

Angiología

**Agonistas de GLP-1 en la
claudicación intermitente:
mecanismos moleculares e
implicaciones clínicas. una
revisión narrativa**

**GLP-1 receptor agonists in
intermittent claudication:
molecular mechanisms and
clinical implications: a narrative
review**

10.20960/angiologia.00901

10/01/2026

Agonistas de GLP-1 en la claudicación intermitente: mecanismos moleculares e implicaciones clínicas. una revisión narrativa

GLP-1 receptor agonists in intermittent claudication: molecular mechanisms and clinical implications: a narrative review

Fernando Elí Olvera Camacho^{1,3}, María del Carmen Aburto Fernández^{1,3}, Yara Yolatl Martínez Escamilla¹⁻³, Iván de Jesús Gálvez Martínez^{2,3}, Diego Frutos Colín¹⁻³

¹Departamento de Cirugía General. ²Departamento de Cirugía Vascular. Hospital General de Querétaro. Querétaro, México. ³Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ). Querétaro, México

Correspondencia: Fernando Elí Olvera Camacho. Departamento de Cirugía General. Hospital General de Querétaro. Av. Jose Antonio Garcia Jimeno. No. 1000. Col. Ex Hacienda la Capilla. 76180. Querétaro, México
e-mail: drfernandoolveracg@gmail.com

Recibido: 24/04/2026

Aceptado: 04/05/2026

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés financieros o personales, y no mantienen relación comercial con fabricantes de agonistas GLP-1, dispositivos vasculares o compañías farmacéuticas. La revisión no recibió financiación específica.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

Introducción y objetivo: la claudicación intermitente es la manifestación más prevalente de la enfermedad arterial periférica (EAP) y dispone de pocas opciones farmacológicas con impacto funcional comprobado. El ensayo STRIDE (*Lancet*, 2025) aportó la primera evidencia aleatorizada de clase III para un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) en este escenario clínico. Esta revisión narrativa revisa los mecanismos vasculares de los agonistas GLP-1 aplicables a la EAP, sitúa el ensayo STRIDE y los metaanálisis recientes dentro del arsenal terapéutico actual —ejercicio supervisado, cilostazol y antagonistas de endotelina— y discute sus limitaciones y perspectivas.

Desarrollo: integramos datos de ensayos aleatorizados, metaanálisis Cochrane, estudios mecanicistas en modelos animales y cultivos celulares y guías vasculares recientes (2014-2026). Se abordan la fisiopatología multicomponente de la EAP, los mecanismos moleculares candidatos de los agonistas GLP-1 —con énfasis específico en el inflamasoma NLRP1, diferencialmente activado en el endotelio de pacientes con EAP—, los resultados del ensayo STRIDE, la comparación con el ejercicio supervisado y el cilostazol y los hallazgos preliminares con bosentán.

Conclusiones: la semaglutida semanal mejora de forma modesta pero estadísticamente significativa la capacidad de marcha en pacientes con EAP sintomática y diabetes de tipo 2, y los metaanálisis retrospectivos apuntan a una reducción considerable de amputaciones. La magnitud clínica, la extrapolación a pacientes sin diabetes y el beneficio en isquemia crítica siguen siendo inciertos. El ejercicio supervisado, el cilostazol y la revascularización conservan su lugar actual en las recomendaciones vasculares vigentes; los agonistas GLP-1 deberían considerarse un complemento prometedor pendiente de maduración.

Palabras clave: Claudicación intermitente. Enfermedad arterial periférica. Agonistas del receptor GLP-1. Semaglutida. Ejercicio supervisado. Bosentán. Inflamasoma NLRP1.

ABSTRACT

Introduction and objective: intermittent claudication remains the most common symptomatic presentation of peripheral arterial disease (PAD). Despite decades of research, few drugs show meaningful gains in walking capacity. The STRIDE trial (Lancet, 2025) provided the first randomised class III evidence for a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist in this setting. This narrative review examines the vascular mechanisms of GLP-1 receptor agonists relevant to PAD, positions STRIDE and recent meta-analyses within the current therapeutic framework —supervised exercise, cilostazol and endothelin antagonists— and critically appraises limitations.

Development: we synthesised randomised trials, Cochrane meta-analyses, mechanistic studies in animal models and cell cultures, and current vascular society guidelines (2014-2026). We discuss the multicomponent pathophysiology of PAD, the molecular mechanisms of GLP-1 receptor agonists —with specific emphasis on the NLRP1 inflammasome, differentially activated in the PAD endothelium—, the STRIDE results and a comparison with supervised exercise, cilostazol and preliminary findings with bosentan.

Conclusions: weekly semaglutide produces a modest but statistically significant improvement in walking capacity in patients with symptomatic PAD and type 2 diabetes, and retrospective meta-analyses suggest a consistent reduction in amputations. The clinical magnitude of benefit, its extrapolation to non-diabetic populations, and its effect in critical limb ischaemia remain uncertain. Supervised exercise, cilostazol and revascularisation retain their current role. GLP-1 receptor agonists should be regarded as a promising adjunct still under development.

Keywords: Intermittent claudication. Peripheral arterial disease. GLP-1 receptor agonists. Semaglutide. Supervised exercise. Bosentan. NLRP1 inflammasome.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La enfermedad arterial periférica (EAP) afectó a 236,62 millones de personas en 2015 y continúa creciendo en regiones de ingresos bajos y medios (1). La claudicación intermitente —dolor o fatigabilidad en los miembros inferiores inducidos por la marcha y aliviados con el reposo— es su manifestación sintomática más frecuente, presente en el 2-7 % de adultos (2). La prevalencia es de dos a cuatro veces mayor en diabetes de tipo 2 (DM2), con mayor riesgo de progresión hacia isquemia crítica y amputación (3).

El arsenal terapéutico actual combina modificación del riesgo cardiovascular, ejercicio físico supervisado, farmacoterapia sintomática y revascularización endovascular o quirúrgica. Según la guía 2024 de la Sociedad Europea de Cirugía Vascular (ESVS), el ejercicio físico supervisado y la modificación de factores de riesgo son la primera línea en claudicación estable; la revascularización se reserva para pacientes con limitación funcional persistente tras intentos razonables de tratamiento conservador (4). El cilostazol —inhibidor de la fosfodiesterasa 3— es el único fármaco con indicación específica aprobada: un metaanálisis Cochrane que incluyó 16 ensayos aleatorizados y 3972 pacientes demostró un incremento promedio en la distancia máxima de marcha (MWD) de 26,49 m (IC 95 % 18,93-34,05) y de 39,57 m en la distancia absoluta de claudicación frente a placebo (5). Esta magnitud, modesta, resulta un comparador histórico útil. La tolerabilidad se ve limitada por cefalea, palpitaciones y trastornos gastrointestinales; está contraindicado en insuficiencia cardíaca. Los antagonistas del receptor de endotelina, explorados como alternativa antiinflamatoria y vasodilatadora, ofrecieron resultados prometedores con bosentán en el ensayo CLAU, con mejoría de la distancia de claudicación y de la vasodilatación dependiente de endotelio frente a placebo (6); su seguimiento a medio plazo sugirió además una menor tasa de eventos arteriales mayores (7).

En este escenario, el ensayo STRIDE proporcionó la primera evidencia aleatorizada del beneficio funcional de un agonista del receptor GLP-1 en

claudicación con DM2 (8). El hallazgo reactivó el interés por los mecanismos vasculares de esta clase, más allá del control glucémico y la pérdida de peso.

El objetivo de esta revisión es analizar los mecanismos vasculares de los agonistas GLP-1 aplicables a la claudicación, sintetizar la evidencia clínica disponible y situarla frente al ejercicio supervisado, el cilostazol y los antagonistas de endotelina, identificando las incertidumbres que deben resolverse antes de incorporar esta clase al manejo habitual.

DESARROLLO

Fisiopatología de la claudicación: paradigma multicomponente

El modelo hemodinámico clásico atribuye la claudicación al desajuste entre oferta y demanda de oxígeno durante la marcha. La recuperación de fosfocreatina posejercicio —medida por espectroscopia de resonancia magnética— se halla prolongada en pacientes con claudicación y correlaciona con el rendimiento en cinta con mayor consistencia que el índice tobillo-brazo (ITB) (9). Esto sugiere que la limitación funcional refleja también un defecto metabólico intrínseco del músculo isquémico, y no solo un problema hidráulico.

El músculo esquelético claudicante presenta pérdida del potencial de membrana mitocondrial, acumulación de calcio citosólico y generación masiva de especies reactivas de oxígeno durante los ciclos repetidos de isquemia-reperfusión (10). Las biopsias del gastrocnemio muestran reducción del número de mitocondrias, degeneración de fibras de tipo I y II, fibrosis intersticial y caída de la expresión de COX I/II (11). La inflamación sistémica y local es un acompañante obligatorio: la PCR, IL-6 y TNF- α se encuentran elevadas y se asocian de forma independiente con peor capacidad de marcha y mayor riesgo de progresión (12).

Un aspecto particularmente relevante y poco explorado en la práctica vascular es la participación diferencial de los inflamasomas. Bleda y colaboradores demostraron que, en células endoteliales de pacientes con EAP, NLRP1 —y no NLRP3— es el inflamasoma responsable del cambio hacia un estado proinflamatorio (13). La activación de NLRP1 promueve la

liberación de IL-1 β e IL-18 y amplifica la disfunción endotelial. Este detalle fisiopatológico matiza la extrapolación directa de la literatura metabólica centrada en NLRP3 y debe ser considerado al interpretar estudios preclínicos de agonistas GLP-1 en territorio vascular periférico.

La convergencia de limitación hemodinámica, disfunción mitocondrial, inflamación sistémica con activación específica de NLRP1 endotelial, estrés oxidativo, disfunción endotelial y cierto grado de denervación simpática justifica que los fármacos con acción pleiotrópica puedan ofrecer beneficios más amplios que las intervenciones con una única diana.

Mecanismos moleculares candidatos de los agonistas GLP-1

El GLP-1 es una incretina secretada por las células L intestinales, cuyo receptor (GLP-1R) se expresa en islotes pancreáticos, sistema nervioso central, corazón, riñón, endotelio vascular y células inmunitarias (14). Los agonistas sintéticos —liraglutida, semaglutida, dulaglutida y, más recientemente, el coagonista GLP-1/GIP tirzepatida— resisten la degradación por DPP-4 y tienen vida media terapéutica prolongada.

Modulación inmunitaria e inflamación. Los agonistas GLP-1 inhiben NF- κ B, promueven el fenotipo M2 de los macrófagos vía AMPK y reducen la producción de IL-1 β (15). El dato de Bleda acerca de NLRP1 (13) invita a diseñar estudios específicos en endotelio de pacientes con EAP, donde esta plataforma —no NLRP3— es la dominante.

Protección endotelial y restauración del óxido nítrico. La activación del GLP-1R en células endoteliales humanas de vena umbilical induce fosforilación de eNOS a través del eje cAMP/PKA/Akt y de la propia fracción GLP-1(9-36) amida, con producción incrementada de NO y reducción de la generación de anión superóxido (16). Este mecanismo es especialmente atractivo en EAP, donde la biodisponibilidad de NO se halla drásticamente reducida.

Angiogénesis. La liraglutida restaura la capacidad angiogénica de las células progenitoras endoteliales y promueve la angiogénesis isquémica en ratones diabéticos a través de un mecanismo dependiente de Nrf2

(17). Estos datos sugieren que, en territorios con perfusión comprometida, los agonistas GLP-1 podrían favorecer la formación de colaterales, si bien la traslación clínica está pendiente.

Función mitocondrial muscular. Los agonistas GLP-1 activan la vía AMPK-PGC-1 α , estimulan la biogénesis mitocondrial y reducen la apertura del poro de transición de permeabilidad durante la reperfusión (18). Esta acción es coherente con la dimensión metabólica de la claudicación descrita previamente.

Reología y hemostasia. Las series clínicas disponibles con semaglutida y liraglutida muestran descensos modestos de fibrinógeno, PAI-1 y marcadores de activación plaquetaria que, en conjunto, podrían contribuir a mejorar la perfusión distal (18).

Neuromodulación periférica. El receptor GLP-1 se expresa en neuronas del ganglio raquídeo y en fibras simpáticas perivasculares; este eje constituye un posible mediador del alivio sintomático, si bien la evidencia directa en EAP es por el momento indirecta.

Estos mecanismos son consistentes con los resultados cardiovasculares observados en los ensayos LEADER con liraglutida (19) y SUSTAIN-6 con semaglutida (20), que mostraron reducción del evento cardiovascular combinado en DM2, así como con la evidencia experimental de que el receptor GLP-1 endotelial media buena parte de la protección vascular de la liraglutida (21).

Evidencia clínica en claudicación: ensayo STRIDE

STRIDE fue un ensayo aleatorizado de fase 3b, doble ciego, multinacional, que incluyó a 792 adultos con DM2 y claudicación estable (Fontaine IIa), ITB basal de 0,75 (índice dedo-brazo 0,48), mediana de MWD en cinta plana de 185,5 m y 59 % con índice de masa corporal inferior a 30 kg/m²; se asignaron 396 pacientes a semaglutida 1,0 mg subcutánea semanal y 396 a placebo durante 52 semanas más 5 semanas de seguimiento (8). La variable primaria —cociente entre MWD a 52 semanas y basal, medida en cinta de pendiente constante— fue superior con semaglutida: mediana

1,21 frente a 1,08, con una razón de tratamiento estimada (ETR) de 1,13 (IC 95 % 1,06-1,21; $p = 0,0004$). La diferencia mediana absoluta entre grupos fue de 26,4 m (IC 95 % 11,8-40,9). La distancia libre de dolor también mejoró (ETR 1,11; IC 95 % 1,03-1,20; $p = 0,0046$), al igual que la calidad de vida medida con el VascuQoL-6 (diferencia 1,00; IC 95 % 0,48-1,52; $p = 0,011$).

El tamaño del efecto sobre la marcha es comparable —aunque no superior— al observado históricamente con cilostazol en el metaanálisis Cochrane (26,49 m) (5). Ambas magnitudes deben interpretarse con cautela: son diferencias estadísticamente significativas, pero clínicamente modestas, y menores que las obtenidas con programas de ejercicio físico supervisado (22,23) (véase el siguiente epígrafe). Este matiz reemplaza la afirmación, frecuente en la literatura divulgativa, de que la mejoría documentada en STRIDE “supera” al cilostazol.

Más allá de la capacidad de marcha, varios estudios apuntan a un beneficio consistente sobre eventos mayores de los miembros. Caruso y colaboradores, con 104 292 pacientes con DM2 y EAP, documentaron una reducción relativa de amputación del 47 % (RR 0,53; IC 95 % 0,39-0,73), del 54 % con semaglutida y del 55 % con tirzepatida (24). Go y colaboradores, en una cohorte emparejada por puntaje de propensión a partir de la red TriNetX (más de 110 000 pacientes con EAP moderada), describieron tasas más bajas de eventos adversos mayores en los miembros y de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes tratados con agonistas GLP-1 frente a controles (25). Esta evidencia es coherente y biológicamente plausible, pero su certeza global es baja: se trata de análisis observacionales o de objetivos secundarios en ensayos diseñados para otra pregunta.

Ejercicio físico supervisado

El ejercicio físico supervisado es la intervención con mejor relación eficacia-seguridad en claudicación estable. El metaanálisis Cochrane de Lane y colaboradores —32 ensayos, 1835 pacientes— reportó ganancias medias de 82 m en distancia libre de dolor y de 120 m en MWD frente al

cuidado habitual o placebo (22), magnitudes que superan de forma neta tanto al cilostazol como a lo observado en STRIDE. La guía ESVS 2024 sitúa estos programas en la primera línea terapéutica de la claudicación estable, con recomendación fuerte (4).

El ensayo ERASE comparó revascularización endovascular aislada, ejercicio supervisado aislado y la combinación de ambos en 212 pacientes: la estrategia combinada produjo una mejoría significativamente mayor en distancia de marcha máxima y libre de dolor a 12 meses que cualquiera de las estrategias aisladas (23). Estos datos condicionan cualquier intento de posicionar los agonistas GLP-1: su papel razonable, a la luz de la evidencia actual, es complementario al ejercicio supervisado y al control intensivo del riesgo cardiovascular, no su sustituto.

Antagonistas de endotelina: el ensayo CLAU

La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor y proinflamatorio implicado en la disfunción endotelial de la EAP. De Haro y colaboradores evaluaron el tratamiento con bosentán 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día durante 16 semanas frente a placebo en pacientes hispanos con claudicación estable; el tratamiento incrementó de forma significativa la distancia absoluta de claudicación y la vasodilatación dependiente de endotelio medida por pletismografía de oclusión venosa (6). La extensión observacional a 34 ± 5 meses de los mismos autores reportó una incidencia de eventos adversos mayores en los miembros del 17,2 % en el grupo control frente al 0 % en los pacientes mantenidos con bosentán (7). La evidencia es limitada en tamaño y procedente de un solo centro; el bosentán no ha sido incorporado a las guías por esta razón, pero representa una vía farmacológica complementaria cuya biología converge con la de los agonistas GLP-1 (restauración de la función endotelial, reducción de inflamación) y merece estudios comparativos directos.

Comparación farmacológica sintética (Tablas I y II)

Tabla I. Características clínicas de tres alternativas farmacológicas en claudicación intermitente

Característica	Semaglutida 1 mg s.c. semanal	Cilostazol 100 mg v.o./12 h	Bosentán 125 mg v.o./12 h*
Evidencia primaria	STRIDE, 792 paciente DM2 (8)	Metaanálisis Cochrane, 16 ECA, 3972 pacientes (5)	CLAU, pacientes hispanos (6,7)
Δ MWD frente a placebo	+26,4 m (IC 95 % 11,8-40,9)	+26,49 m (IC 95 % 18,93-34,05)	Incremento significativo de DAC
Calidad de vida	Mejoría VascuQoL-6	Heterogénea	No evaluada de forma estandarizada
Reducción de amputaciones	Sugerida por estudios observacionales (24,25)	No demostrada	Señal observacional a 34 meses (7)
Principales efectos adversos	Náuseas (63 %), vómitos, diarrea	Cefalea, palpitaciones, diarrea	Elevación de transaminasas, teratogenicidad
Contraindicaciones mayores	Carcinoma medular tiroideo, MEN2, pancreatitis previa	Insuficiencia cardíaca	Embarazo, hepatopatía, uso de ciclosporina

**Uso en EAP aún no aprobado; evidencia limitada.*

MWD: distancia máxima de marcha; DAC: distancia absoluta de claudicación; DM2: diabetes mellitus de tipo 2.

Tabla II. Esquema orientativo de titulación de semaglutida subcutánea semanal, adaptado de la ficha técnica y del esquema empleado en STRIDE (8)

Semanas	Dosis semanal	Expectativa de tolerancia
1-4	0,25 mg	Náuseas leves en ~20-30 %
5-8	0,5 mg	Náuseas leves-moderadas en ~40-50 %; suelen mejorar
≥ 9	1,0 mg (dosis objetivo)	Habitualmente se desarrolla tolerancia

La pauta debe individualizarse.

Limitaciones de la evidencia actual

El ensayo STRIDE presenta varias restricciones que deben acompañar cualquier lectura honesta de sus resultados. Primera, los pacientes incluidos tenían DM2; no existe evidencia aleatorizada sobre el efecto en claudicación sin diabetes, que representa una fracción relevante de los casos atendidos en consulta vascular. Segunda, el espectro clínico se limitó a Fontaine IIa, sin exploración formal en isquemia crítica (Fontaine III-IV); el beneficio observado sobre amputaciones procede exclusivamente de cohortes retrospectivas. Tercera, el seguimiento de 52 semanas no permite concluir sobre la durabilidad del efecto funcional ni sobre la posible atenuación a largo plazo. Cuarta, no se incluyeron medidas mecanicistas integradas —biopsia muscular, espectroscopia por RMN, presión transcutánea de oxígeno— que permitan correlacionar los cambios funcionales con las vías moleculares discutidas. Finalmente, no existe comparación aleatorizada directa frente a cilostazol, bosentán ni, de forma más relevante, frente a un programa estructurado de ejercicio supervisado.

Propuesta de integración clínica

Cualquier incorporación de los agonistas GLP-1 al manejo de la EAP debe entenderse como una capa añadida a las intervenciones con mayor evidencia y no como un reemplazo. Desde la óptica del clínico vascular, el orden razonable de decisiones mantiene el control intensivo de los factores de riesgo —cese del tabaco, estatina, antiagregante, control de presión arterial, metformina según proceda— y el ejercicio físico supervisado como pilares no negociables (4,22,23). En pacientes con DM2, claudicación estable y alto riesgo cardiovascular o renal, un agonista GLP-1 puede incorporarse simultáneamente con una doble finalidad: sumar el beneficio funcional observado en STRIDE (8) y el beneficio cardiovascular y renal documentado en LEADER y SUSTAIN-6 (19,20). El cilostazol conserva su papel, especialmente en pacientes sin diabetes, en ausencia de insuficiencia cardíaca (5). El bosentán, aunque todavía no

recomendado por las guías, es una opción experimental en centros con experiencia específica (6,7). La, revascularización endovascular o el *bypass* femoropoplíteo continúan indicados cuando persiste la limitación funcional pese a un intento razonable de tratamiento conservador o ante isquemia crítica, escenario en el que los agonistas GLP-1 no sustituyen al claudicómetro, a la angioplastia ni al quirófano.

Esta integración tiene carácter orientativo. La individualización — tolerancia digestiva, función renal, expectativas del paciente, accesibilidad económica— pesa tanto como los promedios de los ensayos.

CONCLUSIONES

Los agonistas del receptor GLP-1 aportan una vía farmacológica plausible en la EAP sintomática con diabetes de tipo 2. El ensayo STRIDE demuestra que la semaglutida mejora la capacidad de marcha con una magnitud comparable a la histórica del cilostazol y menor que la del ejercicio físico supervisado. Los metaanálisis retrospectivos sugieren una reducción considerable de amputaciones, un hallazgo biológicamente coherente, pero con certeza limitada.

La extrapolación a pacientes sin diabetes, el efecto en isquemia crítica y la durabilidad a más de un año son interrogantes abiertos. Hasta que se completen los ensayos pendientes, el ejercicio supervisado, el control del riesgo cardiovascular, el cilostazol y la revascularización deben mantenerse como base del tratamiento, con los agonistas GLP-1 incorporados de forma selectiva en pacientes que reúnan indicación metabólica y cardiovascular. El inflammasoma NLRP1, los mecanismos de neoangiogénesis mediados por GLP-1 en el tejido isquémico y la comparación directa frente a ejercicio, cilostazol y bosentán constituyen las líneas de investigación más urgentes.

No parece razonable, con la evidencia actual, elevar a los agonistas GLP-1 por encima del ejercicio supervisado ni desplazar al cilostazol. Sí parece razonable abrir espacio a su uso ponderado, con consciencia de que los datos sobre desenlaces duros en la extremidad proceden mayoritariamente de estudios observacionales y de análisis secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJL, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7(8):e1020-e1030. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30255-4
2. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344(21):1608-21. DOI: 10.1056/NEJM200105243442108
3. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care* 2003;26(4):1241-5. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1241
4. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases, developed in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2024;45(36):3538-700. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae179
5. Brown T, Forster RB, Cleanthis M, Mikhailidis DP, Stansby G, Stewart M. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6(6):CD003748. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub5
6. De Haro J, Bleda S, Laime IV, Florez A, Acin F. Effect of bosentan on claudication distance and endothelium-dependent vasodilation in hispanic patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2016;117(2):295-301. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.10.032
7. De Haro J, Bleda S, Varela C, Esparza L, Acin F. Long-term effect of bosentan on cardiovascular events in hispanic patients with intermittent claudication: extension of the CLAU trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;19(2):203-9. DOI: 10.1007/s40256-018-0307-y
8. Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K, Ludvik B, Nordanstig J, Ramesh CK, et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b,

- double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2025;405(10489):1580-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00509-4
9. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT, Zhu Z, Swanson SA, Nella AA, et al. The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: Part 1. Functional and histomorphological changes and evidence for mitochondrial dysfunction. *Vasc Endovascular Surg* 2007;41(6):481-9. DOI: 10.1177/1538574407311106
 10. Wilburn D, Ismaeel A, Machek S, Fletcher E, Koutakis P. Ultrastructural alterations and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of patients with peripheral artery disease. *EXCLI J* 2024;23:1208-25. DOI: 10.17179/excli2024-7592
 11. Pipinos II, Judge AR, Zhu Z, Selsby JT, Swanson SA, Johanning JM, et al. Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Radic Biol Med* 2006;41(2):262-9. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.003
 12. Djahanpour N, Ahsan N, Li B, Khan H, Connelly K, Leong-Poi H, et al. A systematic review of interleukins as diagnostic and prognostic biomarkers for peripheral artery disease. *Biomolecules* 2023;13(11):1640. DOI: 10.3390/biom13111640
 13. Bleda S, de Haro J, Varela C, Esparza L, Ferruelo A, Acin F. NLRP1 inflammasome, and not NLRP3, is the key in the shift to proinflammatory state on endothelial cells in peripheral arterial disease. *Int J Cardiol* 2014;172(2):e282-e284. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.201
 14. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018;27(4):740-56. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
 15. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, Uselli V, Pastore I, Lazzaroni E, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists. *Pharmacol Res* 2022;182:106320. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106320
 16. Ding L, Zhang J. Glucagon-like peptide-1 activates endothelial nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells through GLP-1

- receptor-dependent and GLP-1(9-36) amide-mediated receptor-independent pathways. *Acta Pharmacol Sin* 2012;33(1):75-81. DOI: 10.1038/aps.2011.149
17. Yan X, Su Y, Fan X, Chen Y, Wang Z, Li M. Liraglutide improves the angiogenic capability of EPC and promotes ischemic angiogenesis in mice under diabetic conditions through an Nrf2-dependent mechanism. *Cells* 2022;11(23):3821. DOI: 10.3390/cells11233821
 18. Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci* 2021;17(8):2050-68. DOI: 10.7150/ijbs.59965
 19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
 20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
 21. Helmstädter J, Frenis K, Filippou K, Grill A, Dib M, Kalinovic S, et al. Endothelial GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor mediates cardiovascular protection by liraglutide in mice with experimental arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(1):145-58. DOI: 10.1161/atv.0000615456.97862.30
 22. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12(12):CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub4
 23. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial (ERASE). *JAMA* 2015;314(18):1936-44. DOI: 10.1001/jama.2015.14851
 24. Caruso I, Di Gioia L, Di Molfetta S, Caporusso M, Cignarelli A, Sorice GP, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and peripheral

artery disease: benefits and controversies to evidence-based management. *Diabetes Obes Metab* 2025;27(5):2388-400.

25. Go CC, Mota LDC, Marcaccio CL, Patel PB, Schermerhorn ML. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are associated with fewer major adverse cardiovascular and limb events in patients with moderate peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2025;82(3):1024-32.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2025.05.037

Angiología