

## Aspek Makronutrien Dalam Perkembangan Penyakit Kanker Prostat

Machmud Aminudin<sup>1</sup>, Ratna Dewi Puspita Sari<sup>2</sup>, Anisa Nuraisa Djausal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Kanker prostat adalah pertumbuhan sel dengan pola yang tidak normal sehingga tidak berhenti tumbuh meskipun densitas sel telah terpenuhi pada kelenjar prostat. Kanker prostat menempati urutan ketiga sebagai kanker dengan kasus terbanyak serta urutan keenam sebagai penyakit kanker penyebab kematian. Faktor risiko kanker prostat terbagi menjadi tidak termodifikasi seperti usia, ras dan genetik serta termodifikasi seperti aktivitas, merokok, dan pola diet. Artikel ini adalah tinjauan pustaka yang disusun untuk mengetahui pengaruh faktor makronutrien yaitu karbohidrat, lemak, dan protein terhadap kejadian kanker prostat. Sumber pustaka yang digunakan pada artikel ini menggunakan artikel ilmiah nasional dan internasional yang diterbitkan pada tahun 2013-2022. Pada makronutrien karbohidrat dan lemak berisiko meningkatkan kejadian kanker prostat karena menyebabkan obesitas tubuh sehingga menimbulkan inflamasi maupun stress oksidatif yang menstimulasi perkembangan kanker prostat. Sedangkan pada makronutrien protein memiliki hasil akhir inkonsisten terhadap perkembangan prostat. Namun konsumsi protein nabati dalam jumlah lebih tinggi bermanfaat untuk menghambat perkembangan kanker prostat karena kandungan antioksidan didalamnya.

**Kata Kunci:** Kanker prostat, karbohidrat, lemak, makronutrien, protein

## Aspects of Macronutrients in the Development of Prostate Cancer

### Abstract

Prostate cancer is cell growth with an abnormal pattern so that it does not stop growing even though the cell density has been met in the prostate gland. Prostate cancer ranks third as cancer with the highest number and ranks as the cause of death. Prostate cancer risk factors are divided into unmodified such as age, race and genetics and modified such as activity, smoking, and diet. This article is a literature compiled to determine the macronutrient factors, namely carbohydrates, fats, and proteins on the incidence of prostate cancer. The literature sources used in this article use national and international scientific articles published in 2013-2022. Macronutrient carbohydrates and fats have an effect on the development of prostate cancer because they cause body obesity, causing inflammation and oxidative stress that stimulates the development of prostate cancer. While the protein macronutrients have inconsistent results on prostate development. However, consumption of vegetable protein in higher amounts is beneficial for inhibiting the development of prostate cancer because of the antioxidant content in it.

**Keywords:** Carbohydrates, fats, macronutrients, prostate cancer, protein

Korespondensi: Machmud Aminudin., Alamat Jl. Kopi No. 18, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 082159208659, e-mail: machmudaminudin1@gmail.com

### Pendahuluan

Kanker prostat merupakan salah satu permasalahan kesehatan masyarakat yang terjadi secara global. Kanker prostat menempati urutan ketiga sebagai kanker dengan kasus terbanyak serta urutan keenam sebagai penyakit kanker penyebab kematian. Pada tahun 2020 terhitung sebanyak 1,414,259 kasus baru kanker prostat terdeteksi dengan jumlah kematian diketahui sebanyak 359,000 pada jumlah kasus tersebut.<sup>1</sup> Sedangkan di Indonesia diketahui penderita baru kanker prostat

sebanyak 13,563 pasien serta kematian sebanyak 4,863 pasien menjadikan kanker ini menempati urutan ke 11 sebagai penambahan kasus terbanyak serta urutan 13 sebagai penyakit kanker penyebab kematian terbanyak.<sup>2</sup>

Kanker prostat adalah pertumbuhan sel dengan pola yang tidak normal sehingga tidak berhenti tumbuh meskipun densitas sel telah terpenuhi pada kelenjar prostat. Prostat merupakan kelenjar pada pria yang berfungsi untuk memberikan nutrisi serta pelindung sperma pada saluran kelamin.<sup>3</sup>

Kanker prostat merupakan kanker yang seringkali bersifat asimtomatik pada saat awal jaringan kanker tumbuh. Manifestasi klinis awal yang sering kali dikeluhkan berupa peningkatan frekuensi berkemih, nokturia, hesitansi, dan urgensi. Gejala keganasan dicurigai apabila terdapat gejala hematuria, disuria, dan hematospermia.<sup>4</sup>

Faktor risiko pada kanker prostat terbagi menjadi faktor risiko tidak termodifikasi dan termodifikasi. Pada faktor risiko tidak termodifikasi seperti usia > 60 tahun, etnis Afrika-Amerika, dan genetik. Sedangkan faktor risiko termodifikasi berupa pola diet (konsumsi makanan), merokok, serta aktivitas fisik.<sup>4</sup> Diantara beberapa faktor risiko tersebut, diet berperan penting sebagai faktor risiko beserta etiologi pada penyakit kronis khususnya kanker prostat. Sebagai contoh, pada penelitian sebelumnya terdapat bukti yang menjelaskan bahwa konsumsi nutrisi dari tumbuhan serta pola diet rendah daging dan olahan hewan lainnya dapat menurunkan risiko dari kanker prostat.<sup>5</sup>

Tujuan penyusunan artikel ini adalah untuk mengetahui apa pengaruh aspek makronutrien pada perkembangan kanker prostat baik yang bersifat meningkatkan maupun menurunkan kejadian kanker prostat. Hal ini bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat untuk diterapkan dalam mencegah serta membantu pengobatan kanker prostat.

## Isi

Karbohidrat adalah zat makro gizi yang terdiri atas gula, pati serta serat. Karbohidrat berfungsi sebagai sumber energi utama berupa glukosa pada eritrosit, sistem saraf pusat, plasenta, serta janin. Pada orang normal, saran total penggunaan karbohidrat bagi tubuh sebaiknya dipertahankan pada 50-60% dari jumlah energi total yang diperlukan.<sup>6</sup> Karbohidrat terdiri atas beberapa monomer seperti monosakarida, disakarida, oligosakarida, serta polisakarida sesuai dengan jumlah monomer yang terdapat dalam molekulnya. Pada monosakarida serta disakarida seperti

glukosa, fruktosa, dan laktosa dimetabolisme sangat cepat didalam tubuh sehingga menimbulkan hiperinsulinemia untuk menekan kadar glukosa plasma serta obesitas. Dalam konsumsi yang tinggi, hal tersebut juga menginduksi berkembangnya kanker prostat melalui aktivasi serta inflamasi *Insulin-Like Growth Factor* (IGF-1).<sup>7</sup>

Terdapat beberapa penelitian yang menjelaskan bahwa jumlah konsumsi karbohidrat khususnya mengenai kandungan glukosa tinggi didalamnya dapat mempengaruhi perkembangan kanker prostat. Melalui penelitian *case control* dengan melibatkan 50 orang pada kelompok kasus kanker prostat serta 100 orang sebagai kontrol, Alboghobeish *et al* (2018) menyatakan bahwa seseorang dengan konsumsi glukosa tinggi (OR = 17,84, 95% CI (4,76–66,79)), kadar glukosa plasma tinggi (OR = 5,63, 95% CI (1,78-17,74)) dan kesediaan karbohidrat yang tinggi sebagai asupan (OR = 3,32, 95% CI (1,02-10,79)) memiliki risiko yang signifikan terhadap kanker prostat.<sup>8</sup> Pada penelitian lainnya melalui studi kohort dengan melibatkan 1996 pria terdiagnosa kanker protat, Miles *et al* (2018) menyatakan bahwa pada partisipan dengan konsumsi glukosa tinggi khususnya pada peningkatan konsumsi glukosa sintesis memiliki peningkatan risiko kanker prostat (HR: 1.21; 95 % CI 1.06, 1.39 ; P<0.01). Pada penelitian tersebut juga menyatakan bahwa konsumsi glukosa alami tidak meningkatkan kejadian kanker prostat.<sup>9</sup>

Ketika tubuh mengalami kondisi glukosa yang tinggi setelah mengkonsumsi karbohidrat, tubuh akan melepaskan insulin serta IGF 1. Ketika insulin berikatan dengan reseptor insulin, reseptor akan menstimulasi protein *extracellular-signal-regulated kinase* (ERK) dan protein beta *Phosphoinositide-3-Kinase* (PI-3K). ERK dan PI-3K merupakan protein transduksi sel untuk berkomunikasi yang meregulasi pertumbuhan dan proliferasi sel. Kedua protein ini yang akan menjadi stimulan sel kanker prostat untuk berkembang. Kenaikan insulin juga menghambat *IGF*

*binding Protein* (IGFBP) terutama pada IGFB1. Ketika IGF-1 tidak berikatan dengan protein pengikatnya, hal tersebut akan mengganggu proses apoptosis dan regulasi mitosis sehingga menjadikan sel normal menjadi sel kanker.<sup>10</sup>

Untuk mencegah hal tersebut, hal yang dapat dilakukan adalah membatasi konsumsi karbohidrat sesuai kebutuhan atau menjalani pola diet rendah karbohidrat. Pada studi eksperimental dengan pembatasan konsumsi karbohidrat <20gr/hari serta aktivitas fisik berjalan  $\geq 30$  menit/hari dengan intensitas  $\geq 5$  hari minggu, Freedland *et al* (2021) menyatakan bahwa terdapat penurunan resiko gangguan metabolik ( $p=0.004$ ) yang menjadi stimulan dalam kanker prostat.<sup>11</sup> Hal tersebut juga didukung oleh penelitian Chi *et al* (2021) yang menyatakan bahwa diet rendah karbohidrat selama 3 sampai 6 bulan bermanfaat menurunkan berat badan, massa lemak, serta optimalisasi sekresi insulin sehingga tidak terjadi kondisi hiperinsulinemia sebagai stimulan kanker prostat.<sup>12</sup>

Sumber nutrisi dalam bentuk makronutrien selanjutnya yaitu lemak merupakan zat gizi makro yang berperan penting pada sumber energi terbesar bagi tubuh yang akan dimetabolisme ketika metabolisme glukosa telah dilakukan. Pada orang normal, kebutuhan minyak perhari pada gizi seimbang adalah 4 porsi, dimana dalam satu porsi minyak sebesar 5 gram. Sumber lemak dapat berasal dari mentega, minyak jagung, santan, dan lain-lain.<sup>6</sup>

Konsumsi lemak dalam jumlah yang tinggi didalam beberapa penelitian dapat menimbulkan perkembangan kanker pada prostat. Melalui penelitian *systematic review* dan *meta-analysis* dengan melibatkan 46 artikel terstandarisasi didalamnya, Michels *et al* (2020) menyatakan bahwa seseorang dengan jumlah asam lemak trans didalam tubuh tinggi berisiko mengalami kanker prostat (odds ratio [OR] 1.49; 95%CI, 1.13–1.95).<sup>13</sup> Hal tersebut juga didukung pada penelitian *systematic review* lainnya dengan melibatkan 860,830 subjek serta 38,104

kasus kanker prostat didalamnya, Plaza *et al* (2020) menyatakan bahwa terdapat penurunan risiko terkena kanker prostat pada subjek dengan konsumsi kadar lemak total yang rendah seperti RR 1,68 hingga 1,09 (1,07 per 400 g/hari) untuk produk susu total, 1,50 hingga 0,92 (1,06 hingga 0,98 per 200 g/hari) untuk susu (susu utuh, rendah lemak, dan susu skim dipertimbangkan secara terpisah), dan 1,18 hingga 0,74 (1,10 per 50 g/hari) untuk keju.<sup>14</sup>

Konsumsi makanan dengan kandungan lemak yang tinggi sebagai penyebab kejadian kanker prostat berkaitan dengan induksi terjadinya inflamasi.<sup>15</sup> Penumpukan sel adiposit pada tubuh menghasilkan kondisi stress oksidatif sehingga menginduksi Inflamasi khususnya yang dapat terjadi pada prostat. Inflamasi tersebut akan menginisiasi pelepasan IL-6 dan IL-13 oleh makrofag. IL-6 dan IL-13 dilaporkan memiliki kemampuan menginduksi *Myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), suatu sel immunosupresan yang menghambat sel imun dalam menghancurkan sel kanker.<sup>16</sup> IL-6 menginduksi sel kanker melalui fosforilasi STAT3.<sup>17</sup> Sedangkan pada IL-13 menginduksi konversi M1 menjadi M2 makrofag yang bersifat meningkatkan progresi dan pertumbuhan sel kanker.<sup>18</sup> Selain itu terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa peningkatan *chemokine ligand 1* (CCL1) yang diproduksi oleh sel adiposit dan CCL2 pada jaringan prostat berperan pada perkembangan kanker prostat akibat inflamasi terinduksi obesitas.<sup>19</sup>

Asupan lemak yang baik pada penderita kanker prostat adalah dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) Omega 3. Pada studi *in vitro* diketahui bahwa omega 3 memiliki efek anti inflamasi, proapoptosis, antiproliferatif, dan antiploriferatif, dan antiangiogenik.<sup>20</sup> Didalam penelitian lainnya terhadap 48 pria yang mengkonsumsi omega 3 lemak tak jenuh dilakukan biopsi setelah 6 bulan pengawasan, hasilnya menunjukkan bahwa

omega 3 terutama *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) menghambat progresif kanker prostat.<sup>21</sup> Meskipun banyak penelitian yang menyatakan efektivitas kandungan lemak omega 3, tidak semua penelitian setuju. Salah satunya pada penelitian yang melakukan pemberian omega 3 melalui suplemen 2 gram *Alpha Linolenic Acid* (ALA) pada 1622 pria dengan kadar PSA <4ng/ml selama 40 bulan, setelah percobaan selesai dan dilakukan pengukuran didapatkan tidak terdapat perubahan kadar PSA yang berarti.<sup>20</sup> Contoh makanan dengan kadar omega 3 lemak tidak jenuh tinggi yaitu minyak kacang kedelai, kecambah, gandum, serta minyak ikan seperti salmon.<sup>22</sup>

Golongan makronutrien lainnya yaitu protein merupakan zat gizi makro yang berfungsi sebagai pembangun sel dan jaringan didalam tubuh manusia. Protein terbagi menjadi dua macam, yaitu protein hewani dan protein nabati. Contoh protein hewani yaitu daging, ikan, telur, susu, dan yoghurt. Sedangkan protein nabati contohnya kacang-kacangan, tempe, tahu, dan lain-lain.<sup>6</sup> Pada pasien kanker prostat, kebutuhan tubuh dalam mengkonsumsi protein harus dijaga dalam kondisi stabil atau lebih tinggi. Pemeliharaan jenis protein juga menjadi fokus dalam diet nutrisi pada kanker prostat agar tidak menjadi faktor pendorong perkembangan sel kanker.<sup>7</sup>

Beberapa penelitian mengenai pengaruh protein terhadap kanker prostat memiliki pandangan yang berbeda-beda. Pada penelitian *meta-analysis* dengan meninjau 12 artikel yang melibatkan 286,485 partisipan serta 13,438 pasien kanker prostat didalamnya, Mao *et al* (2020) menyatakan bahwa asupan protein tidak memiliki hubungan dengan kanker prostat ( $P = 0.296$ ).<sup>23</sup> Dilain sisi, penelitian *systematic review* yang melibatkan 388,062 individu serta 30,165 kasus kanker prostat. Alzahrani *et al* (2022) menyatakan bahwa terdapat peningkatan risiko kanker prostat pada pria yang mengkonsumsi protein > 30gr/hari.<sup>24</sup>

Beberapa penelitian lainnya berpendapat bahwa penyebab protein menghasilkan kanker disebabkan oleh

perubahan struktur protein atau kandungan penyerta pada sumber makanan protein khususnya pada protein hewani. Contohnya pada daging hewan olahan dimana terdapat *heterocyclic amines* (HCAs), asam amino derivat protein yang bersifat mutagenik terbentuk akibat proses pemanasan daging pada suhu tinggi.<sup>25</sup> Pada contoh lainnya di beberapa negara terdapat beberapa peternakan hewan yang menggunakan *recombinant bovine growth hormone* (rBGH) untuk meningkatkan produksi susu pada sapi. Kandungan ini terbukti memiliki efek meningkatkan risiko kanker prostat.<sup>26</sup> Hal tersebut juga bisa disebabkan oleh sapi yang mengkonsumsi makanan terkontaminasi aflatoxin B1 dan B2. Aflatoxin ini dapat dimetabolisme menjadi aflatoxin M1 dan M2 yang bersifat karsinogenik.<sup>27</sup>

Meskipun demikian, pengambilan protein yang optimal tetap mendukung kesehatan tubuh. Terdapat studi yang menjelaskan bahwa pada umur tertentu pengambilan protein khususnya perlu disesuaikan. Pada pria berusia 65 tahun kebawah dengan pola diet rendah protein khususnya hewani memiliki risiko kanker serta kematian yang lebih rendah. Namun pada pria dengan usia 65 tahun keatas dengan pola diet rendah protein memiliki risiko kanker serta kematian yang lebih tinggi.<sup>28</sup> Pada percobaan menggunakan hewan coba, protein dapat berpengaruh pada proses metabolisme kardiovaskular serta kecepatan fisiologis penuaan. Peran protein yang lebih tinggi dibandingkan karbohidrat pada usia tersebut menghasilkan efek penuaan yang lebih rendah.<sup>29</sup>

Salah satu asupan tinggi protein untuk menjaga optimalitas kebutuhan protein adalah dengan mengkonsumsi protein nabati salah satunya kedelai. Pada studi meta analisis dengan melibatkan 81 studi kohort perspektif didapatkan bahwa asupan kedelai yang tinggi secara signifikan dapat mengurangi kejadian kanker prostat sebesar 10% (RR, 0,90; 95% CI, 0,83-0,96). Pada nilai tersebut diketahui setiap penambahan 25g/hari asupan kedelai dapat

menurunkan risiko kanker sebesar 4%.<sup>29</sup> Hal ini disebabkan karena protein nabati khususnya pada kedelai mengandung antioksidan berupa isoflavon yang memiliki kemampuan untuk melawan stress oksidatif melalui aktivasi *Nuclear Factor Erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) sehingga mencegah sel normal untuk bermutasi.<sup>30</sup> Isoflavon juga dapat memodulasi gen yang terlibat pada proliferasi dan apoptosis sel didalam tubuh sehingga menekan perkembangan sel kanker.<sup>31</sup>

### Simpulan

Asupan nutrisi makro pada pasien kanker prostat seperti karbohidrat, lemak, dan protein memiliki peran penting ganda sebagai stimulan perkembangan atau penghambat kanker prostat. Pola diet yang dianjurkan pada pasien kanker prostat yaitu diet rendah karbohidrat dan lemak serta tinggi protein. Sumber makronutrien yang dipilih merupakan sumber nabati dibandingkan hewani karena memiliki efek yang lebih baik seperti terdapat kandungan antioksidan yang dapat menghambat perkembangan kanker prostat.

### Daftar Pustaka

1. WHO. Cancer Incident in Global 2020. World Health Organization. New York; 2020.
2. WHO. Cancer Incident in Indonesia 2020. World Health Organization. New York; 2020.
3. ACS. About Prostate Cancer. American Cancer Society. New York; 2018. 1–15 p.
4. Liwang F, Yuswar PW, Wijaya E, Sanjaya NP. Kapita Selekta Kedokteran Jilid II. 5th ed. Jakarta: Media Aesculapius; 2020.
5. Mossine V V., Mawhinney TP, Giovannucci EL. Dried Fruit Intake and Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Adv Nutr.* 2020;11(2):237–50.
6. Damayanti D, Lestari NT. Bahan Ajar Gizi: Gizi Dalam Daur Kehidupan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.
7. Matsushita M, Nonomura N. Influence of diet and nutrition. *Int J Molecular Sci.* 2020;21(4):1–18.
8. Alboghobeish Z, Hosseini Balam F, Askari F, Rashidkhani B. Dietary Carbohydrate Intake Glycemic Index and Glycemic Load and the Risk of Prostate Cancer among Iranian Men: A Case-Control Study. *Nutr Cancer.* 2022;74(3):882–8.
9. Miles FL, Neuhouser ML, Zhang ZF. Concentrated Sugars and Incidence of Prostate Cancer in a Prospective Cohort. *Br J Nutr.* 2018;120(6):1–16.
10. Matsushita M, Fujita K, Hatano K, De Velasco MA, Uemura H, Nonomura N. Connecting the Dots Between the Gut–IGF-1–Prostate Axis: A Role of IGF-1 in Prostate Carcinogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(3):1–8.
11. Freedland SJ, Howard LE, Ngo A, Torres AR, Czismadi I, Cheng S, et al. Low Carbohydrate Diets and Estimated Cardiovascular and Metabolic Syndrome Risk in Prostate Cancer. *J Urol.* 2021;206(6):1411–9.
12. Chi JT, Lin PH, Tolstikov V, Oyekunle T, Alvarado GCG, Torres AR, et al. The influence of low-carbohydrate diets on the metabolic response to androgen-deprivation therapy in prostate cancer. *Jen-Tsan. Prostate.* 2021;81(10):618–28.
13. Michels N, Specht IO, Heitmann BL, Chajès V, Huybrechts I. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021;79(7):758–76.
14. Plaza BL, Bermejo LM, Santurino C, Redondo IC, Bueno CA, Candela CG. Milk and Dairy Product Consumption and Risk of Mortality: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Nutr.* 2019;10:212–23.
15. Hayashi T, Fujita K, Nojima S, Hayashi Y, Nakano K, Ishizuya Y, et al. High-fat diet-induced inflammation accelerates prostate cancer growth via IL6 signaling. *Clin Cancer Res.* 2018;24(17):4309–18.
16. Zhao Y, Wu T, Shao S, Shi B, Zhao Y.

- Phenotype, development, and biological function of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):1–12.
17. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res*. 2015;21(6):1248–57.
  18. Bouchery T, Kyle R, Camberis M, Shepherd A, Filbey K, Smith A, et al. ILC2s and T cells cooperate to ensure maintenance of M2 macrophages for lung immunity against hookworms. *Nat Commun*. 2015;6:1–13.
  19. Ito Y, Ishiguro H, Kobayashi N, Hasumi H, Watanabe M, Yao M, et al. Adipocyte-derived monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) promotes prostate cancer progression through the induction of MMP-2 activity. *Prostate*. 2015;75(10):1009–19.
  20. Brouwer IA, Geleijnse JM, Klaasen VM, Smit LA, Giltay EJ, De Goede J, et al. Effect of alpha linolenic acid supplementation on serum Prostate Specific Antigen (PSA): Results from the alpha omega trial. *PLoS One*. 2013;8(12):8–13.
  21. Moreel X, Allaire J, Léger C, Caron A, Labonté MÈ, Lamarche B, et al. Prostatic and dietary omega-3 fatty acids and prostate cancer progression during active surveillance. *Cancer Prev Res*. 2014;7(7):766–76.
  22. Diana FM. Omega 3. *J Kesehat Masy*. 2012;6(2):113–7.
  23. Mao Y, Tie Y, Du J. Association between dietary protein intake and prostate cancer risk: Evidence from a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1–10.
  24. Alzahrani MA, Shakil Ahmad M, Alkhamees M, Aljuhayman A, Binsaleh S, Tiwari R, et al. Dietary protein intake and prostate cancer risk in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Complement Ther Med*. 2022;70:1–11.
  25. Bellamri M, Walmsley SJ, Turesky RJ. Metabolism and biomarkers of heterocyclic aromatic amines in humans. *Genes Environ*. 2021;43(1):1–32.
  26. Raux A, Bichon E, Benedetto A, Pezzolato M, Bozzetta E, Le Bizec B, et al. The Promise and Challenges of Determining Recombinant Bovine Growth Hormone in Milk. *Foods*. 2022;11(3):1–13.
  27. Kimanya ME, Routledge MN, Mpolya E, Ezekiel CN, Shirima CP, Gong YY. Estimating the risk of aflatoxin-induced liver cancer in Tanzania based on biomarker data. *PLoS One*. 2021;16(3):1–11.
  28. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab*. 2014;19(3):407–17.
  29. Biet SMS, McMahon AC, Ballard JWO, Ruohonen K, Wu LE, Cogger VC, et al. The Ratio of Macronutrients, Not Caloric Intake, Dictates Cardiometabolic Health, Aging, and Longevity in Ad Libitum-Fed Mice. *Cell Metab*. 2014;19(3):1–22.
  30. Zhai X, Lin M, Zhang F, Hu Y, Xu X, Li Y, et al. Dietary flavonoid genistein induces Nrf2 and phase II detoxification gene expression via ERKs and PKC pathways and protects against oxidative stress in Caco-2 cells. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(2):249–59.
  31. Mahmoud AM, Yang W, Bosland MC. Soy Isoflavones and Prostate Cancer: A Review of Molecular Mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;140:116–32.