

糖尿病性心筋症におけるエンパグリフロジンのカルシウムハンドリング正常化を介した心室不整脈抑制効果の検討

門坂崇秀* 渡邊昌也 安斉俊久

糖尿病患者の心臓突然死の原因として糖尿病性心筋症による細胞内カルシウムハンドリング異常の関与が報告されている。一方、糖尿病治療薬である選択的 SGLT2 阻害薬の心保護作用が注目され、現在では心不全の標準治療薬の一つとなった。さらに、選択的 SGLT2 阻害薬には心臓突然死を抑制する効果も報告されている。しかし、その作用機序については一定の見解が得られていない。本総説ではわれわれが行った糖尿病モデルマウスにおける実験から得られた、細胞内カルシウムハンドリング異常と心室不整脈発生の関連および、選択的 SGLT2 阻害薬の細胞内カルシウムハンドリング改善による心室不整脈の抑制効果について紹介する。本研究によって選択的 SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンが細胞内カルシウムハンドリング制御蛋白の O 結合型 N アセチルグルコサミンによる翻訳後修飾を抑制し、カルシウムハンドリング異常を改善することが心室不整脈の抑制につながることが示唆された。

(心電図, 2025 ; 45 : 243-256)

I. はじめに

糖尿病罹患者は健常人と比較して心臓突然死のリスクが高いことが報告されており、そのリスクは約

Keywords

- 細胞内カルシウムハンドリング
- 糖尿病性心筋症
- 心室不整脈
- 選択的 SGLT2 阻害薬
- O 結合型 N アセチルグルコサミン

北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野循環器内科学教室

(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

*は責任者を示す

2倍¹⁾、1歳から35歳の若年者に限ると8.6倍にも上がることが、デンマークのコホート研究から報告されている²⁾。その原因として糖尿病性心筋症が注目されている。糖尿病性心筋症は「冠動脈硬化や高血圧を伴わない糖尿病患者の心機能障害を伴う臨床状態」と定義され、背景には細胞内カルシウムハンドリング異常が存在することが知られている^{3), 4)}。糖尿病性心筋症において CaMK II の O 結合型 N アセチルグルコサミンによる翻訳後修飾である O-GlcNAcylation が細胞内カルシウムハンドリングに異常をきたすことが報告されている⁵⁾。O-GlcNAcylation は細胞内に取り込まれたグルコースを器質として、O-GlcNAc

Empagliflozin Attenuates Ventricular Arrhythmia in Diabetic Cardiomyopathy by Normalizing Intracellular Ca²⁺ Handling
Takahide Kadosaka, Masaya Watanabe, Toshihisa Anzai

2025年6月11日 原稿受領 / 2025年7月14日 掲載承認

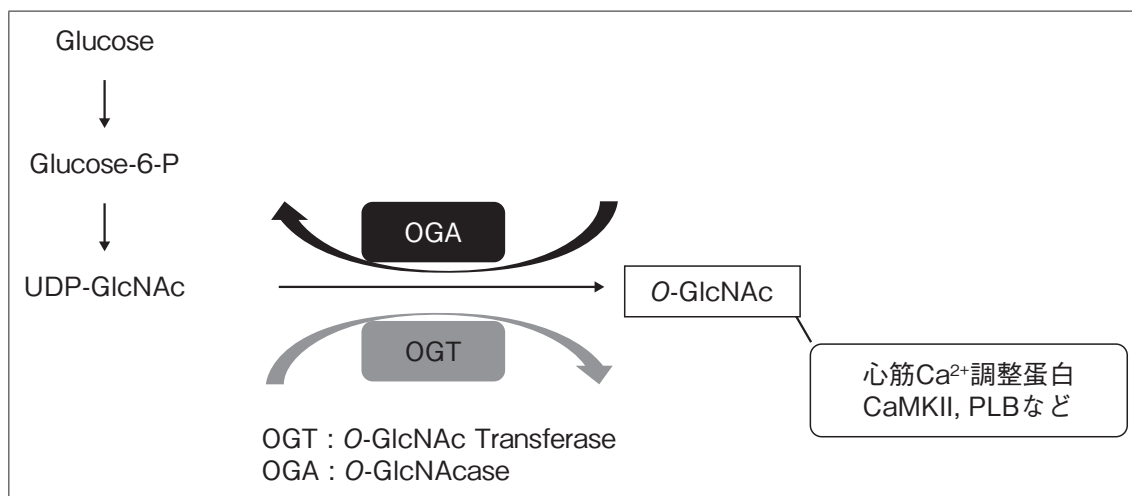


図1 タンパクの O-GlcNAcylation の図

細胞内に取り込まれたグルコースを基質として OGT が CaMKII やホスホランパンといった蛋白の O-GlcNAcylation を起こし、OGA は O-GlcNAcylation を解除する。

transferase (OGT) によってセリンおよびスレオニン残基の水酸基に β -N-アセチルグルコサミンという単糖の O-グルコシド結合による酵素的付加が起こることでシグナル伝達に関与する。この O-グルコシド結合は O-GlcNAcase (OGA) より解除される (図1)。

一方で、近年エンパグリフロジンをはじめとする選択的 SGLT2 阻害薬は、心不全の標準治療薬として広く臨床使用されているが、選択的 SGLT2 阻害薬には心臓突然死を抑制する効果があることも報告されている⁶⁾。しかし、心筋細胞には SGLT2 が存在しないことが知られており、作用機序については一定の見解が得られていない。われわれは本研究において、選択的 SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンが糖尿病性心筋症の細胞内カルシウムハンドリングの改善を介して、心室不整脈を抑制するという仮説を立て、その作用機序について検証を行った。

II. 方 法

レプチン受容体欠損により過食から 2 型糖尿病をきたす db/db マウス (db/db 群) のオスの 16 週齢を

使用し、対象群としてそのヘテロ接合体のオス (control 群) を用いた。動物特性を評価するため、エコーで心収縮能や心室内腔、壁厚、心拍数を計測した。さらに、頸動脈から左心室に挿入したマイクロマノメータチップカテーテルで左室内圧を測定し、左室収縮能および拡張能の評価を行った。また、不整脈の誘発性、細胞内カルシウムハンドリングに関してはエンパグリフロジンの効果を検討する目的で、治療群 (EMPA 群) として $1 \mu\text{M}$ のエンパグリフロジンを投与した。ランゲンドルフ灌流心で心室不整脈の誘発性の評価を行った。免疫プロット法で細胞内カルシウムハンドリング制御蛋白の発現量を評価した。グルコース標識蛍光色素である 2-(N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) amino)-2-deoxyglucose を用いて単離心筋細胞におけるエンパグリフロジンのグルコース取り込み抑制の評価を行った。単離心筋細胞を用い、共焦点レーザー顕微鏡でカルシウムウェーブ、カルシウムスパーク、小胞体カルシウム含有量およびカルシウムトランジェントを測定した。

表1 16週齢の control マウスおよび db/db マウスの体重, 血糖値, 心エコーの計測データ

	control (n = 10)	db/db (n = 10)	P value
BW, g	29.0 ± 0.6	48.8 ± 1.7	< 0.001 ***
Blood glucose, mg/dL	160 ± 8	436 ± 30	< 0.001 ***
HR, bpm	628 ± 14	546 ± 7	< 0.001 ***
LVEDD, mm	3.2 ± 0.1	3.0 ± 0.1	0.146
LVESD, mm	1.4 ± 0.05	1.3 ± 0.09	0.498
FS, %	57.2 ± 0.9	57.9 ± 2.0	0.749
IVSd, mm	1.1 ± 0.04	1.1 ± 0.05	0.632
PWd, mm	1.1 ± 0.04	1.1 ± 0.06	0.351

データは平均値 ± 標準誤差.

〔文献7より引用〕

表2 16週齢の control マウスおよび db/db マウスの左室内圧測定データ

	control (n = 5)	db/db (n = 5)	P value
HR, bpm	496 ± 36	434 ± 44	0.040 *
LVSP, mmHg	104 ± 10	106 ± 12	0.782
LVEDP, mmHg	2.8 ± 0.9	4.0 ± 1.7	0.547
positive dP/dt, mmHg/msec	9687 ± 1252	9710 ± 1124	0.976
negative dP/dt, mmHg/msec	- 7609 ± 666	- 6512 ± 750	0.041 *
Tau, msec	9.9 ± 0.77	13.5 ± 3.1	0.038 *

データは平均値 ± 標準誤差.

〔文献7より引用〕

Ⅲ. 結 果

1. 心機能・血行動態評価

表1⁷⁾に示すように左室拡張末期径および左室内径短縮率に有意な差はみられなかった. マイクロマノメータチップカテーテルによる左室内圧の測定の結果を表2⁷⁾に示す. 左室収縮期圧や positive dP/dt, 左室拡張末期圧に有意な差はみられなかった. 一方で, 拡張能の指標とされる negative dP/dt および Tau は有意に db/db 群で低下, 延長しており, 16 週齢の db/db マウスは拡張障害期の糖尿病性心筋症モデルマウスであることを示した.

2. 心室不整脈の誘発性評価

心室不整脈の誘発性に関しては, ランゲンドルフ灌流心を用いて高濃度カルシウムおよび 1 μM のイソプロテレノール負荷での評価を行った. 図2⁷⁾に示すように, db/db 群では control 群と比較して有意に心室期外収縮の発生数が増加していた. また, arrhythmia score も db/db 群において有意に増加し

た. 一方で, エンパグリフロジンを灌流することでそれらは有意に抑制された. しかし, VT の発生数や二段脈, 2 連発の期外収縮といった complex PVC の発生数には有意差はみられなかった.

3. カルシウムハンドリング制御タンパクの発現量評価

細胞内カルシウムハンドリングの制御にかかわるタンパク発現量および, それらのエンパグリフロジンによる影響を比較するため, 30 分間の通常 Tyrode 液およびエンパグリフロジン 1 μM を含有する Tyrode 液を灌流した後の心筋のタンパク発現量を免疫ブロット法で評価した. RyR の発現量は 3 群間で有意差を認めなかったが, CaMK II による RyR のリン酸化は db/db 群で有意に増加し, エンパグリフロジンにより抑制された(図 3A)⁷⁾. SERCA2a の発現量は 3 群間で有意差を認めなかった(図 3B)⁷⁾. CaMK II の発現量に 3 群間で有意差を認めなかったが, CaMK II の Thr286 の自己リン酸化は db/db 群で有意に増加し, エンパグリフロジンの投与により

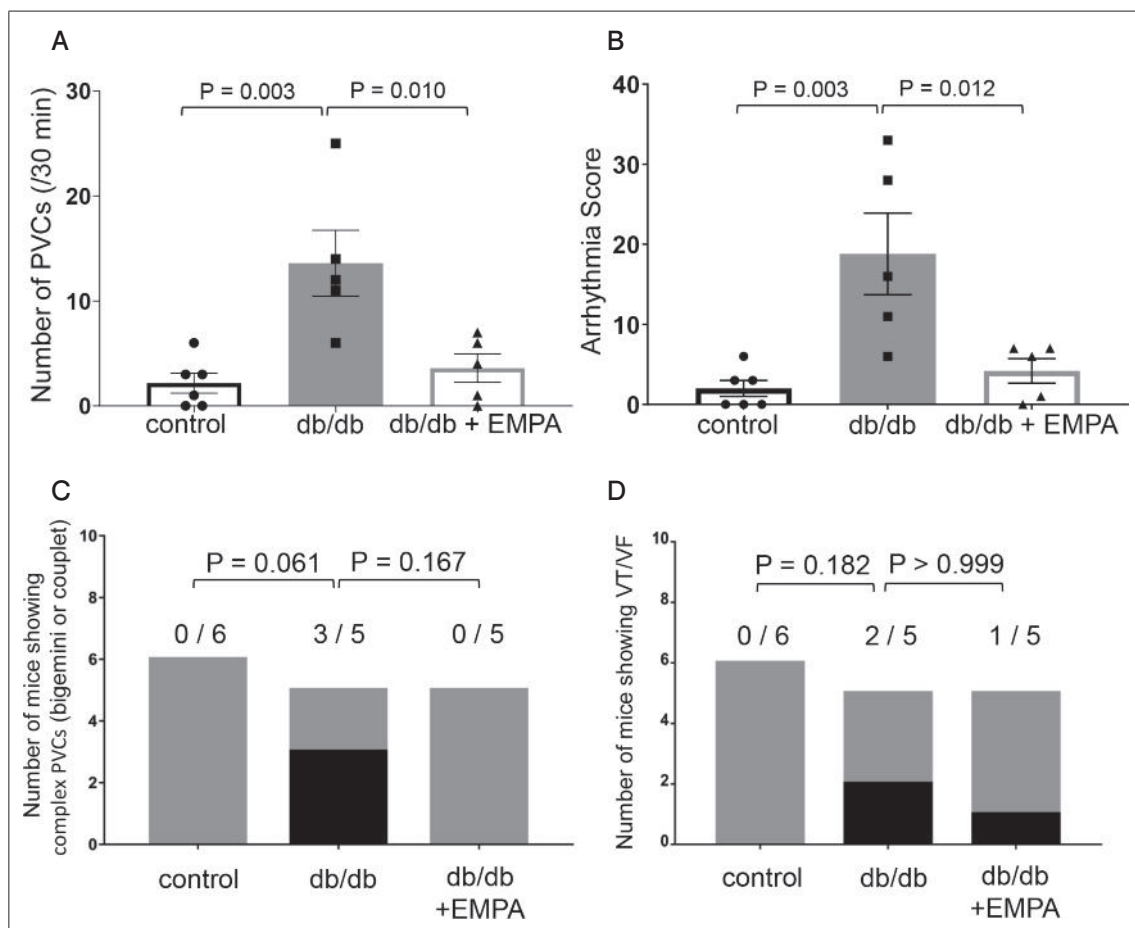


図2 ランゲンドルフ灌流心での不整脈誘発性評価

30分間のイソプロテレノールおよび高濃度カルシウム負荷による心室期外収縮の発生数(A)および arrhythmia score (B)はどちらも control群と比較して db/db群で有意に増加していたが、エンパグリフロジンにより抑制された。Complex PVC (C)および VT/Vfの発生数(D)は3群間で有意な差がみられなかった。〔文献7より引用〕

有意に抑制された(図 3C)⁷⁾。一方で、ホスホランバンの発現量に3群間で有意差はなく、CaMK IIによるホスホランバンの Thr17 のリン酸化も3群間で有意差を認めなかった(図 3D)⁷⁾。以上の結果から、拡張障害期の糖尿病性心筋症では、CaMK IIの自己リン酸化の増加により RyR の過リン酸化が増加しているが、エンパグリフロジンの投与により、これらが抑制されることが示された。つまり、エンパグリフロジンは糖尿病性心筋症において活性化した CaMK II を抑制していた。しかし、SERCA2a の制御タンパクであるホスホランバンの CaMK II によるリン酸化は糖尿病では増加しないことがわかった。

4. 心筋タンパクの O-GlcNAcylation の比較

db/db 群では心筋全体のタンパクの O-GlcNAcylation が増加し、エンパグリフロジンの投与により有意に抑制された(図 4)⁷⁾。これらの結果から、心筋細胞で O-GlcNAcylation が増加しており、エンパグリフロジンはこれを有意に抑制することで CaMK II の活性を抑制している可能性が示唆された。

5. エンパグリフロジンの心筋細胞へのグルコース取り込み抑制の評価

2- (N- (7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) amino) -2-deoxyglucose の細胞への取り込みを蛍光強度により

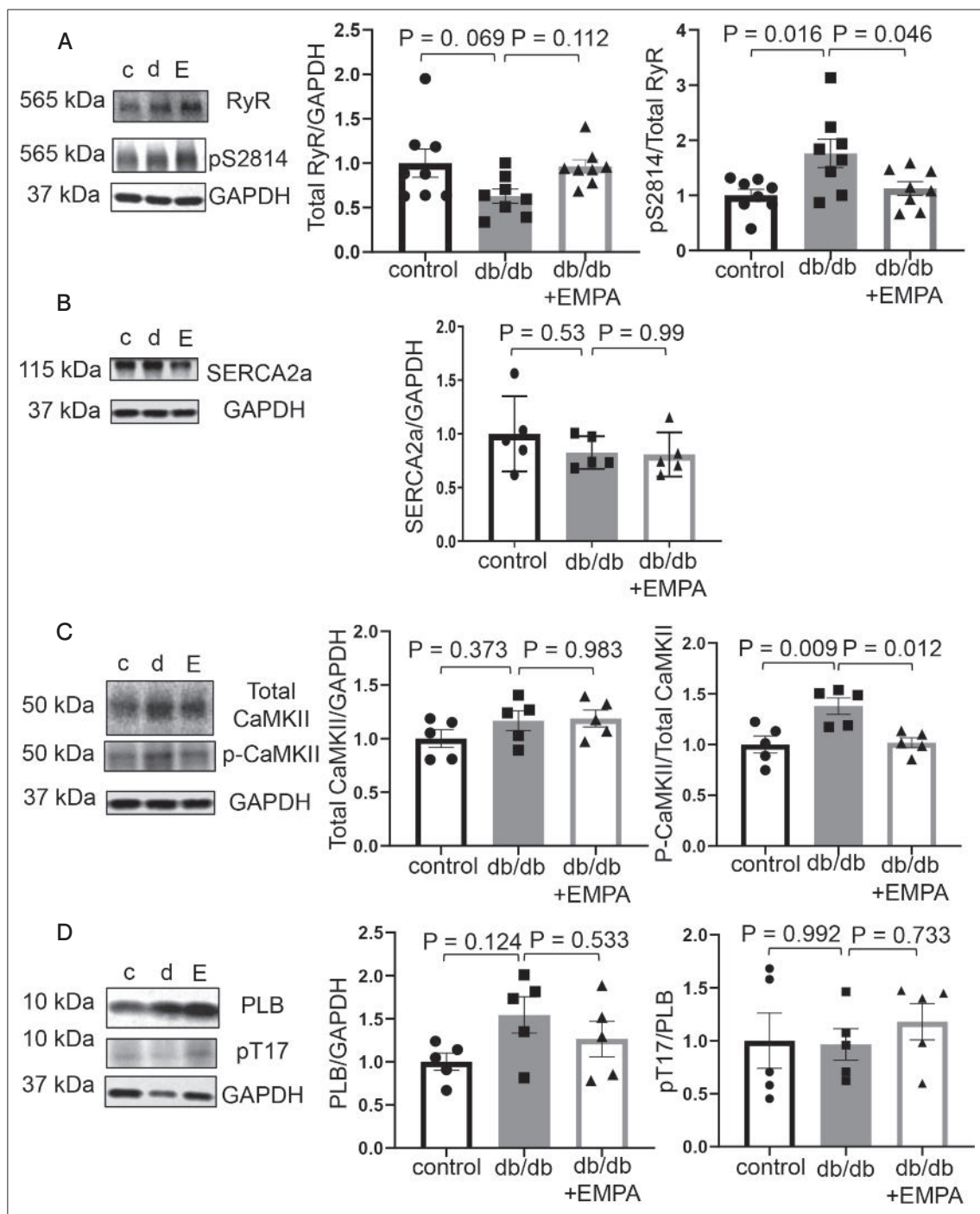


図3 細胞内カルシウムハンドリング制御蛋白の発現量の比較

A : RyRおよびそのCaMK IIによるリン酸化(pSer2814)の比較, B : SERCA2aの発現量の比較, C : CaMK IIおよびその自己リン酸化(pThr286)の比較, D : ホスホランパンおよびそのCaMK IIによるリン酸化(pThr17)の比較.
〔文献7より引用〕

比較することで細胞内へのグルコース取り込み能を検証した。Controlマウス、db/dbマウスどちらの心

室筋細胞においてもエンパグリフロジンは細胞内へのグルコースの取り込みを抑制していた(図5)⁷⁾。

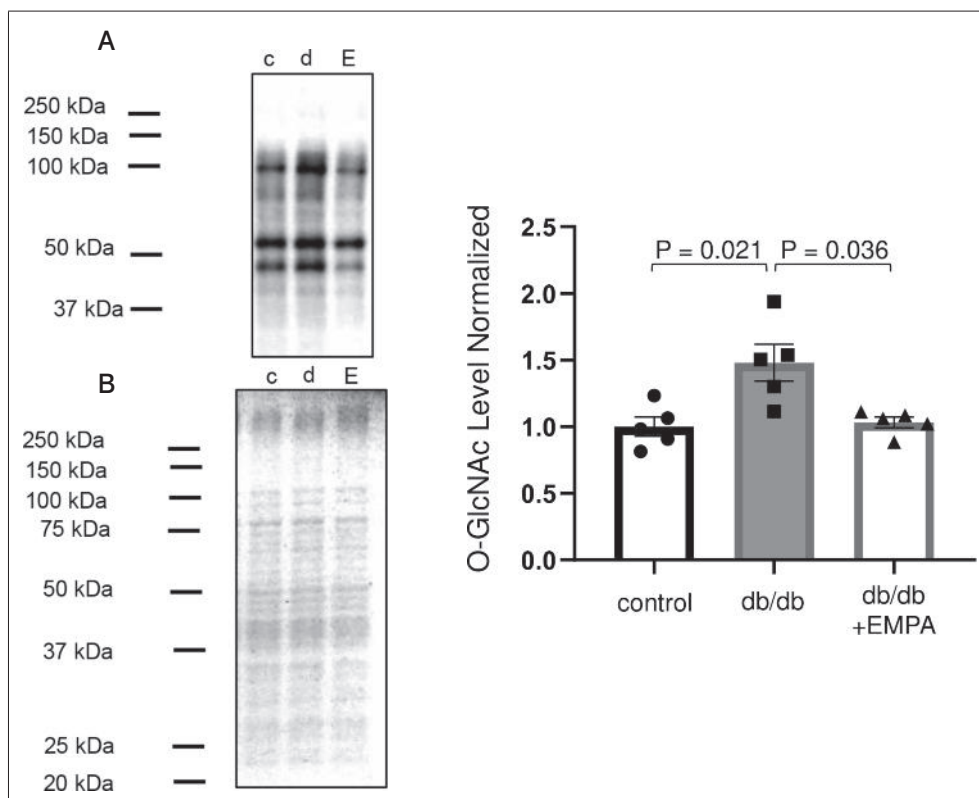


図4 心室筋における *O*-GlcNAcylation の比較

b/db 群では control 群と比較して有意に *O*-GlcNAcylation が増加し、エンパグリフロジンの投与により有意に抑制された。〔文献7より引用〕

以上の結果から、エンパグリフロジンは *O*-GlcNAc の基質であるグルコースの細胞内への取り込みを抑制することで、*O*-GlcNAcylation を抑制している可能性が示唆された。

6. エンパグリフロジンの細胞内カルシウムハンドリング改善効果

①カルシウムウェーブの評価

カルシウムウェーブの数は control 群と比較して db/db 群で有意に増加し、エンパグリフロジンで有意に抑制された。エンパグリフロジンに追加して、*O*-GlcNAcase の阻害薬であるチアメット G (ThmG) を投与することで、再度カルシウムウェーブは増加した(図 6A~C)⁷⁾。

②カルシウムスパークの評価

カルシウムスパークの頻度は control 群と比較して db/db 群で有意に増加し、エンパグリフロジン

で有意に抑制された。エンパグリフロジンに追加してチアメット G を投与することで、再度カルシウムスパークは増加した(図 6D, E)⁷⁾。

③小胞体内カルシウム含有量の評価

小胞体のカルシウム含有量を評価する目的で、10 mM のカフェインの急速投与を行った。Control 群と比較して db/db 群では小胞体カルシウム含有量の有意な低下を認めたが、エンパグリフロジンを投与することで、小胞体カルシウム含有量の有意な増加が認められた。しかし、エンパグリフロジンに加えてチアメット G を投与することで、再度小胞体カルシウム含有量の有意な低下を認めた(図 6F, G)⁷⁾。

④電気刺激によるカルシウムトランジェントの評価

0.5 Hz で field stimulation を行い定常状態に達した後、ラインスキャンモードで撮像し、カルシウムトランジェントの評価を行った(図 7A)。カルシウ

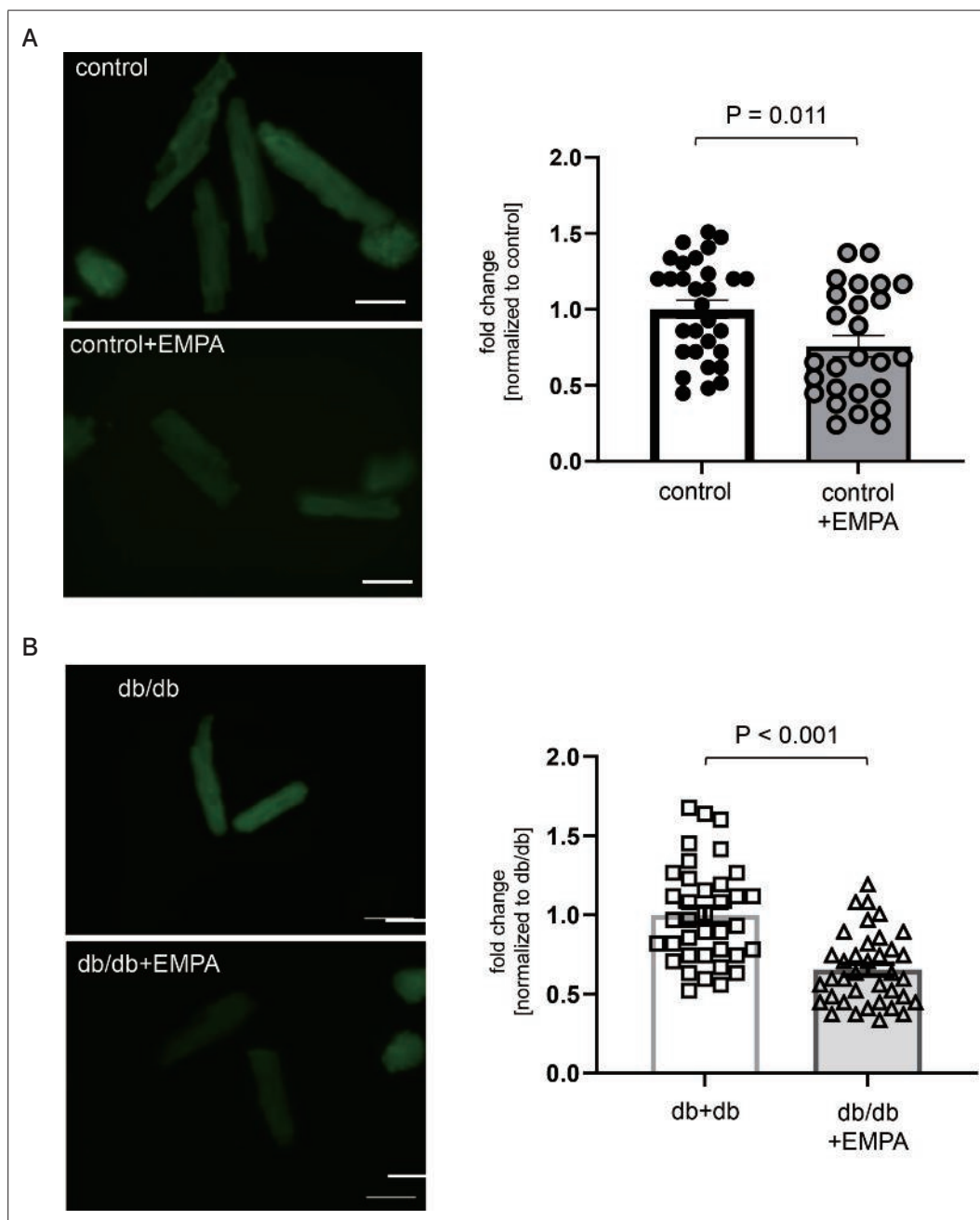


図5 エンパグリフロジンの心室筋に対するグルコース取り込み抑制の評価

Controlマウス(A), db/dbマウス(B)の両群でエンパグリフロジンが心室筋細胞へのグルコース取り込みを抑制した.

[文献7より引用]

ムトランジェントの波高値は controlマウスと比較して db/dbマウスで有意に低下し, エンパグリフロジンの投与により有意に改善した. エンパグリフ

ロジンにチアメット Gを追加投与しても波高値に変化はみられなかった(図 7B)⁷⁾. カルシウムトランジェントの減衰時間の時定数 τ は controlマウス

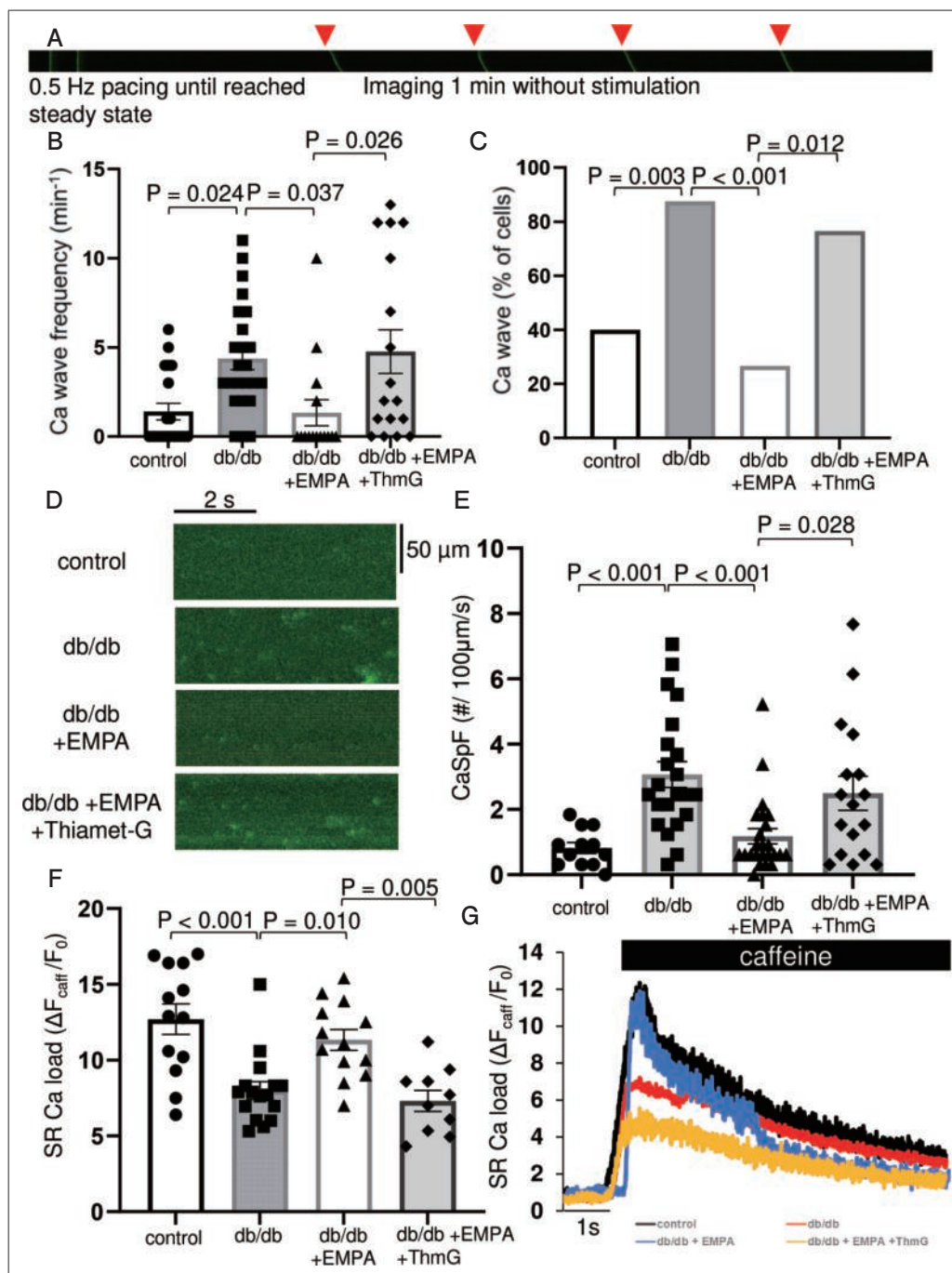


図6 カルシウムリークとエンパグリフロジンの作用

- A: カルシウムウェーブのラインスキャンモードによる記録の代表的画像。
 B, C: カルシウムウェーブの発生数(B)およびカルシウムウェーブが見られた細胞数(C)の比較。
 D, E: カルシウムスパーク記録の代表的画像(D)とカルシウムスパークの頻度の比較(E)。
 F, G: カフェインの急速投与により得られた小胞体カルシウム含有量の比較(F)と代表的な蛍光強度比のプロット(G)。

[文献7より引用]

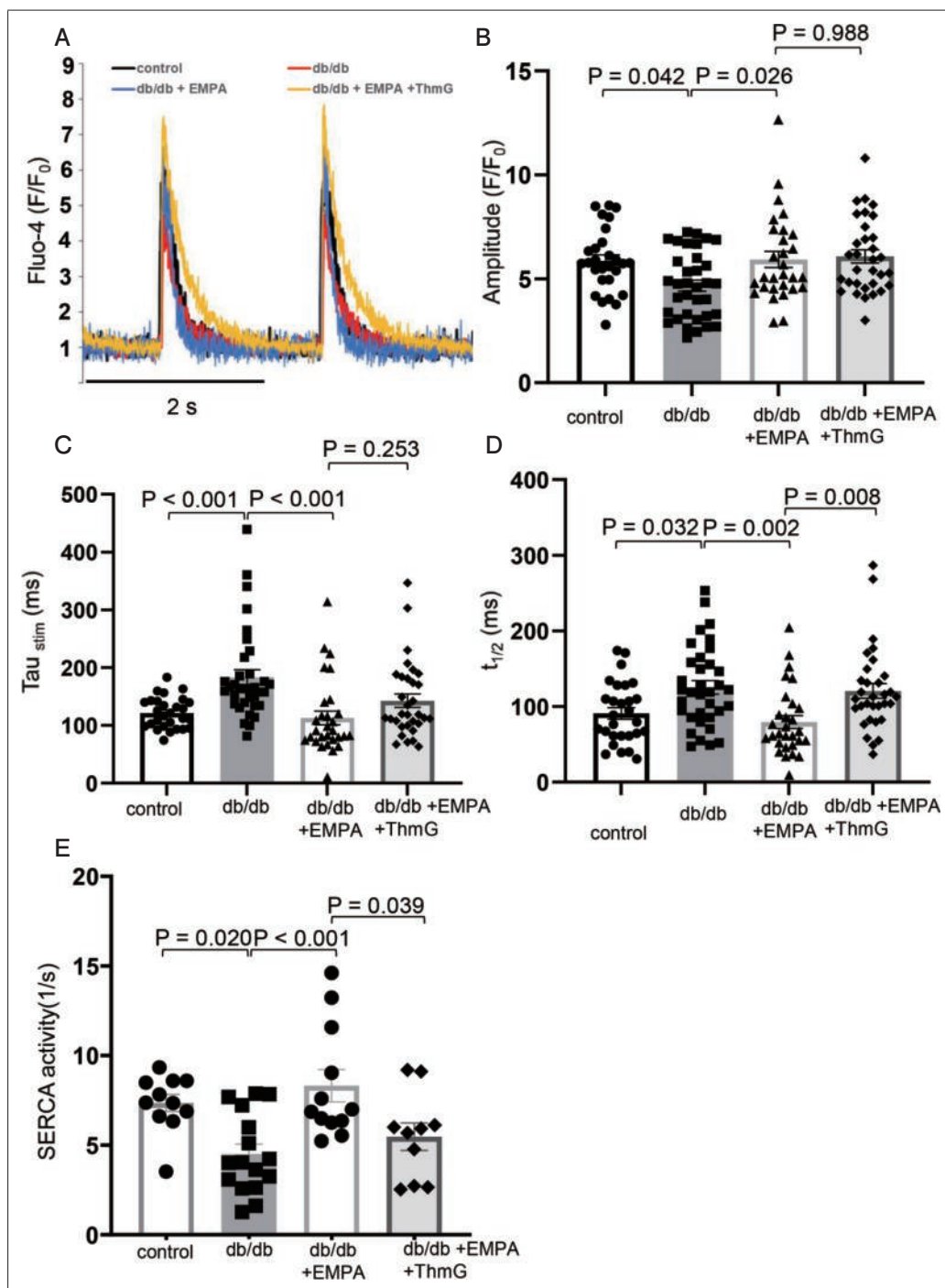


図7 カルシウムトランジェントの解析結果

A: 各群の代表的な蛍光強度比のプロット。

B: 各群のカルシウムトランジェントの波高値の比較。

C: 各群のカルシウムトランジェントの減衰時間の時定数 τ の比較。

D: 各群のカルシウムトランジェントの半減期の比較。

E: ペーシング時、カフェイン投与時のカルシウムトランジェントの減衰時間の時定数 τ から計算される SERCA2a の機能の比較。

[文献7より引用]

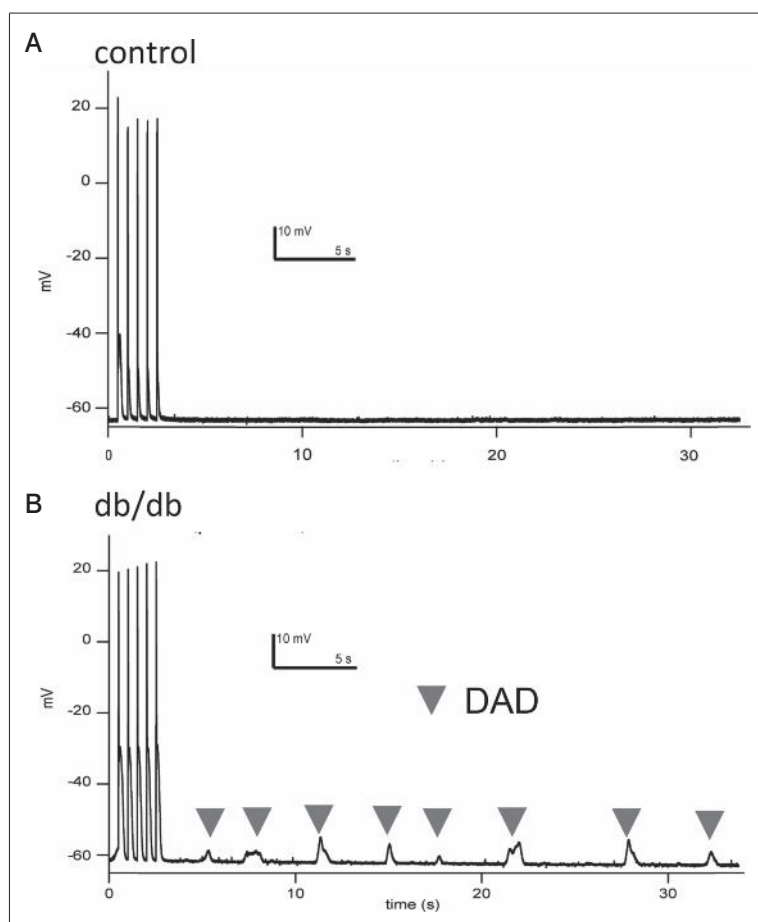


図 8
ホールセルパッチクランプ法による心筋細胞の膜電位記録
Controlマウス(A), db/dbマウス(B)の単離心筋細胞の膜電位の代表例。

〔文献7より引用〕

と比較して db/dbマウスで有意に延長し，エンパグリフロジンの投与により有意に短縮した．エンパグリフロジンにチアメット G を追加投与しても， τ には有意な変化がみられなかった(図 7C)⁷⁾．カルシウムトランジェントの半減期は controlマウスと比較して db/dbマウスで有意に延長し，エンパグリフロジンを投与することで有意に短縮した．しかし，エンパグリフロジンにチアメット G を追加投与することで有意な延長がみられた(図 7D)⁷⁾．

⑤ SERCA2aの機能評価

ペーシング時，カフェイン投与時のカルシウムトランジェント両者の減衰時間の τ から，SERCA2aの機能を算出した．Controlマウスと比較して，db/dbマウスでは SERCA2aの機能が有意に低下していたが，エンパグリフロジンを投与することで有意な改善が得られた．エンパグリフロジンにチアメット G

を加えることで，SERCA2aの機能は有意に低下した(図 7E)⁷⁾．

7. ホールセルパッチクランプ法による膜電位の観察

カルシウムハンドリング異常が，膜電位に与える影響を評価するため，拡張期の自発的な活動電位，遅延後脱分極(DAD：delayed after depolarization)の頻度をパッチクランプ法で記録した．Control群ではほとんど見られなかったDADが db/db群の心筋細胞では頻回に記録された(図 8)．

IV. 考 察

以下に今回の研究結果をまとめる．

①拡張障害期の糖尿病性心筋症においてカルシウムハンドリング異常を背景とした心室不整脈の増加が見られた．

②エンパグリフロジンは心室不整脈の誘発性を抑

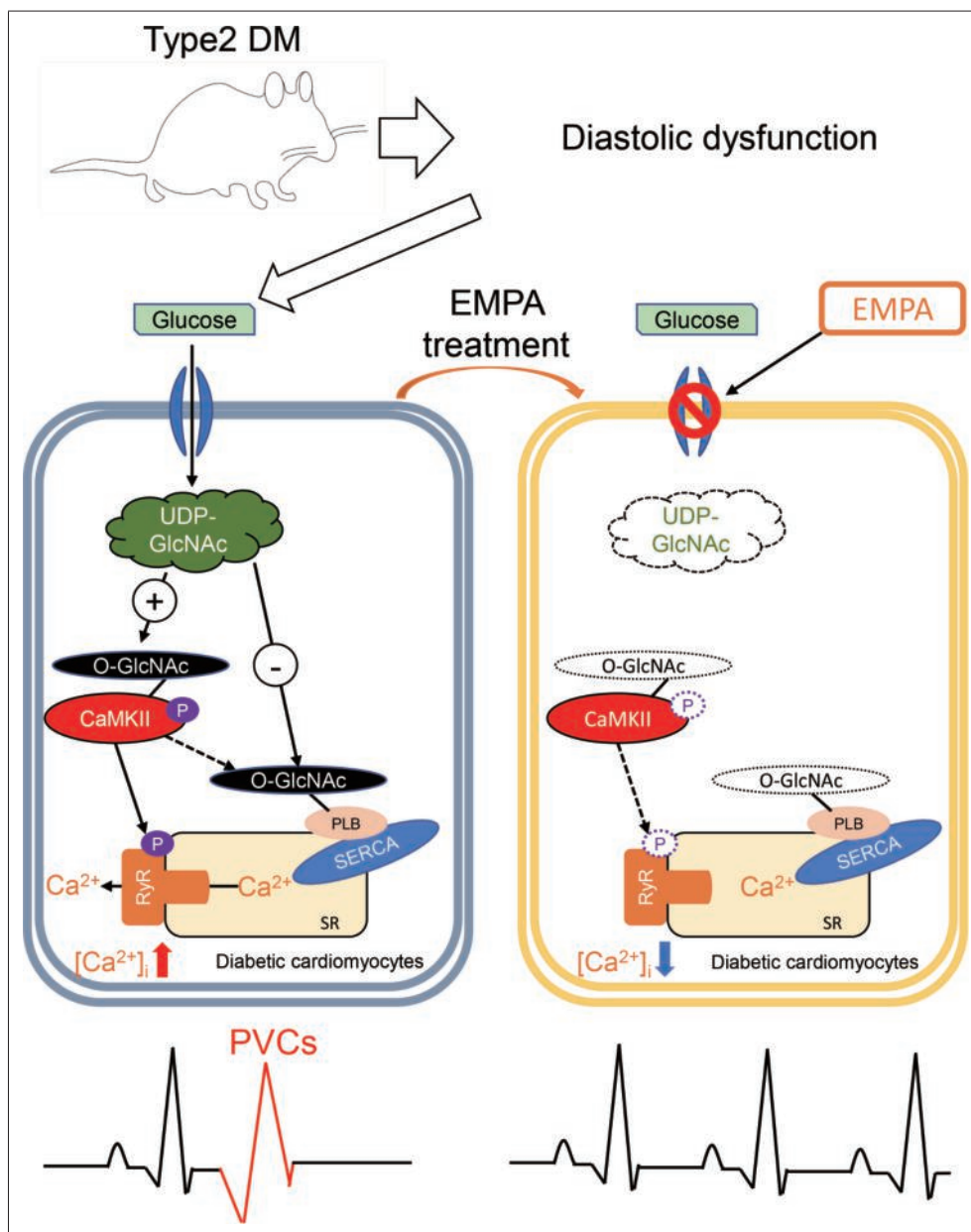


図9 本研究の概要

16週齢の2型糖尿病モデルマウスでは拡張障害を呈しており、心筋細胞の *O*-GlcNAcylation が亢進することで小胞体からのカルシウムリークが増加し、PVCの増加につながっている。エンパグリフロジンは *O*-GlcNAcylation の器質であるグルコースの細胞内への取り込みを抑制することでタンパクの *O*-GlcNAcylation を抑制し、カルシウムリークを減少させ PVC を抑制していると考えた。

制した。

③エンパグリフロジンは心筋細胞におけるグルコース取り込みを抑制し、心筋全体の *O*-GlcNAcylation を抑制した。

④エンパグリフロジンは小胞体からのカルシウムスパークやカルシウムウェーブを抑制し、小胞体のカルシウム含有量を増加させた。

⑤エンパグリフロジンは細胞内カルシウムハンド

リングを改善した。

⑥チアメット G はエンパグリフロジンのカルシウムハンドリング改善効果を打ち消した。

本研究ではエンパグリフロジンの細胞内カルシウムハンドリング改善による心室不整脈抑制効果を示した。その機序として細胞内へのグルコース取り込みを抑制することで、タンパク翻訳後修飾の一つである *O*-GlcNAcylation を減少させることにより得られる可能性を示した。これまで心筋細胞には SGLT2 が存在しないと報告されてきたが⁸⁾、Li らはエンパグリフロジンがグルコーストランスポーターである GLUT (glucose transporter) 1, 4 および SGLT2 に高い親和性を持ち、心筋へのグルコース取り込みを抑制することを報告した⁹⁾。われわれは、本研究において単離心室筋細胞でもエンパグリフロジンが心筋細胞内へのグルコース取り込みを抑制することを示した。しかし、エンパグリフロジンがいずれのグルコーストランスポーターに作用しているかは検討できておらず、今後の検討課題である。一方で、心筋細胞内カルシウムハンドリングにおいて、ホスホランバンは SERCA2a を抑制的に制御するため、ホスホランバンがリン酸化修飾されると、SERCA2a の機能は亢進する。このため、db/db マウスで観察された CaMK II の活性化亢進はホスホランバンのリン酸化を亢進し、結果として SERCA2a 機能は亢進するはずである。しかし、本研究では db/db マウスで SERCA2a 機能が低下し、エンパグリフロジンの投与によって SERCA2a の機能の改善を認めた。この結果から、db/db マウスにおける SERCA2a の機能低下については、CaMK II の活性化以外の機序が関与していることが示唆された。タンパクの *O*-GlcNAcylation は 2 型糖尿病で亢進し、糖尿病性心筋症の病態に深く関連していることが報告されている¹⁰⁾。また、心筋細胞内のカルシウムハンドリングに関しても、CaMK II の Ser280 が *O*-GlcNAcylation を受けることで CaMK II の機能亢進が生じ、カルシウムスパークが増加すること⁵⁾、ホスホランバンの Ser16 が *O*-GlcNAcylation される

ことによりホスホキナーゼ A による Ser16 のリン酸化だけではなく CaMK II による Thr17 のリン酸化も阻害され、SERCA2a の機能低下が生じることが示されている¹¹⁾。今回の実験結果と既報からエンパグリフロジンは CaMK II の Ser280、ホスホランバンの Ser16 の *O*-GlcNAcylation を抑制することでカルシウムハンドリングの改善効果が得られるのではないかと考えた(図 9)。しかし、本研究では CaMK II やホスホランバンなどの個々のタンパクの *O*-GlcNAcylation に関する検討はすることができなかったため、これらも今後の検討課題である。

実臨床ではエンパグリフロジンは血糖降下薬として広く使用されており、経口投与により本研究で明らかとなった心筋への直接作用だけではなく血糖降下作用も加わり基質であるグルコースの血中濃度が低下することでさらに *O*-GlcNAcylation が抑制されることが期待できる。

V. 結 語

エンパグリフロジンは糖尿病モデルマウスの拡張障害期の心臓において心室不整脈抑制作用および細胞内カルシウムハンドリング改善効果を有していた。その作用機序はこれまで不明であったが、本研究で細胞内へのグルコース取り込みを抑制することで、細胞内カルシウムハンドリング制御タンパクの *O*-GlcNAcylation を抑制していることが関与している可能性が示された。

付記

本稿は第 29 回日本不整脈心電学会学術奨励賞最優秀賞を受賞した論文を元に、総説としてまとめたものである。なお、図表については受賞論文より引用させていただいた。

受賞論文

Kadosaka T, Watanabe M, Natsui H, et al. : Empagliflozin attenuates arrhythmogenesis in diabetic cardiomyopathy by normalizing intracellular

Ca (2+) handling in ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023 ; 324 : H341-H354.

利益相反・研究財源

本研究は「the Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI」(Grant Numbers 18K08058 to Dr Watanabe ; 18K15874 to Dr Temma ; 19K17584 to Dr Kamada ; and 22K2064602 to Dr Kadosaka)」の研究費により実施された。

〔文 献〕

- 1) Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. : Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death : A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal.* 2018 ; 28 : 543-556
- 2) Lynge TH, Svane J, Pedersen-Bjergaard U, et al. : Sudden cardiac death among persons with diabetes aged 1-49 years : a 10-year nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Journal.* 2020 ; 41 : 2699-2706
- 3) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. : 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal.* 2013 ; 62 : e147-e239
- 4) Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. : ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD : the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) . *Journal.* 2013 ; 34 : 3035-3087
- 5) Hegyi B, Fasoli A, Ko CY, et al. : CaMK II Serine 280 O-GlcNAcylation Links Diabetic Hyperglycemia to Proarrhythmia. *Journal.* 2021 ; 129 : 98-113
- 6) G. C. Fernandes, A. Fernandes, R. Cardoso, et al. : Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure : A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Journal.* 2021 ; 18 : 1098-1105
- 7) Kadosaka T, Watanabe M, Natsui H, et al. : Empagliflozin attenuates arrhythmogenesis in diabetic cardiomyopathy by normalizing intracellular Ca (2+) handling in ventricular cardiomyocytes. *Journal.* 2023 ; 324 : H341-H354
- 8) Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, et al. : Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *Journal.* 2018 ; 5 : 642-648
- 9) Li X, Lu Q, Qiu Y, et al. : Direct Cardiac Actions of the Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Empagliflozin Improve Myocardial Oxidative Phosphorylation and Attenuate Pressure-Overload Heart Failure. *Journal.* 2021 ; 10 : e018298
- 10) Banerjee PS, Lagerlof O, Hart GW : Roles of O-GlcNAc in chronic diseases of aging. *Journal.* 2016 ; 51 : 1-15
- 11) Haudek KC, Patterson RJ, Wang JL : Inhibition of phospholamban phosphorylation by O-GlcNAcylation : implications for diabetic cardiomyopathy. *Journal.* 2010 ; 20 : 1199-207

Empagliflozin Attenuates Ventricular Arrhythmia in Diabetic Cardiomyopathy by Normalizing Intracellular Ca^{2+} Handling

Takahide Kadosaka, Masaya Watanabe, Toshihisa Anzai

Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Abnormalities in intracellular calcium handling due to diabetic cardiomyopathy have been reported as a cause of sudden cardiac death in patients with diabetes. Meanwhile, selective sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, which were initially developed as antidiabetic drugs, have attracted attention for their cardioprotective effects and have become a standard treatment for heart failure. In addition, selective SGLT2 inhibitors have been reported to reduce the risk of sudden cardiac death. However, the mechanism has not fully examined. In this review, we introduce our findings from experiments using a diabetic mouse model which demonstrate a relationship between intracellular calcium handling abnormalities and the occurrence of ventricular arrhythmias as well as the inhibitory effects of selective SGLT2 inhibitors on ventricular arrhythmias through the improvement of intracellular calcium handling. Our research suggests that the selective SGLT2 inhibitor empagliflozin suppresses O-linked N-acetylglucosamine-mediated post-translational modifications of calcium handling regulatory proteins, thereby improving calcium handling abnormalities and ultimately suppressing ventricular arrhythmias.

Keywords : Intracellular calcium handling, Diabetic cardiomyopathy, Ventricular arrhythmia, Selective sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, O-linked N-acetylglucosamine