

PROLACTINOMA: CONSIDERAÇÕES NO SEXO MASCULINO

PROLACTINOMA: CONSIDERATIONS IN MALE

Isabelle Gomes Dias¹
Rodrigo Maximo Silveira²
Marcelo Oliveira Esteves³
Mateus Cunha de Oliveira⁴
Victor Rio Verde Pamplona⁵

RESUMO: Os prolactinomas são adenomas hipofisários secretores de prolactina, sendo mais frequentes em mulheres, mas apresentando características específicas quando aparecem em homens. Em geral, os prolactinomas masculinos tendem a ser de maior diâmetro e mais agressivos no curso clínico. Geralmente o que leva ao diagnóstico nos homens são alguns dos efeitos de massa tumoral, como distúrbios visuais e cefaléia, e menos frequentemente devido aos efeitos da hiperprolactinemia. Os prolactinomas no sexo masculino podem impactar a saúde cardiovascular, metabólica, a fertilidade e saúde óssea. O manejo dos prolactinomas em homens envolve predominantemente uma farmacoterapia com agonistas da dopamina, visando a redução dos níveis de PRL, reversão dos sinais clínicos, redução do tumor, restauração da função gonadal e outras deficiências hormonais hipofisárias e prevenção da recorrência ou progressão do tumor. Apesar de sua agressividade, esses tumores são em sua maioria benignos e respondem bem ao tratamento e a normalização da prolactina é alcançada na maioria dos casos. Em suma, embora menos comuns em homens, os prolactinomas apresentam características clínicas específicas e frequentemente desafiadoras no sexo masculino, exigindo abordagens terapêuticas adaptadas às suas necessidades específicas. A compreensão dessas particularidades é essencial para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes do sexo masculino.

Palavras-chave: Prolactinoma. Neuroendocrinologia. Hiperprolactinemia. Saúde do homem.

¹ Acadêmica de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

² Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

³ Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

⁴ Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

⁵ Residência de Clínica Médica pela Santa Casa de Barra Mansa.

ABSTRACT: Prolactinomas are prolactin-secreting pituitary adenomas, being more common in women, but presenting specific characteristics when they appear in men. In general, male prolactinomas tend to be larger in diameter and more aggressive in clinical course. Generally what leads to the diagnosis in men are some of the effects of tumor mass, such as visual disturbances and headaches, and less frequently due to the effects of hyperprolactinemia. Prolactinomas in males can impact cardiovascular and metabolic health, fertility and bone health. The management of prolactinomas in men predominantly involves pharmacotherapy with dopamine agonists, aimed at reducing PRL levels, reversing clinical signs, reducing the tumor, restoring gonadal function and other pituitary hormonal deficiencies, and preventing tumor recurrence or progression. Despite their aggressiveness, these tumors are mostly benign and respond well to treatment and prolactin normalization is achieved in most cases. In summary, although less common in men, prolactinomas present specific and often challenging clinical characteristics in males, requiring therapeutic approaches adapted to their specific needs. Understanding these particularities is essential to improve clinical results and quality of life for male patients.

Keywords: Prolactinoma. Neuroendocrinology. Hyperprolactinemia. Men's health.

INTRODUÇÃO

Os prolactinomas são o tipo mais comum de adenomas hipofisários (AH) funcionantes. Os AH secretores de prolactina (PRL) em homens tendem a se apresentar com um diâmetro médio maior, uma maior agressividade clínica e dificuldades de tratamento em comparação àqueles diagnosticados em mulheres. Essas características também corroboram para um quadro clínico distinto em cada sexo, tendo em vista que tumores de grande diâmetro podem gerar sintomas secundários ao efeito de massa. O quadro clínico dos prolactinomas masculinos é diversificado, pode ser desde assintomático, passando por predominância de características de hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), até tumores invasivos com extensão extra-selar. Enquanto isso, as mulheres geralmente apresentam distúrbios menstruais, resultando em aconselhamento médico precoce. Por outro lado, nos homens, o diagnóstico tende a ser mais tardio devido ao desconhecimento dos sintomas, à vergonha dos pacientes em buscar ajuda tendo em vista a natureza dos sintomas, ou ao momento de notificação ao médico desde o seu início. Além das diferenças mencionadas acima, prolactinomas em homens também afetam o risco cardiovascular e metabólico, a qualidade do sêmen e o potencial de fertilidade, a saúde óssea e aumentam na gordura corporal total, tornando o papel do controle da hiperprolactinemia essencial na saúde do homem⁷.

Ao contrário de outros AH, os secretores de PRL têm a farmacoterapia como a primeira linha de tratamento. No entanto, devido à resistência mais frequente à terapia com

agonistas da dopamina (DAs), ao maior diâmetro do tumor e à necessidade de radioterapia ou intervenção cirúrgica, o manejo do prolactinomas em homens pode tornar-se desafiador. Esta revisão pretende evidenciar as particularidades na epidemiologia e apresentação clínica dos prolactinomas no sexo masculino, com ênfase na prática clínica⁷.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de evidenciar as singularidades dos adenomas hipofisários secretores de prolactina no sexo masculino. Foi feita uma pesquisa na base de dados PUBMED, no mês de junho de 2024, utilizando o descritor “prolactinoma”, selecionando preferencialmente artigos em inglês e publicados nos últimos 10 anos. Incluímos em nossa revisão artigos que discorriam sobre o tema adenomas hipofisários, com enfoque em prolactinomas e que abordassem sobre as diferenças no sexo feminino e masculino, principalmente no que se refere à apresentação clínica, mas também à epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Foram selecionados 16 artigos de revistas com relevância mundial na área, como *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *Pituitary* e *Endocrine*, incluindo estudos retrospectivo, prospectivos e revisões.

DISCUSSÃO

I. EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE

Os prolactinomas são os tumores hipofisários secretores de hormônios mais comuns, representando aproximadamente 40% de todos os adenomas hipofisários (AH), com uma prevalência variando de 25 a 63 por 100.000 pessoas⁵. Os prolactinomas são relativamente raros e constituem aproximadamente 19% de todos os adenomas hipofisários funcionantes em pacientes do sexo masculino⁷.

Os AH secretores de PRL podem ser classificados de acordo com seu diâmetro, sendo classificados como micro (<10 mm) ou macroprolactinomas (>10 mm)⁷. A maioria, cerca de 80%, dos prolactinomas são microprolactinomas e são relatados predominantemente em mulheres jovens que geralmente apresentam quadro clínico de infertilidade, irregularidades menstruais e galactorreia¹⁰. Nos homens, os prolactinomas são notavelmente maiores que os das mulheres e, no momento do diagnóstico, são provavelmente macroadenomas com elevada concentração sérica de PRL.

Além dos micros e macroprolactinomas, temos os prolactinomas gigantes, que são definidos por um tamanho incomumente grande (> 40 mm) extensão extra-selar significativa, frequentemente associados a níveis séricos elevados de prolactina (> 1000 ng/ml) e ausência de secreção concomitante de GH ou ACTH¹⁰. Os prolactinomas gigantes são mais raros, ocorrendo em 1-10 por 100.000 pessoas e representando aproximadamente 5% de todos os prolactinomas ou 0,5% de todos os tumores hipofisários⁸. Ao contrário dos prolactinomas em geral, os prolactinomas gigantes são predominantemente diagnosticados em homens com uma proporção homem-mulher de aproximadamente 3-9:1¹⁰. Os macroprolactinomas constituem aproximadamente 75-88% dos AH secretores de PRL masculinos, enquanto as mulheres são mais comumente diagnosticadas com microprolactinomas (80-84%). A diferença no tamanho dos prolactinomas já é perceptível na infância: os tumores nos meninos são geralmente maiores e mais invasivos do que nas meninas (70% e 38 %, respectivamente), mas geralmente são mais frequentes nas meninas⁷. O desequilíbrio de gênero que surge com o aumento do tamanho do tumor pode ser considerado secundário a um atraso no diagnóstico nos homens, dando ao adenoma mais tempo para crescer, mas a literatura recente desafia essa hipótese¹⁶.

Os prolactinomas em homens, em comparação com as mulheres, são geralmente maiores, mais invasivos e apresentam maior concentração de PRL no momento do diagnóstico¹². A razão da predominância de tumores mais agressivos em homens é controversa e não totalmente compreendida. Uma das explicações propostas para esse fenômeno é o atraso no diagnóstico no sexo masculino devido à apresentação clínica menos evidente (e às vezes até vergonhosa para alguns) do que no sexo feminino. Nas mulheres, níveis elevados de PRL normalmente levam à síndrome de amenorreia-galactorreia, o que leva ao diagnóstico; ao mesmo tempo, os homens são geralmente diagnosticados devido a um efeito de massa tumoral (distúrbios visuais, dores de cabeça e hipopituitarismo) e menos frequentemente devido à diminuição da libido ou disfunção erétil. No entanto, esta não é provavelmente uma resposta abrangente, e estas diferenças clínicas específicas do sexo estão bastante ligadas à distinção no comportamento dos prolactinomas⁷. Na verdade, vários estudos sugeriram que os prolactinomas masculinos tendem a ter maior atividade de proliferação, apresentam mais frequentemente atipias celulares e são bem vascularizados⁴. Entretanto, como a grande maioria dos prolactinomas são tratados farmacologicamente, os

estudos que tentam correlacionar os dados clínicos e histológicos desses tumores são limitados⁷.

Considerando os dados disponíveis dos últimos anos, a idade média ao diagnóstico é de 35-50 anos nos homens e 28-44 anos nas mulheres, sem distinções significativas na idade de diagnóstico comparando micro e macroprolactinomas. A proporção de incidência entre mulheres e homens é estimada em 5:1 a 10:1 entre as idades de 20 e 50 anos, e após a quinta década de vida, a frequência de AH secretores de PRL entre mulheres e homens torna-se igual. Contudo, alguns dados epidemiológicos mostram uma clara predominância de homens entre os pacientes diagnosticados com prolactinomas após os 50 anos de idade. Ao contrário das mulheres, nas quais a maior prevalência de prolactinomas ocorre na idade reprodutiva e na terceira década de vida, os homens não apresentam um pico claro na incidência. Na verdade, os dados mostram um aumento constante na incidência de AH secretores de PRL ao longo da vida em homens ou persistência aproximadamente na mesma ocorrência em todas as faixas etárias⁷.

2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em homens com hiperprolactinemia, o diagnóstico é determinado em idade mais avançada, o que também adia a possibilidade de detecção precoce de distúrbios sexuais⁷. O diagnóstico tardio por si só afeta o tamanho dos tumores no momento da identificação⁵, mas não é um fator isolado que afeta seu tamanho ou que revela características agressivas do tumor. Isto também é influenciado por diferenças relacionadas ao sexo e vias receptoras. O momento do diagnóstico do tumor também afeta a chance de sucesso do tratamento, incluindo procedimentos cirúrgicos⁷. A manifestação clínica varia acentuadamente nos pacientes do sexo masculino e feminino no momento do relato⁵. Homens idosos com prolactinoma podem não apresentar sintomas.

Neste subgrupo de pacientes, o diagnóstico pode ser feito após estudos de imagem para outras indicações, e quase 10-20% de todos os tumores hipofisários diagnosticados podem ser detectados acidentalmente⁷. Os sintomas dos prolactinomas podem ser classificados como secundários à hiperprolactinemia ou devido ao efeito de massa tumoral³, no caso de tumores maiores. Devido ao maior diâmetro dos tumores, outros sinais precoces em homens, relacionados ao efeito de massa, podem ocorrer, como distúrbios visuais⁶ - que

aparecem com muito mais frequência do que em mulheres¹², ou dores de cabeça. Em tumores hipofisários de grande diâmetro, pode ocorrer apoplexia por adenoma⁶.

Os macroprolactinomas podem infiltrar os seios cavernosos, mas a própria síndrome do seio cavernoso, com início violento e progredindo com paralisia ocular ou distúrbios visuais, é rara e geralmente associada à apoplexia hipofisária. Nota-se, também, que nos meninos os macroprolactinomas têm maior probabilidade de afetar a puberdade do que nas meninas⁷. Apesar das concentrações semelhantes de PRL, os distúrbios menstruais são o sinal mais comum nas mulheres¹⁴, enquanto nos homens são a disfunção erétil e diminuição da libido³. Nos homens, a infertilidade é o motivo menos comum de consultas médicas do que nas mulheres⁵, e a galactorreia está entre os sintomas raramente reconhecidos⁶.

2.1. Hipopituitarismo

Quanto ao hipopituitarismo, ele é encontrado no momento do diagnóstico de prolactinoma em cerca de 75% dos pacientes e, na literatura, foi diagnosticado com mais frequência em pacientes com macroprolactinomas do que microprolactinomas⁹. Nos adenomas hipofisários de alto diâmetro, incluindo prolactinomas gigantes, além do hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), as manifestações clínicas consistem em efeitos nos eixos somatotrófico, tireotrófico e corticotrófico⁷, o que provavelmente deve estar relacionado ao diâmetro do tumor⁶. No entanto, o eixo gonadotrófico é mais frequentemente perturbado, independentemente do diâmetro do tumor, principalmente devido ao efeito negativo da própria hiperprolactinemia na função gonadotrófica.

Na verdade, em homens com macroprolactinomas, no momento do diagnóstico, o HH ocorre em mais de 75% deles⁷. Apesar disso, os níveis de testosterona em homens com prolactinomas podem ser normais e este fato não deve excluir o diagnóstico⁶. Os níveis de testosterona normalmente aumentam após o início do tratamento com agonistas da dopamina (DA). No entanto, em alguns homens, a HH persiste mesmo após a normalização da hiperprolactinemia.

Os preditores independentes propostos de persistência de HH em prolactinomas masculinos incluem níveis basais mais elevados de PRL⁷, tamanho maior do tumor⁹, níveis basais mais baixos de testosterona, hipopituitarismo e defeito no campo visual. Advoga-se que a HH persistente em homens com prolactinomas é principalmente um efeito da modificação funcional crônica do hipotálamo causada pelo efeito inibitório da PRL⁷ e, em

menor extensão, deriva de dano estrutural direto da hipófise⁸. No entanto, a resolução da HH em pacientes com macroprolactinomas é obtida em uma proporção significativa de casos após tratamento com DAs e normalização da PRL⁷.

2.2. Anemia

Em homens com macroprolactinomas é comum ocorrer um quadro de anemia leve, geralmente associado ao hipogonadismo. Frequentemente melhora após tratamento e com a normalização da prolactina e da testosterona, um fator de crescimento reconhecido para a eritropoiese da medula óssea⁶.

2.3 Densidade Óssea

A densidade óssea prejudicada é uma consequência frequente da hiperprolactinemia de longo prazo associada ao hipogonadismo e se correlaciona com a duração e gravidade do hipogonadismo⁶. Em um estudo retrospectivo suíço, realizado na Universidade de Berna, com 44 homens com prolactinomas diagnosticados entre 22 e 78 anos de idade, 27% apresentavam densidade mineral óssea prejudicada no início do estudo e 37% no último acompanhamento¹. Além disso, homens com prolactinoma apresentaram taxas mais altas de fraturas vertebrais em comparação com homens com níveis normais de prolactina, independentemente dos níveis de testosterona¹¹.

2.4. Metabolismo

O perfil metabólico é uma questão importante em homens com prolactinomas, uma vez que os homens com hipogonadismo apresentam risco aumentado de desenvolver síndrome metabólica (SM)⁶. No entanto, independentemente da HH, o aumento das concentrações de PRL nos homens parece prejudicar o perfil de glicose e insulina, bem como a composição corporal, causando hiperinsulinemia, resistência à insulina⁷, ganho de peso e aumento no percentual de gordura corporal total. Além disso, a hiperprolactinemia influencia a regulação do apetite e aumenta a ingestão alimentar, levando ao aumento de peso, independentemente do efeito metabólico da PRL¹³. O estudo prospectivo de Auriemma et al. mostrou que o tratamento com cabergolina em homens com hiperprolactinemia melhora seu perfil metabólico e reduz a incidência de SM. No entanto,

no caso de HH persistente, uma melhoria na SM geralmente requer e pode ser alcançada através da implementação de tratamento com testosterona².

2.5. Risco cardiovascular

Homens com prolactinoma apresentam risco aumentado de doenças cardiovasculares, o que não foi encontrado no grupo de pacientes do sexo feminino com o mesmo diagnóstico⁴. Na verdade, os pacientes com prolactinomas provavelmente apresentam dislipidemia e apresentam aumento do colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos e diminuição dos níveis de colesterol HDL¹³.

2.6. Fertilidade

A avaliação dos níveis de PRL deve ser lembrada durante o diagnóstico de infertilidade masculina⁷. A hiperprolactinemia pode levar à oligozoospermia, diminuição da motilidade e morfologia espermática anormal⁵. Vários estudos já sugeriram um papel importante da PRL no contexto da infertilidade masculina, mas ao rever os dados existentes envolvendo homens submetidos a avaliação endócrina para anomalias nos parâmetros do sêmen, a hiperprolactinemia foi encontrada em percentagens muito variadas. Estes resultados apresentam uma variabilidade muito elevada devido à diversidade da população estudada, ao método de medição ou aos critérios para o diagnóstico de hiperprolactinemia⁷. O tratamento com DA leva a uma melhora clinicamente significativa nos parâmetros do sêmen e na função sexual⁵, ao mesmo tempo em que reduz o tamanho do tumor e retorna a função gonadal em pacientes com adenomas secretores de PRL sintomáticos⁷.

3. TRATAMENTO

3.1. Objetivos

Os objetivos do tratamento dos prolactinomas em homens consistem na diminuição dos níveis de PRL, reversão dos sinais clínicos, redução do tumor, restauração da função gonadal e outras deficiências hormonais hipofisárias e prevenção da recorrência ou progressão do tumor. A resolução do hipogonadismo, o controle dos sintomas e a prevenção das complicações da hiperprolactinemia influenciam significativamente a decisão de iniciar o tratamento. Portanto, pacientes assintomáticos com diagnóstico de microprolactinoma não necessitam obrigatoriamente de tratamento. No entanto, considerando que a maioria

dos prolactinomas em homens são macroadenomas com elevada concentração sérica de PRL, devem ser tratados na maioria dos casos. Além disso, como os homens apresentam mais frequentemente tumores mais agressivos e invasivos, o tratamento de prolactinomas em homens pode ser um desafio⁷.

3.2. Eficácia

Apesar de sua agressividade, esses tumores são em sua maioria benignos e respondem bem ao tratamento médico com DA. A normalização da prolactina é alcançada em 60–68% dos casos. Adenomas gigantes e resistentes podem se beneficiar da combinação de tratamento cirúrgico e radioterapia com DA. O tratamento a longo prazo (muitas vezes ao longo da vida) é necessário para manter a supressão da prolactina e prevenir o crescimento do tumor⁶.

CONCLUSÃO

Os prolactinomas em homens são geralmente tumores grandes e invasivos associados a níveis elevados de prolactina e hipogonadismo. Embora os AH secretores de PRL tenham maior prevalência em mulheres, os do sexo masculino muitas vezes representam desafios na prática clínica e têm um impacto multidirecional na saúde masculina. Independentemente dos sintomas diretamente relacionados à hiperprolactinemia, os homens tendem a ser diagnosticados principalmente devido às características do efeito de massa tumoral do que à HH. Em comparação com as mulheres, os prolactinomas nos homens têm tipicamente um diâmetro maior, um caráter mais invasivo e apresentam mais frequentemente uma falta de resposta ao tratamento típico, levando aos doentes do sexo masculino a precisarem muitas vezes de uma terapia multifacetada e de uma abordagem individualizada. O tratamento médico primário é recomendado na maioria dos casos, com boa resposta ao tratamento de longo prazo com DA, normalização da prolactina e testosterona na maioria dos casos, juntamente com redução significativa do tumor e, em muitos casos, desaparecimento do adenoma. O tratamento médico é seguro na maioria dos homens, sem efeitos adversos, que raramente incluem tonturas leves, náuseas e alterações comportamentais. Por fim, mais pesquisas e exploração de novas opções terapêuticas permitirão que mais pacientes do sexo masculino com AH secretores de PRL alcancem objetivos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Andereggen L, Frey J, Andres RH, El-Koussy M, Beck J, Seiler RW, Christ E. Long-Term Follow-Up of Primary Medical Versus Surgical Treatment of Prolactinomas in Men: Effects on Hyperprolactinemia, Hypogonadism, and Bone Health. **World Neurosurg.** 2017 Jan;97:595-602. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.059. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27773859.
2. Auriemma RS, Galdiero M, Vitale P, Granieri L, Lo Calzo F, Salzano C, Ferreri L, Pivonello C, Cariati F, Coppola G, de Angelis C, Colao A, Pivonello R. Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in male patients with prolactinomas. **Neuroendocrinology.** 2015;101(1):66-81. doi: 10.1159/000371851. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25592453.
3. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. **Curr Opin Urol.** 2011 Nov;21(6):527-34. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834bdf01. PMID: 21941183.
4. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. **J Clin Endocrinol Metab.** 1997 Jul;82(7):2102-7. doi: 10.1210/jcem.82.7.4088. PMID: 9215279.
5. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al.. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. **Endocrine** (2003) 20:75-82. doi: 10.1385/ENDO:20:1-2:75
6. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? **Pituitary.** 2020 Feb;23(1):52-57. doi:10.1007/s11102-019-01009-y. PMID: 31802331.
7. Dzialach L, Sobolewska J, Zak Z, Respondek W, Witek P. Prolactin-secreting pituitary adenomas: male-specific differences in pathogenesis, clinical presentation and treatment. **Front Endocrinol (Lausanne).** 2024 Feb 2;15:1338345. doi: 10.3389/fendo.2024.1338345. PMID: 38370355; PMCID: PMC10870150.
8. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramírez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? **Endocrine.** 2016 Jun;52(3):652-9. doi: 10.1007/s12020-015-0791-7. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26561015.
9. Iglesias P, Bernal C, Villabona C, Castro JC, Arrieta F, Díez JJ. Prolactinomas in men: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. **Clin Endocrinol (Oxf).** 2012 Aug;77(2):281-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04351.x. PMID: 22288612.
10. Lisa B, Arno V, Christophe B, Heyning Paul V, Carlien H. Giant prolactinomas, a detailed analysis of 196 adult cases. **Pituitary.** 2023 Oct;26(5):529-537. doi: 10.1007/s11102-023-01337-0. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37544978.
11. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Mejia C, Mancini T, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in males with prolactinoma. **Endocrine.** 2011 Jun;39(3):288-93. doi: 10.1007/s12020-011-9462-5. Epub 2011 Apr 10. PMID: 21479837.

12. Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women? **Surg Neurol.** 2003 May;59(5):386-90; discussion 390-1. doi: 10.1016/s0090-3019(03)00012-0. PMID: 12765811.
13. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. **Front Endocrinol (Lausanne).** 2022 Sep 27;13:1015520. doi: 10.3389/fendo.2022.1015520. PMID: 36237192; PMCID: PMC9552666.
14. Toulis KA, Robbins T, Reddy N, Balachandran K, Gokhale K, Wijesinghe H, Cheng KK, Karavitaki N, Wass J, Nirantharakumar K. Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. **Clin Endocrinol (Oxf).** 2018 Jan;88(1):71-76. doi: 10.1111/cen.13498. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29044586.
15. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. **Neuroendocrinology.** 2019;109(1):20-27. doi: 10.1159/000497746. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30731464.
16. Yoo F, Chan C, Kuan EC, Bergsneider M, Wang MB. Comparison of Male and Female Prolactinoma Patients Requiring Surgical Intervention. **J Neurol Surg B Skull Base.** 2018 Aug;79(4):394-400. doi: 10.1055/s-0037-1615748. Epub 2017 Dec 26. PMID: 30009121; PMCID: PMC6043172.