

Mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía diabética y su evaluación clínica con el cuestionario DN4 y el monofilamento de Semmes Weinstein: revisión narrativa

Pathophysiology and clinical assessment of diabetic neuropathy: DN4 questionnaire and Semmes-Weinstein monofilament test – narrative review

Judit Esperanza Fernandez-Guachalla ¹

Claudia Ely Mayta-Falcon ²

RESUMEN

La Diabetes Mellitus constituye un problema de salud mundial cuya prevalencia en Latinoamérica alcanza entre el 30 y 40 %, llegando incluso al 50 % en algunos reportes, con mayor afectación en adultos mayores de 50 años y predominio femenino. En Bolivia, alrededor de 194 000 personas viven con esta enfermedad y se proyecta que en 2050 sean más de 400 000 casos; estudios locales destacan la neuropatía como complicación más frecuente (81,82 %), seguida de retinopatía, con riesgo elevado de amputación en casos de pie diabético. La neuropatía diabética representa el 75 % de todas las neuropatías, con una frecuencia superior al 30 % en grandes cohortes y hasta un 50 % de pacientes con formas subclínicas. Su fisiopatología incluye hiperglicemia crónica, dislipidemia, estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial, alteraciones en el calcio y daño de células de Schwann, factores que condicionan déficit motor, sensorial y neurodegeneración progresiva. Se han explorado medidas preventivas como antioxidantes, cambios en dieta, ejercicio y neuroestimulación, aunque su aplicación clínica aún requiere mayor validación; no obstante, el estilo de vida saludable y la actividad física (≥ 150 minutos semanales) muestran eficacia en retrasar complicaciones. Para el diagnóstico temprano destacan métodos no invasivos como el cuestionario DN4, con sensibilidad entre 75–95 % y especificidad de 78–97 %, y el monofilamento de Semmes-Weinstein, con menor sensibilidad (28–57 %) pero útil para detectar pérdida de sensibilidad en miembros inferiores. En conclusión, la neuropatía diabética constituye una complicación frecuente y devastadora de la Diabetes Mellitus, cuyo impacto epidemiológico continuará en ascenso a nivel global —con una proyección de 783 millones de casos en 2045 y 1,31 billones en 2050—, por lo que la detección precoz y las intervenciones preventivas son fundamentales para reducir su carga clínica y social.

Palabras clave: Neuropatía diabética, Diabetes Mellitus, Monofilamento de Semmes-Weinstein, Cuestionario DN4, Evaluación clínica, Dolor neuropático, Diagnóstico.

¹ Estudiante de Medicina quinto año. Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica. Universidad Mayor de San Andrés. La Paz Bolivia. <https://orcid.org/0009-0001-1359-9302>

² Médico Especialista en Endocrinología. Hospital del Norte El Alto Bolivia. <https://orcid.org/0009-0005-8482-6030>

Correspondencia a: fernandezjudy2024@gmail.com

Recibido: 31 de octubre de 2025

Aceptado: 17 de Agosto de 2026



ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a major global health problem, with prevalence in Latin America ranging between 30–40% and reaching up to 50% in some reports, affecting mostly adults over 50 years of age and predominantly women. In Bolivia, approximately 194,000 people currently live with diabetes, and projections estimate more than 400,000 cases by 2050; local studies highlight neuropathy as the most frequent complication (81.82%), followed by retinopathy, with a high risk of lower limb amputations due to diabetic foot. Diabetic neuropathy accounts for 75% of all neuropathies, with a prevalence exceeding 30% in large cohorts and up to 50% of patients presenting subclinical forms. Its pathophysiology involves chronic hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, calcium imbalance, and Schwann cell injury, leading to progressive motor and sensory deficits as well as neurodegeneration. Preventive strategies such as antioxidant therapy, dietary modification, physical exercise, and neurostimulation have shown promising results in preclinical models, but clinical application requires further validation; however, lifestyle interventions and regular physical activity (≥ 150 minutes per week) have proven effective in delaying complications. For early diagnosis, non-invasive tools such as the DN4 questionnaire, with sensitivity ranging from 75–95% and specificity of 78–97%, and the Semmes-Weinstein monofilament, with lower sensitivity (28–57%) but useful for detecting sensory loss in lower limbs, are recommended. In conclusion, diabetic neuropathy is a common and devastating complication of diabetes, and its epidemiological burden will continue to rise globally—with projections of 783 million cases by 2045 and 1.31 billion by 2050—making early detection and preventive interventions essential to reduce its clinical and social impact.

Keywords: *Diabetic neuropathy, Diabetes Mellitus, Semmes-Weinstein monofilament, DN4 questionnaire, Clinical assessment, Neuropathic pain, Diagnosis.*

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus, un problema de salud mundial (1), en Latinoamérica, su prevalencia aproximada es de 30-40 % de la población total (2) y en algunos casos la literatura revisada reporta el 50 % (3), con un rango de edad de 20-79 años de edad, en países como Brasil, Perú, Panamá y Bolivia, se describe mayor prevalencia en población adulta de más de 50 años (4), a predominio del género femenino (5). Los países mencionados cuentan

con estudios de los últimos 5 años sobre su evolución.

En Bolivia, alrededor de 194 000 personas tienen Diabetes Mellitus y para el 2050 serán aproximadamente 405 900 casos en total (6).

En la ciudad de Cochabamba se hizo un estudio de las complicaciones en pacientes diabéticos, donde destaca la neuropatía con 81,82 % junto con la retinopatía, de ellos un 18,18 %

desarrollaron estas complicaciones en el lapso de 4-5 años (7).

Mencionando la situación estadística en Bolivia, debemos considerar que las complicaciones más frecuentes y a su vez fatales son la neuropatía diabética y las amputaciones (8). Siendo el pie diabético la complicación más frecuente en extremidades inferiores, causando el 2 % de la carga mundial de enfermedades (9).

Para ambos desenlaces, estudios consultados sugieren exámenes regulares de ojos y pies, caso contrario, si no es detectado puede provocar ceguera y la amputación del miembro afectado (10).

En algunos casos, la posibilidad de que evolucione a neuropatía diabética es mayor si hay la coexistencia de Diabetes junto a hipertensión arterial, al consumo de tabaco o el síndrome metabólico (11).

Adicionalmente, se destaca que, a esta patología acompañan complicaciones producidas por el cambio climático como la deshidratación y enfermedades cardiovasculares (12).

En este sentido, hay tendencia a la variación de los valores de sodio séricos, por ende, se encontrará alterada la conducción nerviosa y sensibilidad (13).

En consideración a todos estos aspectos, es que el objetivo de la presente revisión narrativa es describir los aspectos recientes fisiopatológicos y pruebas de tamizaje prácticos y válidos de neuropatía diabética.

II. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica disponible sobre neuropatía diabética, acerca de sus mecanismos fisiopatológicos actuales y dos pruebas no invasivas para diagnóstico precoz, se incluyó el efecto del cambio climático y la deshidratación en el paciente diabético. Se hizo énfasis en la Diabetes y la Neuropatía diabética en Latinoamérica y en Bolivia. La búsqueda se efectuó en las bases de datos PubMed, UpToDate, Revista Salud Pública en Acción, Google Scholar, Asociación Americana de Diabetes, Revistas de Endocrinología y Elsevier, considerando publicaciones en inglés, castellano y portugués.

Los términos de búsqueda utilizados fueron, “pathophysiology of diabetes” “pathophysiology of diabetic neuropathy” “prevalence of amputations due to diabetic neuropathy” “DN4 questionnaire for diabetic neuropathy” “Monofilamento de Semmes Weinstein and diabetic neuropathy”, “neuropatía diabética en Bolivia” “pie diabético en Bolivia”.

Se incluyeron artículos originales, meta análisis, revisiones sistemáticas y guías internacionales que abordaran los mecanismos fisiopatológicos actuales de la neuropatía diabética, la especificidad y sensibilidad del cuestionario DN4 y el Monofilamento de Semmes Weinstein.

Se excluyeron trabajos anteriores al 2023 o que consideraban en su estudio población menor a 20 años de edad y estudios que no tenían el acceso completo al artículo.

III. IMPORTANCIA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es una de las muchas complicaciones de la Diabetes Mellitus 1, 2 y prediabetes (14), por si sola representa el 75 % del total de las neuropatías existentes (15) y abarca alrededor de más del 30 % de frecuencia en un estudio de 50 000 pacientes (16). Mientras que en otro estudio, se observó que de 225 pacientes, 100 habían desarrollado neuropatía diabética en un lapso menor de 5 años (8) y la probabilidad que sufran una amputación era de 31,9 % (17).

También, es probable que alrededor del 50 % de pacientes tengan síntomas subclínicos (18), pero que de la misma forman terminen desarrollando neuropatía diabética.

IV. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Existiendo la posibilidad de que un paciente con Diabetes Mellitus tanto 1 como 2 desarrolle neuropatía diabética, es importante conocer los mecanismos fisiopatológicos actuales responsables de la evolución a úlceras de pie y amputaciones inferiores.

Dentro de los mecanismos recientemente descritos se encuentran además de la hiperglicemia, dislipidemia y estrés oxidativo, el efecto de las altas concentraciones de capsaicina, activación del inflamósoma NLRP3 y disfunción mitocondrial (14, 19).

De las mencionadas, se ha informado que el factor fisiopatológico clave es la disfunción mitocondrial, que se manifiesta clínicamente con los cambios neurodegenerativos como déficit motor y sensorial (4). Este es responsable de la autofagia celular y también fallo en las funciones de las células madre (20).

Con una hiperglicemia constante, se activa negativamente NRF2 (Factor 2 relacionado con el Factor Nuclear Eritroide 2(NFE2)), que en condiciones normales regula la neuro inflamación. En la forma aguda intensifica la actividad de NRF2 y de forma crónica la disminuye, todo esto induce a cambios microvasculares por baja funcionalidad del NRF2 y a futuro resulta en neuropatía (21), lo que también resulta en cambios en la conducción nerviosa (22).

Otro aspecto importante a tomar en cuenta es el rol del calcio, al existir estrés oxidativo, hay alteración en la homeostasis del calcio, sobrecarga de él y causa un estado de hiperexcitabilidad, disfunción neuronal y apoptosis, al mismo tiempo, el estrés oxidativo y nitrosativo provoca disfunción del uniportador de calcio mitocondrial, exacerbando más los niveles elevados de calcio y contribuye a la lesión neuronal (15).

De por si la Diabetes condiciona al paciente en un estado pro inflamatorio, considerando que exista obesidad o sobrepeso, hay un desequilibrio entre los procesos inflamatorios con una producción excesiva de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, TNFa, IL1B e IL-6 (23). Estos agentes inflamatorios empeoran el daño de las células de Schwan, que

a su vez, la hiperglucemia es la que promueve la patogénesis de la neuropatía diabética y responsable de la muerte de las estas células (24). Así comprometiendo el soporte axonal y causando desmielinización. Adicionalmente la IL-6 tiene efecto oxidativo en el ambiente microvascular (15).

V. MECANISMOS PREVENTIVOS Y SU EFICACIA

Literatura revisada, ha demostrado que la intervención con antioxidantes, el retiro de alimentos oxidantes, cambios en la dieta, ejercicio, terapia genética y técnicas de neuroestimulación en modelos preclínicos con ratones y conejos, ha demostrado significativamente avances. Para validar dichas intervenciones, se requiere aun adaptaciones debido a la diferencia de especies y otros factores entre los sujetos de prueba y pacientes diabéticos (25).

Se ha evaluado la efectividad de estas medidas y cambios en el estilo de vida de pacientes diabéticos en países como México, Ecuador, Perú y Bolivia desde el año 2018 al 2023, estas estrategias incluyen no fumar, tratamiento farmacológico, ejercicio, revisión médica constante y ejercicio físico (26). En adultos la Asociación americana de Diabetes recomienda alrededor de más de 150 minutos de actividad física aeróbica de moderada a vigorosa (27).

VI. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS PARA LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Como médicos en formación y personal de salud es favorable conocer también métodos de

diagnóstico que nos anticipen a úlceras y amputaciones de miembros en pacientes con Diabetes Mellitus 1 y 2.

Cuestionario DN4, con una valoración de 10 ítems, de los cuales 7 se relacionan con la descripción sensorial y los otros 3 identifican la presencia de dolor o signos del mismo (28).

El punto de corte para decir si el dolor del paciente es de carácter neuropático es de 4 (29) o más de 4 puntos (30).

La versión Danesa, en un estudio, reporta una sensibilidad de 82-95 % y su especificidad para dolor neuropático es de 78 a 97 % (31). Por otro lado otro estudio, reporta sensibilidad de 75 % y especificidad de 95,3 % (32).

Esta herramienta, en un estudio reportó haber identificado al 44,4 % de una población de 225 pacientes de múltiples centros de estudio de Diabetes (8).

En un estudio, por parte de Academia Europea de Neurología y la Federación Europea del Dolor, han revelado fuertes recomendaciones junto a otros cuestionarios como LANNS en casos de posible Neuropatía diabética (33).

El Cuestionario DN4 predomina por su sensibilidad y por ser más práctico en la atención primaria en salud para detectar Neuropatía Diabética, además, en un tiempo menor de 5 minutos podemos encontrar hallazgos en pacientes con sospecha de neuropatía diabética. Ha sido traducido a 20 idiomas, lo cual otorga consistencia internacional (34). Comparando con estudios más específicos, pacientes con un DN4 mayor

a 4 han mostrado alteraciones nerviosas periféricas típicas de NPD, lo cual concuerda con ser una herramienta que brinda resultados reales y no solamente subjetivos (33).

Otra alternativa es el monofilamento de Semmes y Weinstein, que permite detectar la sensibilidad frente al estímulo del mismo y ayuda a valorar en miembro inferior a los nervios peroneo, tibial y sural (35). En la evaluación, al repetirlo 3 veces y si el paciente fallaba al indicar el mismo sitio, se considera área con pérdida de sensibilidad (18).

En un estudio realizado en Brasil, se reportó que tiene una sensibilidad del 28,57 % y una especificidad de 68,58 % (36).

Ambas herramientas son útiles para diagnosticar la Neuropatía diabética en estadios iniciales y poder hacer un tratamiento oportuno al paciente diabético.

Es importante tener opciones prácticas de tamizaje ya que según las proyecciones estadísticamente se espera que para 2045 los pacientes con diabetes mellitus lleguen a ser 783 millones a nivel global y para el 2050 1,31 billones a nivel global (19).

VII. CONCLUSIONES

La neuropatía diabética constituye la complicación más frecuente, discapacitante y de mayor impacto social de la Diabetes Mellitus, con prevalencias que superan el 30 % en grandes cohortes y alcanzan cifras aún mayores en estudios locales de Latinoamérica y Bolivia. Su fisiopatología es multifactorial, con participación de hiperglicemia crónica, estrés oxidativo, inflamación y dislipidemia;

sin embargo, el papel central de la disfunción mitocondrial y el daño de las células de Schwann se consolida como eje fundamental en la progresión hacia la neurodegeneración.

En la práctica clínica, la detección temprana sigue siendo el reto principal. Herramientas simples, no invasivas y de bajo costo como el cuestionario DN4 y el monofilamento de Semmes-Weinstein han demostrado utilidad complementaria: el primero con alta sensibilidad y especificidad para identificar dolor neuropático, y el segundo como recurso valioso para reconocer pérdida de la sensibilidad protectora y riesgo de ulceración. Su implementación rutinaria en la atención primaria permitiría identificar formas subclínicas y reducir complicaciones como pie diabético y amputaciones. DN4 destaca por ser práctico y brindar resultados objetivos y reales para un manejo temprano y oportuno desde atención primaria en salud, facilitando a los estudiantes de Medicina y Médicos generales su aplicación en pacientes con sospecha clínica.

Finalmente, el abordaje de la neuropatía diabética debe trascender el control glucémico e incluir estrategias integrales de prevención basadas en estilos de vida saludables, ejercicio físico regular y educación sanitaria. Al mismo tiempo, se requiere fortalecer la investigación en terapias dirigidas a la protección mitocondrial y la modulación de la inflamación. En países como Bolivia, la incorporación sistemática de protocolos de tamizaje y programas nacionales de prevención es prioritaria para disminuir la creciente carga clínica, económica y social de esta complicación en las próximas décadas.

Agradecimientos

A la Universidad Mayor de San Andrés, a la Facultad de Medicina y a la Cátedra de Salud Pública III por el acompañamiento y las orientaciones recibidas durante la elaboración de esta revisión.

A los docentes y tutores, por su guía constante, y a los autores e investigadores cuyas publicaciones y evidencias científicas permitieron desarrollar un análisis crítico sobre las pruebas diagnósticas más sensibles en neuropatía diabética.

Finalmente, se agradece a los estudiantes de cuarto año de Medicina 2025, por el intercambio académico y las discusiones clínicas que enriquecieron este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortez Gutiérrez HO, Cortez Gutiérrez MM, Cortez Fuentes Rivera LJ, Guevara Llacza CM, Medina Mandujano JG, Yamunaque Morales AM. Gestión de la atención en paciente con Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev Vive*. 2024;7(21):1006–18. Disponible en: <https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/540>
2. Vélez JCC, Hinojosa RAC, Bravo Torres AN. Factores de riesgo y estrategias de prevención de la Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial en América del Sur. *Polo del Conocimiento* [Internet]. 2025 [cited 2026 Aug 18];10(3):2348–67. Available from: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/9193/html>
3. Cheng Y, Chen Y, Li K, Liu S, Pang C, Gao L, et al. How inflammation dictates diabetic peripheral neuropathy: An enlightening review. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(4):1–15. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11017439/>
4. Sriwastawa K, Kumar A. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: Impaired mitophagy triggers NLRP3 inflammasome. *Mitochondrion* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Sep 21];79:101972. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567724924001302>
5. Elliott J, Sloan G, Stevens L, Selvarajah D, Cruccu G, Gandhi RA, et al. Female sex is a risk factor for painful diabetic peripheral neuropathy: the EURODIAB prospective diabetes complications study. *Diabetologia* [Internet]. 2024;67(1):190–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06025-z>
6. Carracher AM, Marathe PH, Close KL. International Diabetes Federation 2017. Vol. 10, *Journal of Diabetes*. 2018. 353–356 p. deration 2017. Vol. 10, *Journal of Diabetes*. 2018. 353–356 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345068/>
7. Por E, Jael N, Roque M, Vasque JM. Correlación entre diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y la amputación en la población de cochabamba durante el periodo 1/2024 [Internet]. [cited 2025 Sep 24]; Available from: https://jadervasque.com/pdf/materia/metodologia_cientifica/Correlacion_Diagnostico_DM2_Amputacion_Cochabamba_2024.pdf
8. Perveen W, Ahsan H, Rameen Shahzad, Fayyaz S, Zaif A, Paracha MA, et al. Prevalence of peripheral neuropathy, amputation, and quality of life in patients

- with diabetes mellitus. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65495-2>
9. Kavanagh S, Pallin JA, Doherty AS, Lazzarini P, O’Keeffe L, Buckley CM. Prevalence and incidence of peripheral neuropathy, peripheral artery disease, foot disease, and lower extremity amputation in people with diabetes in Ireland; a systematic review protocol. *HRB Open Res.* 2024;7:1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39544222/>
 10. Carrillo-Larco RM, Guzman-Vilca WC, Varghese JS, Pasquel FJ, Caixeta R, Antini C, et al. Compliance with eye and foot preventive care in people with self-reported diabetes in Latin America and the Caribbean: Pooled, cross-sectional analysis of nine national surveys. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Sep 24];18(3):374–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S175199182400041X>
 11. Eva L Feldman, MD P, Jeremy M Shefner, MD P, Richard P Goddeau, Jr, DO F. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. *UpToDate* [Internet]. 2022 [cited 2025 Sep 20];1–13. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-classification-of-diabetic-neuropathy?search=neuropatiadiabetica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 12. Philco-lima P, Sarmiento-Gomez PJ. Clímatico clinical pathways for the care of diabetic patients in an enviroment of climate change. 2024;5(2):1–12. Disponible en: https://ojs.umsa.bo/index.php/med_spa/article/view/spav5n2spad1
 13. Zhang Y, Li C, Huang L, Shen X, Zhao F, Wu C, et al. Relationship between Hyponatremia and Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes. *J Diabetes Res* [Internet]. 2021 [cited 2025 Sep 24];2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458375/>
 14. Armstrong DG, Bley K, Simpson DM, Staats P, Allen S, Carnevale A, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Pathophysiology and New Insights into the Mechanism of Action of High-Concentration Topical Capsaicin. *J Exp Pharmacol.* 2025;17:651–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40948991/>
 15. Ivanova N, Hristov M, Gateva P. Rodent Models of Diabetic Neuropathy, Role of Calcium Homeostasis in Pain and KB-R7943 as a Potential Therapeutic. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1–17. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/5/2094>
 16. Eva L Feldman, MD P, Jeremy M Shefner, MD P, Richard P Goddeau, Jr, DO F. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. *UpToDate.* 2022;1–13. [Internet]. *Scribd.* 2026 [cited 2026 Aug 18]. Available from: <https://es.scribd.com/document/863579573/Epidemiology-and-Classification-of-Diabetic-Neuropathy-UpToDate>
 17. Bandeira MA, Macedo RN, Lázaro-Martinez JL, Alvarez YG, Rocha MNB, Santos VLC de G. Incidence and Risk Factors for Amputations in Persons with Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Sep 23];24(1):59–65. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15347346241292377>
 18. Pleven S, Papanas N, Gatt A, Formosa C. Screening for Diabetic Peripheral

- Neuropathy: Subjective Versus Objective Measures. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024;3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39491971/>
19. Yang Y, Zhao B, Wang Y, Lan H, Liu X, Hu Y, et al. Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2025;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-025-02175-1>
 20. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, Du X, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14(January):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38264279/>
 21. Neagu M, Constantin C, Surcel M, Munteanu A, Scheau C, Savulescu-Fiedler I, et al. Diabetic neuropathy: A NRF2 disease? *J Diabetes*. 2024;16(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38158644/>
 22. Grassi JPA, Santos AJD e, Teixeira DC, Escobar GA, Caldeira KVC, Torres LTM, et al. Neuropatia diabética: uma revisão de literatura: análise da etiologia, fisiopatologia, classificações, diagnóstico e do tratamento da neuropatia diabética. *Brazilian J Heal Rev*. 2024;7(4):e71662. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/71662>
 23. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, Scheau C, Baz RO, Caruntu A, et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life*. 2024;14(7):1–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39063610/>
 24. Wu L, Wang XJ, Luo X, Zhang J, Zhao X, Chen Q. Diabetic peripheral neuropathy based on Schwann cell injury: mechanisms of cell death regulation and therapeutic perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15(August):1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1427679/full>
 25. Saini T, Mazumder PM. Current advancement in the preclinical models used for the assessment of diabetic neuropathy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Sep 23];397(5):2727–45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-023-02802-0>
 26. Zavala-Hoppe AN, Arteaga-Hernández KM, Cañarte-Suarez TB, Carrillo-Carrasco PL. Factores de riesgo y sus complicaciones en pacientes con diabetes mellitus en Latinoamérica. *MQRInvestigar* [Internet]. 2024 Feb 8;8(1):1446–63. Available from: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/955/3643>
 27. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(January):S68–96. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9810478/>
 28. Madani SP, Bagherzadeh Cham M, Sajadi S, Mansouri K, Samadaeian N, Zare N. Assessing the Validity and Reliability of the DN4 Neuropathic Pain Questionnaire: A Systematic Review. *Ann Mil Heal Sci Res*. 2025;23(1):1–10. Available from: <https://brieflands.com/journals/amhsr/articles/154462>

29. Krtinic D, Rankovic GN, Petkovic I, Cvetanovic A, Conic I, Todorovic Mitic M, et al. DN4 questionnaire as a useful tool for evaluating the pharmacotherapeutic response to opioid pharmacotherapy in malignant neuropathy. *Pharmazie*. 2024;79(6):109–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38877683/>
30. Ríos-León M, Taylor J, Segura-Fragoso A, Barriga-Martín A. Usefulness of the DN4, S-LANSS, and painDETECT screening questionnaires to detect the neuropathic pain components in people with acute whiplash-associated disorders: a cross-sectional study. *Pain Med (United States)*. 2024;25(5):344–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38150190/>
31. Sabah L, Moltke FB, Moffatt CJ, Thomsen SF. Evaluation of neuropathic pain in lower extremity wounds using different assessment tools: A cross-sectional study. *Pain Pract [Internet]*. 2025 Apr 1 [cited 2025 Sep 25];25(4):e70029. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40167145/>
32. Vaish H. Quality of Life Questionnaires and Screening Scales for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Rehabil Diabet Peripher Neuropathy [Internet]*. 2024 Jan 1 [cited 2025 Sep 25];47–63. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-97-9290-0_3
33. Truini A, Aleksovska K, Anderson CC, Attal N, Baron R, Bennett DL, et al. Joint European Academy of Neurology–European Pain Federation–Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2023;30(8):2177–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37253688/>
34. Shakya BM, Shrestha A, Poudyal AK, Shrestha N, Acharya B, Gurung R, et al. Nepalese version of Douleur Neuropathique 4 (DN4) questionnaire for detection of neuropathic pain signs and symptoms: Translation and psychometric properties. *PLoS One [Internet]*. 2023;18(7 July):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0287737>
35. Aithal V, Bhat S. Semmes Weinstein monofilament test for detection of diabetic peripheral neuropathy: sensitivity and specificity. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg [Internet]*. 2024;60(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00785-6>
36. COSTA C. A capacidade preditora de ulceração do pé em pacientes diabetes mellitus tipo 2 pelo teste do monofilamento semmesweinstein 10g de acordo com. 2024 [cited 2025 Sep 25]; Available from: <https://repositorio.bahiana.edu.br/items/56c7893c-02a9-4fc7-9b6f-c19fdd2da381/full>