica que causa isquemia crítica. Los signos de alarma pueden dividirse en los hallazgos tempranos o neuropáticos y hallazgos tardíos o signos de riesgo de ulceración y amputaciones. La historia natural de la NPD desemboca en el síndrome de pie diabético. Los signos de alarma de NPD pueden reconocerse en el examen físico mucho antes de que exista riesgo de úlceras o amputaciones.

Palabras clave: Neuropatía periférica. Diabetes *mellitus*. Prediabetes. Factores de riesgo. Signos de alarma.

ABSTRACT

We summarize the risk factors and alarm signs of diabetic peripheral neuropathy (DPN) and its complications (diabetic foot syndrome and lower limb amputations). We used the PRISMA guidelines for literature review. The most important risk factors of DPN are hyperglycemia, glycemic variability and glycemic time in range. We analyze the role of micronutrient deficiencies in the development of DPN. The risk factors for late DPN complications are loss of protective sensation, bleeding inside a callus, deformity and severe ischemia due to peripheral arterial disease. Alarm signs may be classified as early (or neuropathic) findings and late signs (which are risks of ulceration and amputation). The natural history of DPN ends in the diabetic foot syndrome. DPN alarm signs are evident in physical examination long before the risk of ulcers and amputations are detectable.

Keywords: Peripheral neuropathy. Diabetes mellitus. Prediabetes. Risk factors. Alarm signs.

Correspondencia:

Fabiola Prado

E-mail: fapraden@gmail.com

Fecha de recepción: 10-08-2024

Fecha de aceptación: 12-12-2024

DOI: 10.24875/RME.24000043

Disponible en internet: 25-06-2025

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2025;12:78-89

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La neuropatía periférica diabética (NPD) y sus complicaciones (que son el síndrome de pie diabético y sus recurrencias y las amputaciones de extremidad inferior) son diagnósticos frecuentes que tienen alto impacto en la morbilidad y mortalidad de las personas con diabetes¹. A pesar de esto, en todo el mundo la NPD queda sin diagnosticarse o se hace de forma tardía en un alto porcentaje de casos. El retraso en el diagnóstico contribuye a una selección inadecuada del tratamiento o a establecer intervenciones terapéuticas subóptimas, lo que favorece el desarrollo de las complicaciones tardías².

Evitar o reducir este retraso en el diagnóstico y tratamiento de la NPD es un tema crítico para los profesionales de la salud que atienden a personas con diabetes, sobre todo porque las etapas iniciales de la NPD se consideran reversibles con tratamiento oportuno.

Por ejemplo, la disfunción sudomotora, que es la lesión inicial de la NPD, mejora al optimizar el control glucémico y reducir la magnitud de las excursiones glucémicas a lo largo del día³. El dolor neuropático también es una ventana de oportunidad, ya que puede indicar daño inicial o reversible de los nervios sensitivos. Y la pérdida de sensibilidad protectora y el daño motor, que se consideran etapas tardías e irreversibles de la NPD, también son susceptibles de intervenciones enfocadas en la reducción de los riesgos de ulceración y amputaciones².

En conclusión, el reto para los clínicos es detectar la NPD y tomar las medidas terapéuticas más tempranas posibles para limitar la extensión del daño. Para apoyar a este fin, esta revisión de literatura presentará información sobre prevalencia, factores de riesgo y signos de alarma de NPD y sus complicaciones.

MÉTODO

Se siguieron las guías PRISMA para revisiones de literatura. Se seleccionaron artículos científicos en bases de datos especializadas, en su mayoría en inglés y de menos de cinco años de publicación, que contuvieran

las palabras clave: neuropatía periférica "y": prediabetes, diabetes; prevalencia; factores de riesgo; vitaminas del complejo B; metformina; signos de alarma.

Se incluyeron resultados de investigación, revisiones de literatura, consensos de expertos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se tomaron en cuenta los artículos clásicos que describen cuadros clínicos específicos. Se descartaron los estudios experimentales en animales y artículos de opinión. Se resumen los conceptos clave sobre prevalencia, factores de riesgo y signos de alarma.

RESULTADOS

Prevalencia de neuropatía periférica en prediabetes y diabetes

La figura 1 resume la relación entre la prediabetes y la diabetes con la neuropatía periférica (NP).

En EE.UU. se estima que la prevalencia de NP en la población general por arriba de los 40 años es del 13.5%, mientras que sube al 28.4% en personas con diabetes⁴.

Al diagnóstico de diabetes, el 20% de sujetos tiene NPD con estudios de conducción nerviosa alterados. La prevalencia de NP en personas con glucemia preprandial alterada e intolerancia a la glucosa es del 23.9 y 22% en diabetes tipo 2^{1,5,6}. También se presentan datos sobre la prevalencia y factores de riesgo de amputaciones de extremidad inferior en personas con úlceras de pie diabético⁷.

Prediabetes y diabetes como factores de riesgo de neuropatía periférica diabética

La diabetes *mellitus* incluye varios trastornos metabólicos que se caracterizan por hiperglucemia crónica, debida a alteración en la secreción y/o efectos de la insulina⁸.

La tabla 1 resume los criterios de diagnóstico y los datos de prevalencia de prediabetes y diabetes en la población adulta⁵.

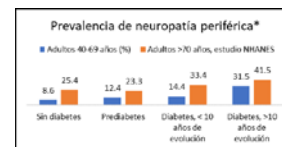
Prevalencia de prediabetes y diabetes

Prevalencia de diabetes en algunos países latinoamericanos	
<6%	Ecuador, Perú, Bolivia
8 - <9%	Panamá, Colombia, Brasil
≥9%	Guatemala, Nicaragua, Venezuela
≥12%	México

Prediabetes en el mundo:
El 6.2% de los adultos tienen glucosa preprandial alterada.
El 10.6% tienen intolerancia a la glucosa.
1 de cada 10 adultos en Latinoamérica vive con diabetes.
De ellos 1 de cada 3 desconoce el diagnóstico¹⁰

Prevalencia de NPD en prediabetes y diabetes

La prevalencia de neuropatía periférica con pérdida de la sensibilidad protectora es mayor en personas con prediabetes y diabetes, más de 10 años de evolución de la diabetes y en mayores de 70 años.¹³



El «pie diabético» es una complicación de la NPD



La NPD con pérdida de la sensibilidad protectora causa formación de callos y deformidad del pie, seguida de ulceración («pie diabético»), infección y amputaciones.

Las úlceras empeoran si hay isquemia. Tienen alta recurrencia y son factores de riesgo independientes de amputación y muerte en personas con diabetes.

La prevalencia de amputaciones secundarias a NPD es el 18%^{3,4}

Necesidad: detección temprana de NPD

La detección y manejo temprano de la NPD es fundamental para prevenir las úlceras de pie diabético y las amputaciones.

Si hay neuropatía periférica, busque prediabetes o diabetes.

Si hay prediabetes o diabetes, busque NPD con pérdida de sensibilidad protectora.

¡Examine los pies en cada visita y tome medidas preventivas!



Figura 1. Neuropatía periférica en prediabetes y diabetes: prevalencia y datos clave. NPD: neuropatía periférica diabética.

La prediabetes es un factor de riesgo modificable de progresión a diabetes y enfermedad cardiovascular. El diagnóstico de prediabetes es importante porque más de la mitad de los casos pueden revertir a normoglicemia en los primeros cinco años⁵. Sin embargo un 85% de los afectados ignora que la padece, lo que retrasa la intervención oportuna⁹.

La prediabetes es factor de riesgo independiente de disfunción neurológica y de NP, y la NP es más prevalente en personas con diagnóstico de prediabetes⁹.

En personas con síntomas neuropáticos que no tienen diabetes o etiología evidente, debe descartarse prediabetes, porque un 50% de las personas con NP

Tabla 1. Criterios de diagnóstico y prevalencia de prediabetes y diabetes tipo 2

	Criterio ⁸	Valores de glucemia (mg/dl) ⁸	Prevalencia en la población adulta, 2021 ⁵	Observaciones ⁵
Prediabetes	Glucemia preprandial alterada	100-125	6.20%	Hasta un 59% de los casos de prediabetes pueden regresar a normoglucemia en los primeros 5 años del diagnóstico
	Glucemia 2 h posprandial*: intolerancia a la glucosa	140-199	10.60%	
	HbA1c (%)	5.7-6.4		
DM2	Glucemia preprandial	> 126	Prevalencia < 6% en Ecuador, Perú y Bolivia; hasta 12% en México	Note que la meta glucémica es mantener un tiempo en rango lo más cercano posible a valores normales
	Glucemia 2 h posprandial*	> 200	América Latina: se estima que 1 de cada 11 adultos vive con diabetes	
	HbA1c	> 6.5	1:3 que la padecen desconocen el diagnóstico	

*Después de prueba de tolerancia oral a la glucosa, con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
DM2: diabetes mellitus 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada.
Adaptada de International Diabetes Federation, 2021⁵ y American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024⁶.

«idiopática» presenta intolerancia a la glucosa^{2,9}. En la población general mayor de 35 años debe realizarse tamizaje de prediabetes cada tres años, o a cualquier edad si existen otros factores de riesgo. El tamizaje de diabetes en personas con prediabetes es anual⁸.

El control glucémico óptimo previene o retrasa el desarrollo de NPD en diabetes tipo 1; en diabetes tipo 2 retrasa la progresión de NPD, sin prevenir su inicio ni revertir el daño neuronal ya instaurado².

Factores de riesgo de neuropatía periférica diabética en prediabetes y diabetes

La tabla 2 resume los factores de riesgo de NPD en prediabetes y diabetes, mientras que la tabla 3 resume los de riesgo de ulceración y los que reducen el riesgo de NPD. El principal factor de riesgo de la NP en personas con prediabetes y diabetes es la hiperglucemia^{1,6,7,9-13,16,17}.

La prevalencia de NP aumenta de forma significativa con la edad en adultos con diabetes. Otros factores de riesgo incluyen una duración de la diabetes de más de 10 años, sexo masculino y afrodescendientes⁴ (Tabla 4).

Factores de riesgo de disfunción sudomotora

La disfunción sudomotora está asociada al daño de fibras nerviosas cortas y puede ocurrir antes de que exista la polineuropatía clínica, tanto en sujetos sanos sin diabetes (15%), como en prediabetes (59.1%), diabetes tipo 2 (44.3%) y diabetes tipo 1 (18.8%) Las variables asociadas a disfunción sudomotora son la presencia de retinopatía, el sexo femenino, la alteración de la función renal¹⁸, una mayor duración de diabetes, hipertensión, hiperglucemia, dislipidemias y tabaquismo^{6,8}.

La importancia de detectar y prevenir la disfunción sudomotora radica en el paradigma actual sobre la NPD, que sugiere que el daño a fibras cortas, pequeñas y autonómicas es reversible, mientras que el daño a fibras nerviosas largas se considera irreversible².

Tiempo en rango, variabilidad glucémica y riesgo de neuropatía periférica diabética

Las nuevas tecnologías de monitoreo continuo de glucemia han mostrado que, además de mantener porcentajes de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) alrededor de un 7%, es necesario prestar atención a

Tabla 2. Factores de riesgo de NP en la población general, en prediabetes y diabetes, con y sin dolor

Riesgo de NP en personas SIN prediabetes y diabetes* ⁴	Factores de riesgo de NP en prediabetes ⁹	Factores de riesgo de NP dolorosa en personas con diabetes ^{10, 11}	Factores de riesgo de NP con pérdida de sensibilidad protectora en diabetes ¹³
Edad > 70 años	Glucemia preprandial alterada + intolerancia a la glucosa (juntas)	Edad < 60 años	Edad 40 a 69 años
Sexo masculino		Sexo femenino ¹⁰	Deficiencia grave de insulina
> IMC		Anorexia, pérdida de peso	HbA1c más alta
Enfermedad cardiovascular†		Prediabetes	Hipertensión arterial
Variantes genéticas de riesgo cardiovascular	Progresión a DM2	Dislipidemia ¹²	Hipertrigliceridemia
Nuevos bebedores de alcohol ¹²		> Gravedad de neuropatía	Retinopatía diabética
Historia de cáncer		Alcoholismo, tabaquismo	Albuminuria, nefropatía, terapia de sustitución renal
Nivel educativo menor que secundaria		¿Deficiencia de tiamina asociada a nefropatía? ¹⁴	Deficiencia de B12 (posible relación causal) ¹⁰
Personas afrodescendientes			Uso de metformina (> 18 meses o > 1.5 g/día) ¹⁵

*Neuropatía periférica: se diagnosticó por ausencia de sensibilidad en la prueba con monofilamento.

†Enfermedad cardiovascular: enfermedad coronaria, cerebrovascular, arterial periférica y aórtica.

NPD dolorosa aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, comparado con la NPD con pérdida de sensibilidad protectora. DM2: diabetes mellitus 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; NP: neuropatía periférica; NPD: neuropatía periférica diabética.

Adaptada de Tanenberg et al. 2008², Hicks et al. 2021⁴, Ziegler et al. 2023⁹, Elliot et al. 2024¹⁰, Feldman et al. 2019¹¹, Calcutt 2020¹², Amin et al. 2016¹³, Beltramo et al. 2021¹⁴ y Gao et al. 2023¹⁵.

Tabla 3. Factores de riesgo y factores protectores de presentar úlceras de pie diabético o amputaciones de extremidad inferior como complicaciones de NPD

Factores de riesgo de presentar úlceras de pie diabético (OR) ^{16*}	Factores de riesgo de amputaciones ⁷	Factores protectores de NP, úlceras o amputaciones ^{8,13}
NPD (9.8)	Pie de Charcot + ulceración	Control glucémico óptimo y temprano
Enfermedad vascular periférica (4.7)	Enfermedad coronaria, isquemia	> Porcentaje de tiempo en rango
Deficiencia de vitamina B12 (3.1)	Enfermedad renal, terapia de sustitución†	Manejo temprano de la NPD ¹³
Mal control glucémico (3.1)	> Edad	Descarga mecánica de callos, deformidades o úlceras
Articulación de Charcot (2.9)†	Osteomielitis	
Autocuidado inadecuado de los pies (2.7)	Peor control glucémico > Duración de úlceras	

*Entre paréntesis se mencionan los OR para cada factor de riesgo mencionado en esta columna.

†La enfermedad renal crónica se asocia a un mayor riesgo de muerte en pacientes que presentan úlceras de pie diabético¹.

NP: neuropatía periférica; NPD: neuropatía periférica diabética; OR: odds ratio.

Adaptada de Nkonge et al. 2023¹, Rodrigues et al. 2022⁷, American Diabetes Association Professional Practice Committee 2024⁸, Amin et al. 2016¹³ y Badedi et al. 2019¹⁶.

otros aspectos en el manejo glucémico. Entre ellos, el manejo de la variabilidad glucémica (término que se refiere a la magnitud de las excursiones glucémicas y toma en cuenta los valores extremos (hipoglucemia e hiperglucemia) a lo largo del día y la optimización

del tiempo en rango (TIR, *time in range*) (que representa el porcentaje del tiempo a lo largo del día en que los valores de glucemia se mantienen entre 70 y 180 mg/dl)³ son importantes para la prevención y manejo de las complicaciones de diabetes.

Tabla 4. Otros factores de riesgo de NPD

Riesgo de úlceras de pie diabético (OR) ¹⁶	Riesgo de amputaciones ⁷	Factores protectores de NP, úlceras o amputaciones ^{8,13}
NPD (9.8)	Pie de Charcot + úlceras	Control glucémico óptimo y temprano
Enfermedad vascular periférica (4.7)	Enfermedad coronaria, isquemia	> Porcentaje de tiempo en rango
Deficiencia de B12 (3.1)	Enfermedad renal, terapia de sustitución	Manejo temprano de la NPD ¹³
Mal control glucémico (3.1)	> edad	Descarga mecánica de callos, deformidades o úlceras
Articulación de Charcot (2.9)	Osteomielitis	
Autocuidado inadecuado de los pies (2.7)	Peor control glucémico	
Enfermedad renal crónica: > riesgo de muerte ¹ > duración de úlceras		

NP: neuropatía periférica; NPD: neuropatía periférica diabética; OR: odds ratio.
Adaptada de Nkonge et al. 2023¹, Rodrigues et al. 2022⁷, American Diabetes Association Professional Practice Committee 2024⁸, Amin et al. 2016¹³ y Badedi et al. 2019¹⁶.

El TIR guarda correlación positiva con la función de los nervios periféricos y correlación negativa con la disfunción sudomotora¹⁸. Un menor TIR se asocia a mayor riesgo de disfunción sudomotora (en especial nocturna) y a mayor riesgo de presentar dolor neuropático moderado a grave³.

El mínimo deseable para disminuir los síntomas y retrasar la progresión de la NPD es mantener un 70% de valores en rango, lo que significa 17 de 24 h diarias con valores > 70 mg/dl y < 140 mg/dl⁹. Esta meta se redujo del rango inicial de 70 a 180 mg/dl. La evidencia de la importancia del TIR se obtuvo al extrapolar los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹⁹, estudio que se realizó entre los años 1980-1990, antes de que existieran las tecnologías modernas de monitoreo continuo de glucosa.

Un mayor TIR se asocia con el desarrollo o progresión de retinopatía y microalbuminuria¹⁹ y con mayor prevalencia de NPD, en especial en pacientes con nefropatía diabética de moderada a grave¹⁸.

El TIR mantiene una asociación independiente con la prevalencia de cualquier grado de retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2²⁰ y con la prevalencia de disfunción sudomotora³.

La variabilidad glucémica parece ser un factor de riesgo independiente de NPD, que se correlaciona con la prevalencia de NPD dolorosa y con el grado de gravedad de la retinopatía. Este efecto es independiente del efecto del TIR²⁰.

Retinopatía y nefropatía diabéticas como factores de riesgo de neuropatía periférica diabética

Tanto la retinopatía como la nefropatía diabéticas se asocian a mayor gravedad de enfermedad microvascular y su progresión se asocia al riesgo de amputación. La NPD se inicia, acelera o se deteriora con más frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica²¹. Las amputaciones son más frecuentes en personas con diabetes y enfermedad renal^{1,7}.

La duración y gravedad de la retinopatía diabética son factores de riesgo importantes para la NPD, diagnosticada por estudios de conducción nerviosa. Además, a mayor prevalencia de NPD también aumenta la gravedad de la retinopatía²². Debido a esta estrecha relación entre las tres complicaciones microvasculares de la diabetes, el tamizaje y abordaje debe realizarse de manera conjunta.

Deficiencias de micronutrientes y vitaminas del complejo B

La diabetes se asocia a deficiencias de varios micronutrientes, como las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y las hidrosolubles como la C, B1, B3, B6, B7, B12 y con menor evidencia, B2 (riboflavina) y B5 (ácido pantoténico)²³. En casos de pie de Charcot hay que buscar y tratar las deficiencias de calcio y vitamina D²⁴.

Las vitaminas neurotropas B1, B6 y B12, en conjunto conocidas como complejo B, son vitaminas hidrosolubles esenciales, porque los humanos no las sintetizan, sino que deben consumirlas de fuentes naturales^{14,25}. Las concentraciones séricas de vitaminas B son menores en pacientes con diabetes que están en terapia de sustitución renal²⁶ o que tienen nefropatía diabética y albuminuria que en los controles^{25,27}, lo que podría deberse a mayores requerimientos²⁷ o a mayores pérdidas urinarias²⁸.

La tiamina (vitamina B1) es un cofactor esencial para varias enzimas de la glucólisis y el ciclo de Krebs. Su deficiencia se relaciona con el desarrollo de complicaciones microvasculares de diabetes. La nefropatía diabética tiene relación positiva y bilateral con el riesgo de deficiencia de tiamina²⁶.

La deficiencia de piridoxina (vitamina B6) es prevalente en NP de todas las causas y está presente en más del 50% de pacientes con NPD, lo que impide asignarle un papel causal²⁹. Las concentraciones séricas de B6 muestran una relación inversa con la glucemia y la HbA1c, relación directa con la velocidad de conducción nerviosa, y se asocian con disfunción endotelial e inflamación^{29,30}.

Los altos niveles de piridoxal fosfato (PLP, coenzima activa de la B6) se asocian de forma lineal con una menor mortalidad por todas las causas. En cambio, niveles elevados de 4-PA, o ácido piridóxico, un catabolito del metabolismo de la B6, es marcador de mortalidad en diabetes³⁰.

Los síntomas de deficiencias de vitaminas del complejo B y en especial de B12, son similares a los de la NPD, como alteración en los umbrales de vibración y propiocepción, pérdida de la sensibilidad cutánea, reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes, parestesias y alteración en la velocidad de conducción nerviosa²⁸. La deficiencia de B12 se ha asociado a la presencia de úlceras de pie diabético¹⁶.

Metformina y deficiencias de complejo B

La metformina afecta el estatus de las vitaminas B1, B6, B12 y otras vitaminas B, ácido fólico, magnesio y microbioma²⁸. Las vitaminas del complejo B comparten fuentes dietéticas y funciones como cofactores³¹.

La tabla 5 resume las condiciones asociadas a deficiencia de vitamina B12³².

Desde hace largo tiempo se conoce la asociación entre la deficiencia de B12 y el uso prolongado (> 18 meses) o en altas dosis (> 2 g/d) de metformina³³, por lo que los niveles de B12 se miden cada año en usuarios de metformina y se tratan o suplementan las deficiencias si es necesario^{8,32}.

Un 25 a 30% de los usuarios de metformina a largo plazo tienen concentraciones bajas-límitrofes de B12, entre 150 y 400 pmol/L, que se consideran deficiencia «relativa» en personas con diabetes³⁴.

Las dosis altas de metformina cuadruplican el riesgo de hospitalización por NPD³³. Las dosis altas por más de tres años se asocian a mayor gravedad del daño neuropático en los estudios electrofisiológicos³⁵, aun sin afectar los parámetros hematológicos¹⁵.

En 2024, en las guías norteamericanas de manejo de diabetes la metformina dejó de ser la primera opción terapéutica en diabetes tipo 2 y solo se indica por temas financieros. La elección para prediabetes es el manejo de estilos de vida⁸.

Sarcopenia y factores de riesgo de mortalidad por pie diabético

La sarcopenia es un factor de riesgo independiente y un factor pronóstico para mortalidad por todas las causas en personas con úlceras de pie diabético. Otros factores asociados a una mayor mortalidad por pie diabético incluyen la edad, los niveles de hemoglobina y de creatinina sérica, la nefropatía y la enfermedad arterial periférica³⁶. Aunque resulta imposible determinar si la sarcopenia es un factor causal o una consecuencia de la nefropatía o de NPD, estos hechos evidencian la importancia de mantener un buen estado nutricional en el manejo de las complicaciones neuropáticas de diabetes.

Riesgos de ulceración en personas con neuropatía periférica diabética

Los principales factores de riesgo para desarrollar úlceras de pie diabético son la presencia y gravedad de la

Tabla 5. Condiciones asociadas a deficiencia de vitamina B12

Evaluación del estatus de B12: marcadores	Realice un biomarcador de B12 circulante (B12 total u holotranscobalamina). Un biomarcador metabólico o funcional (ácido metilmalónico y/u homocisteína total). Y una hematología completa. Se miden si hay uno o más de los siguientes factores de riesgo:
Sospecha clínica de deficiencia de B12	Anemia macrocítica
NPD preexistente	Neuropatía periférica o autonómica
Edad	> 65 años
Condiciones nutricionales	Desnutrición, abuso de alcohol, dietas veganas o vegetarianas estrictas
Condiciones gastrointestinales	Gastritis atrófica, síndromes de sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad celiaca o enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, esprúe tropical
Parasitismo intestinal	Infestación por <i>Giardia lamblia</i> o <i>Diphilobothrium latum</i> . Pueden acompañarse de eosinofilia
Medicamentos	Uso de más de un año de medicamentos que alteran la secreción de ácido o el pH gástrico < 1 año: inhibidores de bomba de protones, agonistas H2, antiácidos, o uso de estos en combinación con metformina
	Duración del tratamiento con metformina > 5 años o dosis > 1,500 mg/d por más de 6 meses
	Resinas de sales biliares: colestiramina. Colchicina. Antibióticos: neomicina. Ácido paraaminosalicílico
Enfermedades del páncreas exocrino o pancreatectomía	Causan insuficiencia de enzimas pancreáticas, lo que reduce la degradación proteolítica de haptocorrina. Al no disociarse de la B12 no se forma el complejo con el factor intrínseco
Anestesia o uso recreacional de óxido nítrico	Causa oxidación irreversible e inactivación de la forma coenzima de la B12 o metilcobalamina, en su sitio activo, por lo que se elevan los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico
Trastornos heredados	Afectan a la asimilación, transporte, procesamiento intracelular y metabolismo de la B12

Las pruebas se colocaron en orden, de las que captan el daño más temprano a las que captan el daño más tardío.

NPD, la pérdida de la sensibilidad protectora (PSP), la gravedad de la nefropatía diabética³⁶, la enfermedad arterial periférica (que puede estar presente en un 50% de personas con diabetes) y la presencia de factores precipitantes, como la deformidad en un pie insensible²⁴. La incidencia de presiones plantares aumentadas y el riesgo de presentar úlceras plantares son más altos en personas con NPD que en los controles³⁷.

Un dato curioso es que, a pesar del avance simétrico de la neuropatía y de las alteraciones biomecánicas en la marcha, las úlceras y las amputaciones se presentan con mayor frecuencia en una sola extremidad³⁸. Esto podría distraer al clínico y hacerle pensar que una úlcera es un evento aislado, en vez de constituir parte de un síndrome: un 48% de las úlceras recurre en la extremidad contralateral, sin importar la localización de la lesión inicial³⁹. Por esta razón, la evaluación y las medidas de uso de ortesis y calzado también deben ser bilaterales.

Signos de alarma de neuropatía periférica diabética

Las listas clásicas de signos de alarma se refieren a los riesgos de ulceración o amputación. Los hallazgos tempranos tienden a pasar desapercibidos al ojo clínico, lo que podría deberse a déficits en la capacitación del personal de salud para llevar a cabo la evaluación clínica de los pies, o por desconocer la historia natural de la enfermedad².

Con el fin de facilitar una visión más global sobre este tema, en la tabla 6 se incluyeron los signos de alarma o de riesgo de presentar NPD (disfunción sudomotora y autonómica, alteraciones de sensibilidad o dolor y cambios por daños motores), signos de riesgo de pie diabético y/o amputación de extremidad inferior y algunas de las medidas de manejo o referencia^{13,40-45}.

Un ejemplo sobre hallazgos clínicos que a primera vista parecen inofensivos son los helomas o callos.

Tabla 6. Signos de alarma de neuropatía periférica diabética y decisión de manejo

Signos	Características ⁴⁰	Manejo
Autonómicos	Enfermedad vascular periférica/pequeños vasos. Pérdida de sudoración (anhidrosis) o vello cutáneo. Piel reseca, grietas o fisuras. Temperatura local elevada. Dilatación venosa	Control glucémico, manejo de dolor, medidas generales. Fisioterapia. Descarga mecánica de la extremidad lesionada*
Sensoriales	Dolor, parestesias, disestesias. Pérdida de percepción de vibración (signo temprano). Pérdida de sensibilidad protectora (signo tardío). Pérdida de reflejo aquileo y rotuliano ¹³	
Motores	Atrofia muscular. Deformidad de pies. Arco plantar plano ⁴⁶ o cavo (<i>intrinsic minus</i>) ⁴¹	
Desalineación o hiperapoyo	Hiperqueratosis. Callos o helomas, deformidad en el calzado o calzado inadecuado, inestabilidad en la marcha. Presiones elevadas en plantografía o desalineación en radiografía	
Pie de Charcot	Edema y aumento de temperatura local (unilateral o bilateral), que puede confundirse con celulitis. Ausencia de fiebre o síntomas sistémicos. Puede haber dolor del mediopié, aunque la gravedad del cuadro clínico no coincide con el bajo nivel de dolor. Paciente continúa la marcha a pesar de la gravedad de la lesión. Aumento de señales de inflamación ósea en centellografía, sin lesión abierta (diagnóstico diferencial de osteomielitis). Deformidad «en mecedora» ⁴²	Todas las demás medidas terapéuticas y referencia al 3.º nivel de atención
Pie diabético, riesgo de amputaciones	Úlceras que no cicatrizan, > 2 cm diámetro o profundidad > 3 mm. Sangrado dentro de un callo. Fracturas patológicas. Deformidad en el pie. Amputaciones previas. Infección, isquemia. Baja visión, mayor edad, enfermedad renal crónica, > duración de diabetes, hiperglucemia crónica y grave ¹³	
Enfermedad arterial periférica	Claudicación intermitente: dolor en los gemelos durante la marcha, desaparece al detenerse ⁴³ Isquemia que pone en peligro la extremidad: cianosis, palidez, atrofia del tejido subcutáneo plantar; ausencia de pulsos periféricos. Rubor de la extremidad al estar levantada y palidez al bajarla. Dolor en reposo. Úlceras o ampollas «en botón» (en la punta de los dedos). Necrosis, gangrena. Onicodistrofia (crecimiento anormal de las uñas) ⁴⁴	Referencia a 3.º nivel de atención†
Infección‡	Edema, eritema, secreción purulenta, fascitis, compromiso tendinoso, osteomielitis, artritis séptica, abscesos, presencia de trayecto linfagítico, necrosis o gangrena. Exposición de hueso o cápsulas articulares. Lesión crepitante (sospecha de gangrena gaseosa) ⁴⁵	Referencia a 3.º nivel de atención, urgente
Compromiso sistémico	Deshidratación. Hipotensión, hiperglucemia, taquicardia, fiebre. Leucocitosis. Elevación de proteína C reactiva. Acidosis. Compromiso hemodinámico	

*La descarga mecánica realizada por un profesional capacitado consiste en la adecuación del calzado y el uso de ortesis para distribuir las cargas de roce y peso sobre la extremidad. Evite prescribir ejercicios que requieran apoyo del pie lesionado (caminata, carrera); tampoco prescriba ejercicios en agua si hay lesión abierta.

†En la claudicación intermitente de leve a moderada la fisioterapia alivia los síntomas y favorece la circulación colateral⁴³. La indicación de referencia al 3.º nivel de atención es urgente, no de emergencia. En cambio, la isquemia crítica que amenaza la extremidad es indicación de referencia inmediata al 3.º nivel de atención y contraindica la prescripción de ejercicio físico⁹ y la desbridación de úlceras antes de restablecer el flujo sanguíneo⁴⁰.

‡En toda lesión abierta o úlcera busque infección. No cultivar si no hay signos clínicos de infección. Si no hay infección, no administrar antibióticos sistémicos. Isquemia más infección son indicación de ingreso hospitalario.

Adaptada de Ziegler et al. 2023⁹, Amin et al. 2016¹³, Ministerio de Salud de Argentina 2021⁴⁰, Bernstein et al. 2003⁴¹, Ferreira et al. 2020⁴², Treat-Jacobson et al. 2019⁴³, Beckman et al. 2021⁴⁴, Akkus et al. 2022⁴⁵ y Sacco et al. 2009⁴⁶.

La historia natural de formación de callos se inicia en la pérdida de la función sudomotora. Al disminuir la sudoración, la piel se reseca, lo que aumenta el roce del pie con el calzado. Este aumento de las fuerzas de roce y carga de peso sobre el pie marca el inicio de las alteraciones en la biomecánica de la marcha. Junto con la PSP y la atrofia muscular, se establece un círculo vicioso de microtrauma repetido sobre la extremidad⁴⁵.

Los callos se forman en las áreas de aumento de presión plantar, como las cabezas de los metatarsianos o las articulaciones que sufren roce con el calzado. El sangrado dentro de un callo en una persona con PSP es una forma común de inicio de una úlcera de pie diabético⁴⁷. Además, la úlcera neuropática clásica siempre está rodeada de un callo⁴⁵.

En otras palabras, un callo es un signo de alarma serio para el desarrollo de pie diabético y el sangrado dentro de un callo es un signo de alarma de riesgo inminente de ulceración. Por esta razón, al detectarlos además de eliminarlos deben atenderse las causas que los originaron. De otra manera, siempre presentarán recurrencias.

Signos de alarma de pie neuropático o *intrinsic minus*

El término «pie diabético» se define como un pie con una úlcera o lesión abierta de origen neuropático. El término «pie neuropático» podría emplearse para agrupar los hallazgos que preceden a la ulceración. Debido a que el cuadro clínico implica una progresión en los hallazgos, puede esperarse que no todos estos aspectos estén presentes en todos los casos. Hallazgos iniciales incluyen la resequedad de la piel y formación de callosidades, aun sin síntomas sensoriales. La atrofia muscular se debe a la afección de los nervios motores, que inervan los músculos intrínsecos del pie, llamados lumbricales. Por esta razón, el cuadro se conoce como *intrinsic minus*⁴¹ y sus características son:

- Dedos en martillo. La denervación de los músculos lumbricales causa flexión de las articulaciones interfalángicas y extensión de las metacarpofalángicas.

- Prominencia de las cabezas metatarsianas en la planta del pie. Las prominencias óseas son visibles y palpables en la base de cada dedo. Primero se afectan los dedos 1 y 5, luego todos los demás.
- Atrofia de los músculos lumbricales. Se presentan surcos visibles entre los metatarsianos en el dorso del pie.
- Rotación hacia arriba del antepié.
- Migración distal de la grasa plantar metatarsiana. El colchón graso plantar ya no puede pinzarse sobre las cabezas de los metatarsianos, sino que se mueve en sentido distal.
- Extensión o flexión débil del *hallux* (primer artejo o dedo gordo del pie).
- Deformidad del primer dedo, que se coloca más alto que los demás dedos por alteración del tendón flexor.
- Arco plantar pronunciado, que puede atribuirse a rigidez de la fascia plantar⁴¹.

Pie plano como signo de alarma de neuropatía periférica diabética

A pesar de que la descripción original de los cambios neuropáticos en el pie (*intrinsic minus*) incluye el arco plantar pronunciado⁴¹, o *pes cavus*, el arco plantar pronunciado parece ser menos frecuente que el pie plano en las personas con diabetes que en los controles^{46,48,49}. En la práctica clínica de la autora el pie cavo se presenta en un 3% de las personas con diabetes atendidas. Este dato, unido a los reportes brasileños que corroboran la baja prevalencia de pie cavo en la región, levanta la posibilidad de que existan diferencias raciales en la patología del arco plantar, aunque el resto de la secuencia de los cambios en los pies parece ser similar en las series revisadas.

Otros signos de alarma

Otros signos de alarma de NPD incluyen atrofia, rigidez articular, juanetes (*hallux valgus*), cambios ungueales, fisuras y resequedad de la piel, y dermopatía (manchas de la piel en las espinillas)⁴⁹.

Cuadros que es importante detectar lo más temprano posible incluyen el pie de Charcot, que se caracteriza por deformidad asociada a PSP⁴², y la enfermedad arterial periférica, que causa isquemia crítica¹.

RESUMEN Y DISCUSIÓN

En resumen, las complicaciones neuropáticas tardías de la diabetes, que son las úlceras de pie diabético y las amputaciones de extremidad inferior, se inician con la NPD. Guardan estrecha relación con el estado nutricional y metabólico del paciente y en especial con la hiperglucemia.

El clínico necesita reconocer los factores de riesgo, historia natural y signos de alarma de la NPD y examinar los pies de sus pacientes con frecuencia, para abordar las causas y hallazgos tratables de forma oportuna.

Situaciones de peligro de errores diagnósticos incluyen: subdiagnosticar NP cuando hay hiperglucemia; ignorar el diagnóstico de prediabetes en casos de NPD dolorosa; desestimar el estado nutricional y las deficiencias de micronutrientes como aspectos tratables de, o como factores que influyen en el curso de, la NPD; distraerse del diagnóstico de NPD con PSP por la ausencia de dolor o de síntomas neuropáticos, u obviar la importancia de hallazgos como el pie plano, los callos o la atrofia interdigital como signos de alarma de NPD.

En conclusión, es necesario mantener un alto índice de sospecha para el diagnóstico de NPD, y recordar que el síndrome de pie diabético, el pie de Charcot y las amputaciones son complicaciones tardías de la NPD con PSP (y no eventos aislados), que son más frecuentes en personas con retinopatía⁴⁴ y nefropatía²¹ diabéticas, por lo que estas complicaciones deben buscarse y tratarse en conjunto.

Reconocer los factores de riesgo y los signos de alarma que indican progresión de NPD y los riesgos de úlceras y amputaciones es una parte clave en la atención de personas con diabetes. El fin último es detectar estos aspectos de forma temprana para poder intervenir lo más pronto posible. A pesar de que las posibles intervenciones parecen sencillas, los resultados en el retraso de la progresión de las complicaciones de la NPD están bien documentados y son significativos.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara que es consultora de Procter & Gamble.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. Screening for diabetic peripheral neuropathy in resource-limited settings. *Diabetol Metab Syndr*. 2023; 15(1):55.
2. Tanenberg RJ, Donofrio P. Neuropathic problems of the lower limbs in diabetic patients. En: Pfeifer MA, Bowker J, editores. *Levin and O'Neal's The Diabetic foot*. 7th ed. Elsevier; 2008. pp. 33-74.
3. Guo QY, Lu B, Guo ZH, Feng ZQ, Yuan YY, Yin XG, et al. Continuous glucose monitoring defined time-in-range is associated with sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2020;11(11):489-500.
4. Hicks CW, Wang D, Windham BG, Matsuhita K, Selvin E. Prevalence of peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity in middle-aged and older adults in two US cohorts. *Sci Rep*. 2021;11:19159.
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation; 2021.
6. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):86.
7. Rodrigues BT, Vangaveti VN, Urkude F, Biros E, Malabu UH. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(2):102397.

8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
9. Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(8):e3693.
10. Elliot J, Sloan G, Stevens L, Selvarajah D, Cruccu G, Gandhi R, et al. Female sex is a risk factor for painful diabetic peripheral neuropathy: the EURODIAB prospective diabetes complications study. *Diabetologia*. 2024;67(1):190-8.
11. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne D, Wright D, Bennett D, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41.
12. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con) fusion of pathogenic mechanisms? *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S65-S86.
13. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7(7):153-64.
14. Beltramo E, Mazzeo A, Porta M. Thiamine and diabetes: back to the future? *Acta Diabetologica*. 2021;58(11):1433-9.
15. Gao L, Ran X, Liu X, Shen X, Chen S, Liu F, et al. The effects of daily dose and treatment duration of metformin on the prevalence of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter cross-sectional study. *J Diabetes*. 2023;15(9):765-76.
16. Badedi M, Darraj H, Hummadi A, Solan Y, Zakri I, Khawaji A, et al. Vitamin B12 deficiency and foot ulcers in type 2 diabetes mellitus: A case - control study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;6:12:2589-96.
17. Stein J, Geisel J, Obeid R. Association between neuropathy and B- vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(6):2054-64.
18. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diab Res Care*. 2020;8:e000991.
19. Beck R, Bergenstal R, Riddleworth T, Kollman C, Li Z, Brown A, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
20. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2370-6.
21. Yang Z, Lou X, Zhang J, Nie R, Liu J, Tu P, et al. Association between early markers of renal injury and type 2 diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:4391-7.
22. Joshi D, Khan M, Singh A. A clinical study of the association and risk factors for lower limb neuropathy in patients with diabetic retinopathy. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(4):1891-5.
23. Raghuvanshi DS, Chakole S, Kumar M. Relationship between vitamins and diabetes. *Cureus*. 2023;15(3):e36815.
24. The International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. International Working Group on the Diabetic Foot; 2023.
25. Khobrani M, Kandasamy G, Vasudevan R, Alhossan A, Puvvada RC, Devanandan P, et al. Impact of vitamin B6 deficiency on the severity of diabetic peripheral neuropathy - A cross sectional study. *Saudi Pharm J*. 2023;31(5):655-8.
26. Wu H, McDonnell T, Chinnadurai R. Physiological association between vitamin B deficiency and diabetic kidney disease. *Biomedicines*. 2023;11(4):1153.
27. Ziegler D, Reiners K, Strom A, Obeid R. Association between diabetes and thiamine status- A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2023;144:155565.
28. Wakeman M, Archer DT. Metformin and micronutrient status in type 2 diabetes: Does polypharmacy involving acid-suppressing medications affect vitamin B12 levels? *Diab Metab Syn Obes*. 2020;13:2093-108.
29. Muhamad R, Akrivaki A, Papagiannopoulou G, Zavridis P, Zis P. The role of vitamin B6 in Peripheral neuropathy: a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(13):2823.
30. Zhang D, Li Y, Lang X, Zhang Y. Associations of serum vitamin B6 status and catabolism with all-cause mortality in patients with T2DM. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):2822-32.
31. Calderón-Ospina C, Palacios-Sánchez L, Nava-Mesa M, Huertas-Quintero J. Vitaminas B neurotrópicas y neuropatía periférica: estado del arte y acuerdo de expertos. *Acta Neurol Colomb*. 2023;39(4):e10.
32. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916-31.
33. Yang R, Yu H, Wu J, Chen H, Wang M, Wang S, et al. Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China. *Front Endocrinol*. 2023;14:1082720.
34. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: A 1 year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021;13(2):395.
35. Hashem MM, Esmael A, Nassar AK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021;11(1):1940.
36. Yang Q, Ni X, Zhang Y, Zhu B, Zeng Q, Yang C, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for all-cause mortality rate in patients with diabetic foot ulcers. *Front Nutr*. 2023;10:1097008.
37. Boulton AJM. End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(4):S18-S22.
38. Vahwere B, Ssebuufu R, Namatovu A, Kyamanywa P, Ntulume I, Mugwano I, et al. Factors associated with severity and anatomical distribution of diabetic foot ulcer in Uganda: a multicenter cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2023;23(463).
39. Petersen B, Rothenberg G, Lakhani P, Zhou M, Linders D, Bloom J, et al. Ulcer metastasis? Anatomical locations of recurrence for patients in diabetic foot remission. *J Foot Ankle Res*. 2020;13:1.
40. Ministerio de Salud de Argentina. Dirección nacional de abordaje integral de enfermedades no transmisibles. Pautas para la prevención y el abordaje del pie diabético. Argentina: Ministerio de Salud; 2021.
41. Bernstein RK. Physical signs of the intrinsic minus foot. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1945-6.
42. Ferreira RC. Diabetic Foot. Part 2: Charcot neuroarthropathy. *Rev Bras Ortop*. 2020;55(4):397-403.
43. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, Campia U, Collins TC, Criqui MH, et al. Optimal exercise programs for patients with peripheral artery disease. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(4):e10-e33.
44. Beckman JA, Schneider PA, Cote MS. Advances in revascularization for peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1885-912.
45. Akkus G, Sert M. Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continuous non-stop in spite of new medical treatment modalities. *World J Diab*. 2022;13(12):1106-21.
46. Sacco I, Noguera G, Bacarin T, Casarotto R, Tozi F. Medial longitudinal arch change in diabetic peripheral neuropathy. *Acta Ortop Bras*. 2009;17(1):13-6.
47. Ruder K. Diabetic foot infections and amputations are all too common-Here's what could move the needle. *JAMA*. 2024;331(12):998-1000.
48. Adebabay A, Worede A, Sume B, Mihiret G, Shimelash R, Goshu B. Prevalence and associated factors of foot deformity among adult diabetic patients on follow-up at Debre Markos comprehensive specialized hospital, Northwest Ethiopia, 2022, cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):265.
49. Mansour A, Dahyak S. Are foot abnormalities more common in adults with diabetes? A cross sectional study in Basrah, Iraq. *Perm J*. 2008;12(4):25-30.