

Slavica Savić*, Biljana Beleslin, Slavica Ćirić, Mirjana Stojković,
Tijana Lalić, Tanja Nišić, Miloš Stojanović, Jasmina Ćirić, Miloš Žarković

TIROTOKSIČNA PERIODIČNA PARALIZA

Apstrakt: Tirotoksična periodična paraliza je retko oboljenje, obično se teško dijagnostikuje, a ima veliki značaj pre svega zbog potencijalnih teških komplikacija. Najčešća je u Aziji, sa incidencom 1.8–1.9% pacijenata sa tirotoksikozom, dok je incidenca u ostalim geografskim regijama značajno manja. Predominantno se javlja kod muškaraca mlađe životne dobi, manifestuje se recidivirajućim epizodama mišićne slabosti od blage do kompletne flakcidne paralize, trajanja do 72 sata, sa potpunom rezolucijom između ataka. Najčešće je zahvaćena proksimalna muskulatura donjih ekstremiteta, ali može se ispoljiti i kao tetrapareza, bez poremećaja senzibiliteta i funkcije sfinktera. Težina paralitičkog ataka korelira sa težinom hipokalijemije, ali ne i sa kliničkim manifestacijama tirotoksikozе ili nivoom tiroidnih hormona. Najozbiljnije komplikacije su paraliza respiratorne muskulature i teške kardijalne aritmije. TPP je najčešća u obolelih od M. Graves, a moguća je i u slučajevima subakutnog tiroiditisa, toksične nodozne strume, toksičnog adenoma, TSH sekretujućeg tumora hipofize i jatrogene hipertireoze. Ključni događaj paralitičkog ataka je hipokalijemija ($<3\text{mmol/L}$), kao posledica masivnog akutnog šifta serumskog kalijuma u intracelularni prostor skeletnih mišića. Aktivni transport K^+ odigrava se preko Na^+/K^+ -ATP-aznih pumpi, koje genomskim i negenomskim mehanizmima stimulišu tiroidni hormoni, ali i insulin i kateholamini. Drugi patogenetski mehanizam je blokada efluksa K^+ , usled mutacije u genu za Kir2.6 K^+ kanale, dokazane u oko 1/3 obolelih. Osnovu terapije predstavlja dobra metabolička kontrola tiroidne bolesti. Pored medikamentne terapije tiro-supresivima, za prevenciju ataka važna je primena neselektivnih beta-blokatora, kao i izbegavanje precipitirajućih faktora. Svim pacijentima sa hipertireozom savetuje se definitivno lečenje operativnim putem ili aplikacijom RAI. Terapija akutnog ataka je obazriva suplementacija kalijuma uz primenu

* Slavica Savić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Dr Subotića 13, Beograd; e-mail: slsavic@yahoo.com

neselektivnih beta-blokatora. Uvođenje u eutiroidno stanje predstavlja izlečenje TPP.

Ključne reči: tirotoksikoza, periodična paraliza, hipokalijemija, Na⁺/K⁺-ATP-azna pumpa, Kir2.6 K⁺ kanal

Uvod

Hipokalijemijske paralize (HP) obuhvataju veliki broj različitih stanja kojima je zajednička pojava mišićne slabosti sve do paralize, u stanjima hipokalijemije. Etiološki se mogu klasifikovati u dve grupe:

1) HP kao posledica akutnog šifta K⁺ u intracelularni prostor, indukovanog acido-baznim poremećajima, lekovima ili endogenim hormonima, bez deplecije totalnog telesnog K⁺;

2) HP koja nastaje zbog velikog telesnog deficita K⁺ usled gastrointestinalnih ili renalnih gubitaka.

Hipokalijemijska periodična paraliza (HPP) je heterogena grupa poremećaja koje karakteriše pojava epizoda mišićne slabosti i hipokalijemija usled akutnog šifta K⁺ u intracelularni prostor ali bez acido-baznog poremećaja. Izdvajaju se: a) familijarna hipokalijemijska periodična paraliza (FPP ili FHPP) koja je autosomno nasledno oboljenje, nastaje usled mutacije u voltažnom kanalu za Ca⁺⁺ u skeletnim mišićima Cav1.1 ili Na⁺ kanalu Nav1.4, znatno češća je u Evropi i Americi, obično se manifestuje pre 20. godine starosti; i dve nefamilijarne forme HPP koje su češće u osoba žute rase i hispano-amerikanaca, b) sporadična periodična paraliza (SPP) i c) tirotoksična periodična paraliza (TPP) (1).

Epidemiologija

Tirotoksična periodična paraliza (TPP) je komplikacija tirotoksikoze koju karakteriše trijada akutne hipokalijemije, mišićne slabosti / paralize i tirotoksikoze. Najčešće se opisuje u Azijata (Kinezi, Japanci, Korejanci, Filipinci, Vijetnamci) sa incidencom od 1.8–1.9% pacijenata sa tirotoksikozom. Poslednjih decenija se češće opisuje i u drugim populacijama, kao posledica globalizacije i imigracije. Incidenca TPP u Severnoj Americi je oko 0.1–0.2% tirotoksičnih pacijenata, dok podaci za Evropu nisu poznati. Iako je tirotoksikoza znatno češća kod žena, TPP se predominantno javlja kod muškaraca, sa odnosom M:Ž od 17:1 do 70:1 (2,3).

Klinička prezentacija

Tipična klinička prezentacija podrazumeva mladog muškarca, 20–40 godina (80%), sa pojavom rekurentnih tranzijentnih epizoda mišićne slabosti različite težine od blage do kompletne flacidne paralize. Proksimalna muskulatura je obično teže zahvaćena, slabost se prvo javlja na donjim ekstremitetima, potom zahvata mišiće ramenog pojasa, karlice i trupa, i na kraju muskulaturu gornjih ekstremiteta. Slabost mišića može biti asimetrična, a moguća je i prezentacija u vidu tetrapareze ali bez poremećaja senzibiliteta i funkcije sfinktera. Iako je respiratorna muskulatura retko zahvaćena, opisani su slučajevi teških ataka sa kompletnom paralizom respiratornih, bulbarnih i okularnih mišića. Ove epizode slabosti traju nekoliko sati do 72 h sa kompletnim oporavkom. Mogući su prodromalni simptomi u vidu bolova, grčeva ili krutosti mišića, ili blage slabosti pre pojave pravog ataka. Tokom ataka u većine pacijenata duboki tetivni refleksi su značajno smanjeni ili odsutni, a rede normalni. Nalaz elektromiograma (EMG) ukazuje na miopatske promene sa smanjenom amplitudom mišićnog akcionog potencijala, dok su testovi nervne kondukcije normalni. Kao i u FHPP, fizički napor može da indukuje slabost u pacijenata sa TPP i da reprodukuje EMG abnormalnosti. Ovi patološki mišićni odgovori gube se uspostavljanjem eutiroidnog stanja (1,2,3).

Tiroidni status

TPP se javlja isključivo u okolnostima tirotoksikoze, što znači da se ataci u potpunosti gube sa normalizacijom tiroidnog statusa. U većini objavljenih slučajeva postojali su blagi simptomi tirotoksikoze i vrlo blago povišene vrednosti tiroidnih hormona (u prospektivnoj studiji na 135 pacijenata samo 17% imalo je jasne kliničke manifestacije hipertireoidizma; nivo tiroidnih hormona je niži nego kod pacijenata sa nekomplikovanim hipertireozom). Često paralitički atak bude prva manifestacija tiroidne bolesti (samo 25% ima prethodno dijagnozu hipertireoidizma), kada je postavljanje dijagnoze TPP veoma teško. Većinu pacijenata sa TPP čine oboleli od M. Graves (96%; kao inicijalna manifestacija bolesti, u sklopu relapsa ili nakon terapije RAI), ali su opisani i oni sa subakutnim tiroiditisom, toksičnom nodoznom strumom, toksičnim adenomom, TSH sekretujućim tumorom hipofize, jatrogenom hipertireozom (ingestija ekscesivnih količina T4), amiodaronom indukovanom tirotoksikozom. Pacijenti nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu za periodičnu paralizu, ali u više od 20% imaju podatak o hipertireozu kod bar jednog člana uže porodice (1).

Laboratorijski parametri

Najznačajniji laboratorijski nalaz u TPP je hipokalijemija koja je tokom ataka uvek manja od 3mmol/L a može biti i do 1.1mmol/L, ređe su normalne vrednosti serumskog K⁺ (faza oporavka). Hipokalijemija nastaje kao posledica akutnog masivnog šifta K⁺ u intracelularni prostor, dominantno mišićnog tkiva, uz normalni ili niski urinarni K⁺ i bez ekscesivnog gubitka stolicom a u uslovima normalnog acido-baznog statusa. Težina hipokalijemije korelira sa težinom ataka i mišićne slabosti, ali ne i sa kliničkim manifestacijama hipertireoze ili nivoom tiroidnih hormona. Najtežu komplikaciju predstavljaju opasne ventrikularne aritmije (u EKG zapisu sreću se tahikardija, visoka QRS voltaža i AV blok I ili II stepena). Blaga do umerena hipofosfatemija (0.36–0.77mmol/L) opisana je u 2/3 slučajeva, posledica je intracelularnog šifta koji prati transport K⁺, uz niske fosfate u urinu. Serumski fosfat oporavlja se spontano na kraju paralitičkog ataka, a suplementacija može dovesti do hiperfosfatemije. Slično je i sa serumskim Mg⁺, koji je obično nisko normalan ili snižen, kao posledica intracelularnog šifta zbog oslobađanja endogenih kateholamina tokom stresa, oporavlja se spontano. Serumski kreatinin-fosfokinaza iz mišića povišena je u 2/3, obično onih koji su prethodno bili fizički aktivni, dok se rbdomioliza može desiti u težim atacima (1, 2, 3).

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Od strane više autora predloženi su algoritmi za brzu orijentaciju i dijagnozu, u uslovima službe hitne pomoći ili urgentnih centara, u kojima se ovi pacijenti najčešće zbrinjavaju. S obzirom na to da pacijenti sa TPP često imaju veoma blage simptome hipermetabolizma, kao i da nalaz tiroidnih hormona često nije moguće dobiti u kratkom roku, kliničke karakteristike kojima se može potvrditi dijagnoza su značajna hipokalijemija u stanju normalnog acido-baznog statusa uz smanjenu ekskreciju K⁺ urinom (urinarni K⁺<20mmol/L, izračunat TTG<3), hipofosfatemija sa smanjenom urinarnom ekskrecijom fosfata, kao i hiperkalciurija. Kao koristan parametar koristi se odnos kalcijum/fosfat u uzorku urina, koji pri vrednostima >1.4mmol/mmol ukazuje na TPP sa senzitivnošću od 100% i specifičnošću od 96%. (5, 6) Izmene u EKG zapisu sreću se u 83-100% pacijenata sa TPP, nalaz visoke voltaže QRS kompleksa zapažen je u oko 3/4, a ukoliko je udružen sa drugim EKG parametrima, kao što su sinusna tahikardija i AV blok, senzitivnost za TPP je čak 97% dok je specifičnost 67%. (7) U ostale karakteristične nalaze spadaju sistolna hipertenzija i hipokreatininemija uz povišen klirens kreatinina, kao indirektna posledica tirotoksikozе (1).

Diferencijalno dijagnostički najpre u obzir dolazi familijarna hipokalijemijaska paraliza (FHPP), budući da su paralitički ataci u ova dva oboljenja gotovo identični,

ali osnovnu razliku predstavlja budući uredan tiroidni hormonski status i pozitivna porodična anamneza za hipokalijemijsku paralizu. Osim toga, FHPP je češća u osoba bele rase, javlja se podjednako u oba pola i uglavnom se manifestuje pre 20. godine života. Treba razmotriti i sporadičnu hipokalijemijsku paralizu (SPP) ali i ostala stanja sa hipokalijemijom nastalom usled većih GIT gubitaka, mineralokortikoidnog ekscesa ili renalnih tubulskih poremećaja. Paralitički atak u sklopu TPP može da nalikuje i nekom od neuroloških oboljenja, kao što su Gullain-Barré sindrom, transversalni mijelitis, histerija ili akutna kompresija kičmene moždine, ali je, za razlikovanje od ovih stanja, bitno da ne postoji poremećaj u kontroli sfinktera, odnosno da nema poremećaja svesti i kognicije u sklopu TPP (2).

Patogeneza

Patogeneza TPP ostaje nedovoljno razjašnjena, iako su od prvog slučaja, opisanog početkom 20. veka do danas, upoznati brojni mehanizmi. Homeostaza ekstracelularnog K^+ primarno je regulisana aktivnošću Na^+/K^+-ATP -aze i K^+ kanala u skeletnim mišićima kao najvećeg rezervoara telesnog K^+ . Ovi kanali predstavljaju put za influks odnosno efluks K^+ iz ćelije. Sve studije do sada nedvosmisleno su dokazale povećan broj i aktivnost Na^+/K^+-ATP -aznih pumpi kod hipertiroidnih, dok je kod pacijenata sa TPP ova aktivnost još veća i vraća se na nivo sličan zdravim kontrolama uspostavljanjem eutiroidnog stanja. Tiroidni hormoni povećavaju Na^+/K^+-ATP -aznu aktivnost u skeletnim mišićima, preko genomskih mehanizama – vezujući se za *thyroid hormone responsive elements (TREs)* u regulatornoj regiji gena koji kodiraju 5 subjedinic Na^+/K^+-ATP -aze ($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ - i $\beta 4$ - subjedinic) stimulišu transkripciju, i nengenomskih mehanizama – posttranskripciono stimulišu inserciju ovih subjedinic u ćelijsku membranu. Međutim, budući da samo mali broj pacijenata sa hipertireozom razvije TPP, ovaj mehanizam ne može biti i jedini u patogenezi; odnosno, da bi došlo do značajne hipokalijemije, pored povećanog influksa, mora da postoji i smanjeni efluks K^+ iz ćelije. Insulin i kateholamini povećavaju Na^+/K^+-ATP -aznu aktivnost u skeletnim mišićima, ali i inhibiraju K^+ kanale tzv. Kir kanale (*inward rectifying K^+*), koji su ključni u transportu K^+ iz ćelije. Novije studije pokazale su postojanje mutacije (*loss-of-function*) u genu za Kir2.6 K^+ kanale specifične za skeletne mišiće (KCNJ18 gen), u čak 33% pacijenata sa TPP. KCNJ18 gen ima čak 4 TRE u svojoj promotorskoj regiji, što dovodi do povećane ekspresije Kir2.6 kanala u tirotoksikozii. Na ovaj način, povećana aktivnost Na^+/K^+-ATP -aze uz gubitak funkcije Kir2.6 kanala dovodi do hipokalijemije, paradoksalne depolarizacije zbog disbalansa u struji K^+ u ćeliju i iz nje, i posledične inaktivacije Na^+ kanala i mišićne neekscitabilnosti, odnosno paralize (2,4,8).

Ostaje nejasno šta je razlog pojave paralitičkih ataka kod većine obolelih koji nemaju mutacije za Kir2.6. Tokom ranijih godina ispitivana je povezanost drugih

kandidata gena sa predispozicijom za TPP, gena HLA kompleksa (nejasan značaj s obzirom na poznatu asocijaciju određenih HLA haplotipa sa Graves-ovom bolešću), gena odgovornih za pojavu FHPP koji kodiraju subjedinice voltažno zavisnih Ca^{++} kanala (nijedna poznata mutacija nije dokazana kod TPP, pronađeni su određeni *single-nucleotide polymorphisms (SNPs)*, u intronima koji su u, ili u blizini TRE gena, što možda menja afinitet za vezivanje TRE), a nije potvrđena ni asocijacija TPP sa mutacijama gena za subjedinice Na^{+}/K^{+} -ATP-aze, niti sa polimorfizmom za gen β 2-adrenergičkog receptora (2, 9).

Shema 1. Patogeneza paralitičkog ataka u TPP

Pored tiroidnih hormona, važnu ulogu u patogenezi imaju i drugi endogeni hormoni:

– insulin preko IRS (*insulin-responsive sequences*) u regulatornom regionu Na^{+}/K^{+} -ATP-aznih gena stimuliše aktivnost ove pumpe i ima permisivnu ulogu u influksu K^{+} , dok blokira efluks preko Kir kanala; brojne studije su ukazale na značajnu razliku u BMI i obimu struka u odnosu na hipertiroidne bez TPP; odnosno na hiperinsulinemiju kod ovih pacijenata sa prenaplašenim odgovorom insulina tokom OGTT (signifikantna razlika u nivou insulina u 60,120,180. minutu testa; nema značajne razlike u baznim vrednostima insulina niti u nivou HOMA-IR); ovim se objašnjava pojava ataka TPP udružena sa obrokom bogatim ugljenim hidratima (4); u oko 18% pacijenata izvođenjem OGTT može se indukovati epizoda mišićne slabosti sa hipokalijemijom (pad K^{+} u 60min, mišićna slabost tokom drugog sata), pri čemu nema značajne razlike u nivou insulina u odnosu na TPP pacijenata kod kojih se atak ne može provocirati (10, 11).

– androgeni – izrazita predominacija muškaraca među obolelima ukazuje na značajnu ulogu androgena u patogenezi. Testosteron indukuje hipertrofiju mioblasta, povećava odnos mišićne mase u odnosu na ukupnu telesnu masu i povećava ukupno prisustvo i aktivnost Na^{+}/K^{+} -ATP-aze; ispitivanja nivoa ukupnog i slobodnog testosterona kod pacijenata sa TPP dokazala su povišen nivo ovih parametara u odnosu na obolele od Graves-ove bolesti; estrogen i progesteron smanjuju aktivnost Na^{+}/K^{+} -ATP-azne pumpe u animalnim modelima (12, 13);

– kateholamini su snažni aktivatori Na^{+}/K^{+} -ATP-azne aktivnosti i blokatori Kir kanala; u uslovima stresa značajno se više oslobađaju kod muškaraca, moguće je da viša plazma koncentracija kateholamina ujutro uz povišen simpatički tonus predstavlja razlog za pojavu ataka u tom periodu (1).

Do sada je utvrđeno više precipitirajućih faktora u nastanku ataka (endogeni i egzogeni faktori koji stimulišu Na^{+}/K^{+} -ATP-azu). Više od 2/3 ataka javlja se tokom prepodneva (70%; 04–12h), nekoliko sati nakon obilnijeg obroka ili neposredno po buđenju, odnosno u večernjim satima (19%; 17–23h). Najčešći precipitirajući faktori su unos hrane bogate ugljenim hidratima ili intenzivna fizička aktivnost (dovodi do

oslobađanja K^+ iz skeletnih mišića, dok u fazi relaksacije dolazi do influksa K^+), ali se u literaturi spominju i drugi – unos alkohola, unos veće količine soli, izlaganje hladnoći, menstruacija, akutna infekcija gornjeg respiratornog trakta, trauma, emocionalni stres i primena određenih lekova (kortikosteroidi, acetazolamid, NSAIL, beta-agonisti). U oko 35% pacijenata može se utvrditi bar jedan precipitirajući faktor koji prethodi pojavi paralitičkog ataka unutar 24h. Sezonske varijacije u pojavi ataka objašnjavaju se češćim spoljnim fizičkim aktivnostima, većim gubitkom K^+ perspiracijom, kao i unosom slatkih napitaka tokom leta i jeseni (35% ataka u periodu jun–avgust i 30% tokom septembra–novembra), (1).

Terapija

Osnovu terapijskog pristupa u TPP predstavlja dobra metabolička kontrola i uvođenje pacijenta u eutiroidno stanje. Medikamentna terapija obuhvata antitiroidne lekove uz neselektivne beta-blokatore koji inhibiraju aktivnost Na^+/K^+ -ATP-azne pumpe i tako preveniraju rekurentne atake (propranolol u dozi 160mg/dan prevenira nove atake u 2/3 slučajeva, tokom faze hipermetabolizma i posle primene terapije RAI, a može da spreči pojavu paralize i tokom opterećenja ugljenim hidratima). Definitivna terapija operativnim lečenjem ili primenom RAI indikovana je za obolele od M. Graves, toksičnog adenoma odnosno polinodozne toksične strume. U fazi hipermetabolizma veoma je važno izbegavanje precipitirajućih faktora. U fazi akutnog ataka primenjuje se suplementacija kalijuma (KCl), parenteralno, oralno ili na oba načina, u ukupnoj dozi do 50mmol, čime se skraćuje trajanje paralitičkog ataka. Ekscesivna terapija može da dovede do hiperkalijemije u fazi oporavka, kada se dešava šift K^+ u ekstracelularni prostor, zbog čega se savetuje terapija minimalnim potrebnim dozama (10mmol/h iv ili 2g na 2h po). Suplementacija K^+ između ataka nije opravdana, jer ne može da prevenira paralitičke atake. Neselektivni β -blokator propranolol primenjen u akutnoj fazi per os ili iv može da smanji paralizu i dovede do normalizacije elektrolitnih poremećaja (i kod ataka rezistentnih na suplementaciju K^+). Primenjuje se u dozi od 1mg iv, tri puta na 10 minuta ili u jednoj peroralnoj dozi od 3 do 4mg/kg, kada i bez primene KCl suplementacije može da prekine atak i normalizuje serumski K^+ unutar 2 sata. Neki autori potenciraju primenu beta blokatora kao prve linije terapije akutnog ataka, pre svega zbog bezbednosti i izbegavanja potencijalno fatalne rebound hiperkalijemije, ali preporuke do sada nisu usaglašene (14,15).

Zaključak

Tirotoksična periodična paraliza je oboljenje koje se sve češće sreće u zemljama zapadne hemisfere. Za brže dijagnostikovanje bolesti i pravovremenu terapiju potrebno

je da lekari češće razmišljaju o ovoj komplikaciji tirotoksikoze, kao i da bolje poznaju karakteristične kliničke manifestacije. Iako su opsežna ispitivanja tokom poslednjih godina donela brojna nova saznanja o molekularnim aspektima u patofiziologiji TPP, ključni mehanizmi koji dovode do TPP i dalje su nedovoljno poznati, a njihovo razjašnjavanje će biti cilj novih studija u budućnosti.

Literatura

1. Chang CC, Cheng CJ, Sung CC, Chiueh TS, Lee CH, Chau T & Lin SH. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinology*, 2013; 169: 529–536.
2. Kung AW. Clinical review: thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91:2490–2495.
3. Falhammar H, Thore'n M, Calissendorff J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. *Endocrine*, 2013; 43: 274–284.
4. Lin SH & Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012; 23: 985–988.
5. Lih SH, Chu P, Cheng CJ, Chu SJ, Hung YJ, Lin YF. Early diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis: spot urine calcium to poshphate ratio. *Critical Care Medicine*, 2006; 34: 2984–2989.
6. Lin YF, Wu CC, Pei D, Chu JS, Lin SH. Diagnosing thyrotoxic periodic paralysis in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, 2003; 21: 339–342.
7. Hsu YJ, Lin YF, Chau T, Liou JT, Kuo SW, Lin SH. Electrocardiographic manifestations in patients with thyrotoxic periodic paralysis. *American Journal of the Medical Sciences*, 2003; 326: 128–132.
8. Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AW, Jongja-roenprasert W, Liang MC, Khoo DH, Cheah JS, Ho SC, Bernstein HS, Maciel RM, Brown Jr RH, Ptacek LJ. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*, 2010; 240: 88–98.
9. Kung AW, Lau KS, Cheung WMW, Chan V. Thyrotoxic periodic paralysis and polymorphism of sodium-potassium ATPase genes. *Clinical Endocrinology*, 2006; 64: 158–161.
10. Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS & Swaminathan R. Hyperinsulinaemia and Na⁺, K⁺-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clinical Endocrinology*, 1994; 41: 213–216.
11. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A. Insulin resistance in subjects with a history of thyrotoxic periodic paralysis (TPP). *Clinical Endocrinology*, 2009(5); 70: 794–797.
12. Li W, Changsheng C, Jiangfang F, Bin G, Nanyan Z, Xiaomiao L, Deqiang L, Ying X, Wensong Z, Qiuhe J. Effects of sex steroid hormones, thyroid hormone levels, and insulin regulation on thyrotoxic periodic paralysis in Chinese men. *Endocrine*, 2010; 38: 386–390.

13. Yao Y, Fan L, Zhang X, Xiao Z, Long Y, Tian H. Episodes of paralysis in Chinese men with thyrotoxic periodic paralysis are associated with elevated serum testosterone. *Thyroid*, 2013 Apr; 23 (4): 420–427.
14. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *American Journal of Kidney diseases*, 2001; 37(3): 620–623.
15. Cope TE, Samaraweera APR, Burn DJ. Thyrotoxic periodic paralysis: correct hypokalemia with caution. *The Journal of Emergency Medicine*, 2013; 45: 338–340.