



Risikovurdering af rod og kimstængel fra *Lepidium meyenii*

Baggesen, Dorte Lau

Publication date:
2020

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Baggesen, D. L., (2020). *Risikovurdering af rod og kimstængel fra Lepidium meyenii*, No. 20/1002812, 49 p., Oct 23, 2020.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Risikovurdering af rod og kimstængel fra *Lepidium meyenii*

Baggrund

Kosttilskudsgruppen har bedt DTU Fødevareinstituttet om en opdateret risikovurdering af rod og kimstængel fra *Lepidium meyenii* Walp. (synonym *L. peruvianum* Chacon). Planten har ikke noget dansk navn, men sælges under navnet "maca", der også anvendes på spansk og engelsk. Forrige risi-kovurdering er fra 28 januar 2010 (j. nr. 10/00460)

Konklusion

Indholdsstoffer

Der er foretaget en lang række kvalitative analyser af indholdsstoffer i roden og kimstængelen (hypocotylen) af *L. meyenii*, men der foreligger kun kvantitative data for nogle stoffer. Der foreligger ikke toksikologiske data, der er anvendelige til at kunne koble specifikke stoffer eller stofgrupper til de effekter, der er rapporteret i forsøgsdyr.

Dyrestudier – generel toksicitet

Effekten af et præparat fra roden, som blev testet på rotter både i et 28- og 90-dages forsøg, viste, at *L. meyenii* kan påvirke den normale tilvækst i hanrotter, så legemsvægten er væsentligt lavere i de doserede grupper sammenlignet med kontrolgruppen. I studiet er der anvendt to dosisgrupper og der er også effekt ved den laveste dosis. En sådan manglende normal tilvækst vurderes som en skadelig effekt.

Dyrestudier – effekter på reproduktionssystemet

Der er foretaget undersøgelser af mulige effekter på reproduktionsparametre i handyr af forskellige præparationer af *L. meyenii* fra kimstængel, knolde eller rødder samt kommercielle produkter. En

del af studierne viser, at roden af maca kan påvirke kønsorganer, accessoriske kønsorganer, spermatogenesis og/eller antallet af sædceller i hanrotter. Effekterne peger på en androgen virkning dvs en ændring i maskulin retning. DTU Fødevarerinstitutionen vurderer ændringerne som skadelige effekter.

Der er udført en del undersøgelser af mulige effekter på kønsorganer og kønshormoner hos hunmus og hunrotter efter dosering med forskellige præparationer af roden af *L. meyenii*. Dertil kommer forsøg i hunmus- og rotter, der er ovariektomerede dvs. har fået fjernet æggestokkene og derfor ikke længere har en østruscyklus. I en del af disse undersøgelser er der efter dosering med maca set ændringer i niveauer af kønshormonerne: østradiol, det follikelstimulerende hormon (FSH), det luteiniserende hormon (LH), progesteron og testosteron samt i nogle tilfælde også vægtforøgelse af livmoder hos ovariektomerede mus, som tegn på ændringer i hormonniveauerne. Samlet set peger dyreforsøgene på, at dosering med roden og præparater kan påvirke det normale niveau af kønshormoner i hunner. DTU Fødevarerinstitutionen vurderer sådanne ændringer som skadelige effekter.

Humanstudier

Der er flere humanstudier, hvor formålet har været at undersøge macas effekt på kønshormoner. Fire af disse studier i kvinder i eller omkring overgangsalderen er sammenlignelige pga. ens præparation af maca, mængde og studietype. For østradiol ses der en øgning i alle tre studier. Resultaterne for de fleste af de øvrige målte kønshormoner (FSH, LH og PG) er ikke ensvisende, dvs. der ses både øgning, reduktion og ingen påvirkning efter indtag af maca. DTU Fødevarerinstitutionen vurderer derfor på baggrund af de rapporterede humanstudier, at det ikke kan udelukkes, at 2 g maca per dag indtaget som kosttilskud kan påvirke hormonniveauer i peri- og postmenopausale kvinder.

Samlet konklusion

På basis af dyreforsøg, der viser, at roden eller kimstængelen eller præparater heraf af *L. meyenii* kan forårsage både generel toksicitet samt skadelige effekter på reproduktionssystemet hos både hanner og hunner, vurderer DTU Fødevarerinstitutionen, at det ikke er muligt ud fra de beskrevne dyreforsøg at fastlægge en dosis, hvorunder indtaget vil være uden risiko for skadelige effekter.

Litteratursøgning

En litteratursøgning til at identificere relevante artikler til risikovurderingen af *L. meyenii* blev foretaget i de to videnskabelige databaser PubMed og Web of Science. Resultaterne er vist i Tabel 1. Søgningerne blev udført d. 18/2 2020 uden begrænsninger.

Tabel 1. Resultatet af litteratursøgningen i PubMed (PM) og Web of Science (WoS) efter relevante artikler til risikovurderingen af maca.

Database	Søgning #	Søgetermer	Antal artikler
WoS	1	(maca OR meyenii OR peruvianum)	1703
WoS	2	(peruvian AND ginseng)	2
WoS	3	#1 OR #2	1703
PM	4	((maca) OR (peruvianum)) OR (meyanii)	913
PM	5	(peruvian) AND (ginseng)	1
PM	6	#4 OR #5	913

Søgning #3 og #6 blev importeret til EndNote™, hvor dubletter blev fjernet. Det endelige antal artikler (n=2127) blev overført til MS Excel til den første gennemgang for relevans ved screening af titel og abstrakt. Potentielt relevante artikler blev fordelt på fem studietyper: indholdsstoffer (n=131), genotyper/kemotyper (n=21), *in vitro* studier (n=38), dyreforsøg (n=110) og humanstudier (n=85). Anden gennemgang for relevans resulterede i 28 relevante artikler for indholdsstoffer, 8 for genotyper/kemotyper, x for *in vitro* studier, 29 for dyreforsøg og 14 for humanstudier efter konsultation af hele artiklen. Disse artikler er brugt i risikovurderingen af maca.

Taksonomi, naturlig forekomst og kemotyper

L. meyenii (maca) er en domesticeret plante, der gror i højder over 3500 m i Andesbjergene og har en meget stor tolerance over for frost. *L. meyenii* er en octaploid plante med 64 kromosomer. Maca er antageligvis blevet domesticeret for over 2000 år siden, men det er uklart, hvad der er plantens vilde ophav (Toledo *et al.*, 1998). Blandt lokalbefolkningen bruges maca både i madlavning og som urtemedicin. Peru er det førende producentland, men produktionen har spredt sig til andre lande særligt Kina (Wang & Zhu, 2019). Planten har en stor kugleformet eller oval rod, der kan blive op til 20 cm i diameter, mens plantens grønne dele kun når 10-20 cm op. Til kosttilskud anvendes både kimstænglen ("hypocotylen") og den primære pælerod, som kimstænglen er vokset sammen med. Knolden (kimstængel + pælerod) omtales ofte forvirrende som "hypocotyl" (Wang & Zhu, 2019). I gennemgangen af de specifikke artikler bruges forfatterens beskrivelse af den anvendte plantedel,

men det skal understreges, at når en forfatter omtaler brug af kimstængel, kan det sagtens reelt være både kimstængel og pælerod, der er anvendt i studiet. Planten har en stor morfologisk variation, og roden kan have forskellige farver fra hvid, cremefarvet, gul, orange, rød, mørkerød, violet til sort. Op til 13 farvevarianter er beskrevet. Forskellige fænotyper af *L. meyenii* betegnes typisk efter farve som gul, rød, violet og sort maca, der er de mere almindelige typer (Carvalho & Ribeiro, 2019; Meissner *et al.*, 2015; Meissner *et al.*, 2016; Wang & Zhu, 2019).

Indholdsstoffer i rod/kimstængel

Der har været relativ stor interesse for at kortlægge *L. meyenii*'s potentielt bioaktive indholdsstoffer. I en nylig gennemgang oplister Carvalho & Ribeiro (2019) 101 forskellige stoffer, de fleste identificeret i plantens rod og/eller kimstængel. Dette afsnit beskriver de forskellige stofgrupper.

Næringsstoffer

Den friske rod indeholder over 80 % vand, men typisk tørres roden før videre anvendelse (Wang & Zhu, 2019). Vandindholdet i roden efter traditionel lufttørring er målt til ca. 10 % af Dini *et al.* (1994) og Meissner *et al.* (2016), mens Esparza *et al.* (2015) rapporterede, at det gennemsnitlige vandindhold i de færdigtørrede knolde ligger på 13 %. Indholdet af næringsstoffer er påvirket af fænotypen, jordforhold, klima og dyrkningsmetode, så der kan være en betydelig variation. Størstedelen af den tørrede rod udgøres af kulhydrater (46 – 74 % af tørvægten), hvoraf størstedelen er stivelse. Indholdet af kostfibre kan svinge mellem 16 til 26 % af tørvægten. Proteinindholdet kan variere fra lige under 10 % til lidt over 20 % af tørvægten. Fedtindholdet er lavt, typisk 0,6 % – 2,2 % af tørvægten (Wang & Zhu, 2019).

Glucosinolater

Glucosinolater er en gruppe af thioglucosider, som planter bruger som forsvarsstoffer. De er udbredte i korsblomstfamilien (Brassicaceae), som *L. meyenii* tilhører og stofferne findes i flere almindeligt anvendte fødevarerplanter såsom kål, sennep og peberrod. Alt i alt er der identificeret 9 forskellige glucosinolater i *L. meyenii*. Benzylglucosinolat (glucotropaeolin) er den glucosinolat, der typisk er fundet i de højeste koncentrationer, og kan udgøre op til 80 % af det samlede glucosinolatindhold. Der kan dog være betydelige kvalitative såvel som kvantitative forskelle i glucosinolatindholdet mellem fænotyper eller efter påvirkning fra forskellige dyrkningsforhold (Carvalho & Ribeiro, 2019; Meissner *et al.*, 2019; Yábar *et al.*, 2011). Li *et al.* (2001) målte det totale indhold af glucosinolater i en række forskellige maca-produkter. I en prøve af frisk rod fandtes et totalt glukosinolatindhold på 25,7 $\mu\text{mol/g}$ (indhold pr. g tørvægt vil være 5-10 gange højere), mens indholdet var meget lavere i en prøve af tørret rod, hvor der blev fundet 4,5 $\mu\text{mol/g}$, og en melprøve hvor indeholdt lå på 4,1 $\mu\text{mol/g}$ (macamel fremstilles ud fra den formalede tørrede rod). I modsætning til macamider,

er indholdet af glucosinolater er højest i den friske kimstængel, mens indholdet falder i løbet af tørringen. Zhang *et al.* (2020) fandt, at det samlede indhold af p-hydroxybenzylglucosinolat, benzylglucosinolat og m-methoxybenzylglucosinolat faldt fra 33,3 mg/g tørvægt (ca. 81 $\mu\text{mol/g}$) til 22,2 mg/g tørvægt (ca. 54 $\mu\text{mol/g}$).

Macaener, macamider samt andre stoffer beslægtet med fedtsyrer.

Der er udført analyser af fedtsyresammensætningen i rod/kimstængel. Ud over de i planter almindeligt forekommende fedtsyrer, er der fundet fedtsyren 2-oxononadecanonsyre samt fedtsyreamiderne: anandamid og oleamid (Qiu *et al.*, 2016; Valentová *et al.*, 2006). Herudover er der fundet tre macaener (fedtsyre med en oxo-gruppe); 9-oxo-10E,12E-octadecadiensyre, 5-oxo-6E,8E-octadecadiensyre, 9-oxo-10E,12Z-octadecadiensyre (Ganzera *et al.*, 2002; Muhammad *et al.*, 2002; Xia *et al.*, 2018).

En stofgruppe, som har tiltrukket sig opmærksomhed, er plantens indhold af macamider (N-alkylamider), der er fremhævet som en stofgruppe, der har bioaktive egenskaber og kan være ansvarlig for de effekter, som *L. meyenii* tilskrives. Macamider dannes muligvis via reaktion mellem benzylamin og fedtsyrer. Benzylamin kan dannes ud fra benzylisothiocyanat, der et nedbrydningsprodukt af glucosinolater (Xia *et al.*, 2019), og indholdet af glucosinolater og macamider kan således være koblet til hinanden. Macamider er fedtsyreamider N-bundet til en benzylgruppe, eks. N-benzyl-octanamid. Der kan være forskelle i stoffernes kemiske struktur både i fedtsyredelen og i benzylgruppen. For nuværende er der identificeret 23 forskellige macamider (Carvalho & Ribeiro, 2019). McCollom *et al.* (2005) fandt, at totalindholdet af 11 analyserede macamider i fire prøver af tørrede kimstængler varierede fra 0,0016 % til 0,0123 % (0,016 – 0,123 mg/g). Både Pan *et al.* (2016a) og Chen *et al.* (2017) fandt, at dyrkningsstedet havde større betydning for indholdet af macamider end farvevarieteteten. Chen *et al.* (2017) fandt, at macamidindholdet (ti kvantificerede macamider) i kimstængelen i tyve ovntørrede prøver af maca fra forskellige dyrkningssteder i Tibet varierede kraftigt fra 0,07 mg/g tørvægt til 4,0 mg/g tørvægt (gule, sorte og lilla farvevarieteter). Melnikovova *et al.* (2012) fandt, at *L. meyenii* dyrket i Tjekkiet i lavtliggende områder (257 m over havniveau) næsten ikke indeholdt macamider, mens totalindholdet af syv macamider i kimstængler fra tre forskellige peruvianske produkter lå på 3,1 til 6,2 mg/g tørvægt. Pan *et al.* (2016b) fandt, at indholdet af syv analyserede macamider i kimstængler tørret på forskellig vis varierede fra 0,58 til 2,52 mg/g afhængig af tørringsmetoden. Også Zhang *et al.* (2020) og Esparza *et al.* (2015) fandt, at tørringsmetoden har stor betydning for indholdet af macamider i kimstænglerne. Tørringsforsøg udført af Zhang *et al.* (2020) med maca (sort) viste, at naturlig lufttørring over 6 måneder gav en højere koncentration end den langt hurtigere ovntørring (efter 2 måneder). Indholdet steg gradvist gennem tørringsperioden frem til det færdigtørrede produkt, hvor totalindholdet lå på 3,5 mg/g tørvægt, hvilket var en 10 ganges forøgelse af indholdet sammenlignet med indholdet i de friske kimstængler. Esparza *et al.* (2015) fandt kun et minimalt indhold på 0,012 mg/g tørvægt i friske frysetørrede peruvianske kimstængler, mens gennemsnitindholdet lå på 0,63 mg/g tørvægt i de tørrede kimstængler (gennemsnit af syv forsøg med analyse af tre macamider).

Alkaloider

Mange alkaloider har potente bioaktive egenskaber. Alkaloider er kemisk set vidt forskellige naturligt dannede organiske stoffer, der indeholder nitrogen, og dermed er der ikke nogen fælles retningsspil for deres bioaktive egenskaber. Der er fundet fire imidazolalkaloide i rødderne benævnt lepidilin A-D (Cui *et al.*, 2003; Jin *et al.*, 2016). Herudover er der fundet tre pyrrolalkaloide i roden benævnt macapyrrolin A-C (Zhou *et al.*, 2018), samt stofferne 3-benzyl-1,2-dihydro-N-hydroxypyridin-4-carbaldehyd og (1R,3S)-1-methyltetrahydro- β -carbolin-3-carboxylsyre (Muhammad *et al.*, 2002; Piacente *et al.*, 2002).

Hydantoiner og thiohydantoiner

Der er identificeret en længere række af hydantoiner og thiohydantoiner i *L. meyenii*. Det drejer sig om hydantoinerne: meyeniihydantoin A-C og macahydantoin C-D samt thiohydantoinerne; macahydantoinerne A-B, macathiohydantoinerne B-K (Geng *et al.*, 2018; Tian *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2017a; Yu *et al.*, 2017b, 2018). Der foreligger ikke kvantitative data for indholdet af disse stoffer i *L. meyenii*.

Fytosteroler

Fytosteroler er almindeligt forekommende i planters cellemembraner. I kimstænglen fra *L. meyenii* er der fundet seks fytosteroler: 3,5-stigmastadien, β -sitosterol, 3,5-stigmastadien-7-on, brassicasterol, avenasterol og campesterol (Clément *et al.*, 2010; Esparza *et al.*, 2015; Valentová *et al.*, 2006).

Flavonoide og phenoler

I plantens knolde er der fundet indhold af flavanolerne catechin, epicatechingallat, gallocatechin og epigallocatechingallat, den O-methylerede flavon, tricin samt to heraf afledte flavonolignaner og lignanen pinoresinol (Bai *et al.*, 2015; Campos *et al.*, 2013; Sandoval *et al.*, 2002). Sandoval *et al.* (2002) fandt dog, at indholdet af catechiner ikke var videre højt (2,5 mg catechiner/g tørstof). Der er også fundet indhold af mandelsyre, 3,4-dihydroxybenzoesyre og p-kumarsyre i kimstængelen (Campos *et al.*, 2013; Sandoval *et al.*, 2002) samt p-kumarsyre og æblesyrebenzoat i roden (Bai *et al.*, 2015).

Øvrige stoffer

Piacente *et al.* (2002) rapporterede indhold af benzylisothiocyanat og 3-methoxybenzyl isothiocyanat i ekstrakt fra roden. Stofferne er potentielle nedbrydningsprodukter af glucosinolater. Sun *et al.* (2018) fandt, at indholdet af æteriske olier i tørrede kimstængler lå på 0,007 – 0,010 % i prøver af gul, rød og sort maca (dyrket i Kina over 4000 m). Indholdsstofferne blev ikke kvantificeret, men på

basis af kromatogrammerne kan det se ud til, at benzenacetonitril, benzylisothiocyanat og 3-methoxyphenyl-acetonitril udgør en betydelig del af olien.

***in vitro* studier**

DTU Fødevareinstituttet har vurderet, at de reagensglasundersøgelser (*in vitro*-undersøgelser), der har undersøgt effekter på kønshormoner og receptorer for disse hormoner, er mest relevante i forhold til risikovurderingen af roden fra *L. meyenii*. En del andre *in vitro*-studier har undersøgt cellers levedygtighed, men de er ikke af relevans for risikovurderingen og vil derfor ikke blive gennemgået.

Gao *et al.* (2019) undersøgte stoffer i en metanolekstrakt af tørrede rødder og rhizomer. I ekstrakten blev ti stoffer identificeret med HPLC-analyse. Testosteronniveauet blev målt i Leydigceller fra mus (TM3 celler) efter eksponering for hvert af de ti stoffer. Der var et forøget niveau af testosteron efter eksponering for macamidet benzylhexadecanamid i koncentrationer mellem 62,5 og 250 µg/ml.

I en anden undersøgelse blev den pulveriserede rodknold ekstraheret med kloroform, metanol, ethanol og hexan og alle fire ekstrakter blev undersøgt i DU 145 cellelinjen, en androgenuafhængig pro-statacellelinje. Ingen af ekstrakterne viste effekt på androgenreceptoren i koncentrationer op til 50 µg/ml (Bogani *et al.*, 2006).

Dyreforsøg

DTU-Fødevareinstituttet har gennemgået de publicerede dyreforsøg. En gennemgang af alle relevante forsøg er beskrevet i Appendix 1, tabel 1-4. DTU-Fødevareinstituttet bemærker, at der generelt i statistikken i en del studier efter variansanalysen er anvendt statistiske tests (f.eks. Least Significant Difference Test (Yu *et al.* (2020), Tukeys test (Valdivia Cuya *et al.*, 2016) eller Scheffes test (Rubio *et al.*, 2006), der sammenligner alle grupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen. Den anvendte statistik i disse undersøgelser er derfor ikke den mest korrekte til en sikkerhedsvurdering. I toksikologiske undersøgelser er det relevant at sammenligne de doserede hold med kontrolholdet, hvortil man typisk anvender Dunnetts test.

Toksikokinetiske undersøgelser (ADME)

I litteraturgennemgangen er der fundet to undersøgelser af toksikokinetikken (Se Appendix 1, tabel 1).

Yang *et al.* (2018) isolerede en blanding af bl.a. imidazolalkaloiderne lepidilin A og lepidilin B fra macapulver. Denne blanding blev givet oralt til hanmus i en dosis på 5000 mg/kg. Forskellige organer

blev udtaget efter 0, 1, 2, 3, 4, 6, 10 timer. Lepidilin A og lepidilin B blev distribueret mest til leveren, derefter nyrene, hjertet og til sidst milten. I leveren aftog mængden af metabolitterne af lepidilin A og lepidilin B betydeligt efter fire timer, i nyrene, hjertet og milten efter 3 timer.

Zhang *et al.* (2017) undersøgte distributionen (fordelingen) af macamidet N-3-methoxybenzyl-palmitamid i rotter. Rotter (køn ikke specificeret) blev doseret oralt med 80 mg N-3-methoxybenzyl-palmitamid/kg legemsvægt og blodprøver blev udtaget efter 0, 0,08, 0,16, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 og 48 timer. Den højeste koncentration af macamidet blev målt i maven, dernæst i lunger > milt > hjernen, hjerte, nyrene, lever og reproduktive organer. Den maksimale koncentration af macamidet i blodplasma (600 ng/ml) blev målt efter 30 minutter og halveringstiden var 7,4 timer.

Begge studier viser, at metabolitter af indholdsstoffer i maca, alkaloiderne lepidilin A og lepidilin B samt macamidet N-3-methoxybenzyl-palmitamid distribueres til flere forskellige organer i mus og rotter.

Generel toksikologi

DTU-Fødevarerinstitutionen har gennemgået litteraturen og fundet en del forskning, der undersøger forskellige toksikologiske effekter. DTU Fødevarerinstitutionen har vurderet, at dyreforsøgene udført af Meissner *et al.* (2006a) undersøgte flest parametre og har størst relevans for risikovurderingen. Dette studie vil derfor blive beskrevet nærmere, mens andre undersøgelser er gennemgået i Appendix 1 tabel 2. Studiet er udført med et design tættere på OECD-guidelines for 28- og 90-dages dyreforsøg end nogle af de andre publicerede forsøg, men har stadigvæk en del mangler i forhold til fuldt at følge OECDs guidelines.

De anvendte rødder fra *L. peruvianum* (synonym for *L. meyenii*) blev høstet i Junin-området i Peru, beliggende i en højde 4200 m og 4500 m over havets overflade. Macarødderne repræsenterer den typiske fordeling af tre økotypen (ud af 13 kendte): sorte, gule og lilla/røde rødder observeret i dette dyrkningsområde. Rødderne blev tørret i tre måneder og dr. Gloria Chacon verificerede, at rødderne var fra maca. Efter rengøring (vask under tryk) og opskæring blev de tørrede rødder tilsat vand inden de blev udsat for en gelatiniseringsproces under tryk og høj luftfugtighed, efterfulgt af tørring og pulverisering. Pulveret blev kemisk karakteriseret for indhold af protein, kulhydrater, vitaminer m.m.

Der blev anvendt Sprague-Dawley-rotter - 9 uger gamle hunrotter og 12 uger gamle hanrotter. Der blev udført et 28-dages og et 90-dages forsøg. I begge forsøg blev rotterne doseret i 5 dage om ugen. I 28-dages forsøget var der 5 han- og 5 hunrotter i hver dosisgruppe og i 90-dages forsøget 10 han- og hunrotter i hver dosisgruppe. I begge forsøg blev rotterne oralt doseret (med sonde) med vand (kontrol) eller pulveret (opløst i 15 ml vand) i doserne 750 og 7500 mg/kg legemsvægt.

Der var ingen dødsfald i 28-dages forsøget. Resultater af 28-dages forsøget viste, at hanrotterne tabte sig i vægt 8,6% (750 mg/kg) og 14,7% (7500 mg/kg) i forhold til startvægten, hvorimod kontrolgruppen tog 2,9% på i vægt. Disse vægtændringer var statistisk signifikante i forhold til vægtændringen i kontrolgruppen. Der var ingen forskelle i start- og slut-legemsvægte for hunnerne i begge dosisgrupper sammenlignet med kontrolgruppen.

Der vises ikke forsøgsresultater for hanner og hunner hver for sig, men kun "pooled" værdier for de hæmatologiske undersøgelser (dvs. undersøgelserne af blodbilledet) og for de klinisk kemiske undersøgelser. Den eneste undtagelse er på målinger af forskellige kønshormoner, som angives for hanner og hunner for sig. Forfatterne argumenterer for, at data blev "poolet", fordi der var et sammenligneligt mønster i data fra han- og hunrotter. Der var en forøgelse af hvide blodlegemer i den laveste dosisgruppe (750 mg/kg) og en tilsvarende forøgelse i den højeste dosisgruppe (7500 mg/kg) sammenlignet med kontrolholdet (begge målinger var lige netop ikke signifikante ($p=0,06$)). Der var statistisk signifikant forøgelse af antallet af lymfocytter i begge dosisgrupper i forhold til kontrolgruppen. Den højeste dosisgruppe viste en statistisk signifikant forøgelse af nedbrudte røde blodlegemer og et øget gennemsnitligt cellevolumen af de røde blodlegemer i forhold til kontrolgruppen. Derudover var antallet af røde blodlegemer samt hæmoglobinkoncentrationen reduceret i den højeste dosisgruppe i forhold til kontrolgruppen med et signifikansniveau tæt på at være statistisk signifikant ($p=0,06$). Det skal bemærkes, at der i forhold til OECDs guideline for et 28-dages forsøg i den kliniske kemi mangler en række målinger af f.eks. urinstof, galdesyrer og mindst to parametre af betydning for vurdering af mulige skader på leveren f.eks. ALAT (alaninaminotransferase), ASAT (aspartataminotransferase), gamma-glutamyltranspeptidase eller alkalisk fosfatase. Koncentrationen af triglycerider var signifikant lavere i den højeste dosisgruppe i forhold til kontrolgruppen og koncentrationen af kortisol var statistisk signifikant lavere i begge dosisgrupper i forhold til kontrolgruppen. Østradiolniveauet i hunner var statistisk signifikant forøget (136 pg/ml) i den højeste dosisgruppe i forhold til kontrolgruppen (34,6 pg/ml). Der blev ikke fundet forskelle i niveauerne af prolaktin, FSH (Det follikelstimulerende hormon), LH (det luteiniserende hormon) og progesteron hos hunnerne, PSA (prostata-specifikt antigen) hos hannerne eller TSH (det thyroideastimulerende hormon) mellem doserede hold og kontrolhold. Ifølge forfatterne er der ikke set vævsforandringer i de histopatologiske undersøgelser af forskellige væv fra han- og hunrotter i de doserede dyr sammenlignet med kontrolgruppen. DTU Fødevareinstituttet bemærker, at der ikke blev foretaget histologi af lever fra hanrotter i den laveste dosisgruppe samt i hunrotter i den laveste dosisgruppe af følgende organer: lever, bugspytkirtel, milt og nyre. Ud fra beskrivelsen er der betændelse i prostata i de doserede grupper, hvilket ikke er beskrevet i kontrolholdet. Der beskrives også nyreforandringer med betændelse i kontrolholdet hos hunnerne og i den laveste dosisgruppe hos hannerne, hvor der ikke ses forandringer i kontrolholdet hos hannerne. DTU bemærker også, at det ikke fremgår hvor mange dyr, der har de pågældende forandringer.

Der var ingen dødsfald i 90-dages forsøget. Der var statistisk signifikante forskelle i de doserede hanrotters vægtændring i forhold til kontrolgruppen. I den laveste dosisgruppe tabte hanrotterne sig 8,6% i forhold til, at kontroldyrene tog 20% på i vægt. I den højeste dosisgruppe tog dyrene 14,3% på i vægt, hvilket var mindre end kontroldyrene (20%). Hos hunnerne var der en signifikant lavere vægtstigning (8%) i den højeste dosisgruppe i forhold til kontrolgruppen (25%).

Også i dette forsøg "pooled" forfatterne resultater for hanner og hunner fra undersøgelser af hæmatologien og for den kliniske biokemi i stedet for at vise resultater for de to køn hver for sig. Der var ingen forskelle i blodbilledet for de doserede grupper sammenlignet med kontrolgruppen. Der mangler i forhold til OECDs guideline for et 90-dages forsøg en række biokemiske målinger (de samme som i 28-dages forsøget). De biokemiske målinger viste, at koncentrationen af glukose i den højeste dosisgruppe var statistisk signifikant forøget sammenlignet med kontrolgruppen. Indholdet

af kalium i den højeste dosisgruppe var statistisk signifikant mindre end i kontrolgruppen. Der blev målt på de samme hormoner som i 28-dages forsøget. Indholdet af kortisol i den laveste dosisgruppe var statistisk signifikant lavere end i kontrolgruppen. Derudover var koncentrationen af progesteron i hunrotterne statistisk signifikant forøget i forhold til kontrolgruppen. Ifølge forfatterne var der ingen forskelle i de histopatologiske forandringer i forskellige organer i de doserede grupper sammenlignet med kontrolgruppen. DTU Fødevarerinstitutionen bemærker dog, at der i nyrene i begge dosisgrupper i hunnerne ses infiltration af lymfocytter i nyrebarken og øget hulrum (lumen) i nephrites (der menes formodentlig nyren, men det er ikke en normalt anvendt term), mens der ikke er beskrevet histopatologiske forandringer i hundyrernes kontrolgruppe. Hos hannerne ses noget lignende i den laveste dosisgruppe, mens den højeste dosisgruppe ikke er undersøgt. Her er der dog også beskrevet forandringer i kontrolholdet, men de er forskellige fra, hvad der ses i de doserede hanner.

Forfatterne skriver, at 90-dages studiet var udført i henhold til OECD guideline nr. 408. DTU Fødevarerinstitutionen bemærker dog, at der er mange afvigelser i forhold til denne guideline, eksempelvis skal dyrene vejes en gang om ugen, foderindtaget skal bestemmes ugentligt og organer skal vejes. Der mangler som allerede nævnt flere biokemiske målinger af betydning for at vurdere skader på lever og nyrer. Der er foretaget histopatologiske undersøgelser af udvalgte organer, men langt færre end anbefalet i OECD-guidelines for et 90-dages forsøg. Det er vanskeligt at vurdere betydningen af vævsforandringer, da antallet af dyr med forandringer i de enkelte hold ikke er angivet, hvilket ikke er normal praksis. I studiet er der anvendt to dosisgrupper, mens OECD guideline anbefaler tre dosisgrupper. Data for hæmatologiske og biokemiske analyser i blod i både 28-dages og 90-dages studiet er ikke vist for sig. Data for hanner og hunner er kombineret til et datasæt. DTU Fødevarerinstitutionen bemærker, at det er højst usædvanligt og ikke følger OECDs guideline. Det er relevant at vise data for hanner og hunner separat, da der kan være kønsforskelle i følsomheden over for testmaterialet.

Forsøget viser, at doseringen med rødderne påvirker den normale tilvækst, som hos hannerne er væsentligt lavere i begge dosisgrupper end i kontrolgruppen. I 90-dages forsøget er der også mindre tilvækst hos hunnerne i den højest doserede gruppe. Derudover påvirker doseringen hormonerne bl.a. ses en forøgelse af kønshormonerne østradiol og progesteron i hunrotter. Dertil kommer, at der ses forandringer i nyrene i hunnerne i 90-dages forsøget, som ikke ses i kontrolholdet. Det er dog vanskeligt at vide, hvor stor betydning dette fund skal tillægges, fordi der også er beskrevet nyreforandringer med betændelsestilstande i kontrolholdets hunrotter i 28-dages forsøget og antallet af dyr med forandringer ikke er angivet.

Der er en anden undersøgelse (Chung et al. 2005) (Appendix 1, tabel 2-4), der viser reduktion i legemsvægten, mens andre dyreforsøg ikke viser nogle effekter på legemsvægt.

Påvirkning af skjoldbruskkirtlen

Fordi det er velkendt, at glukosinolater, som findes i *L. meyenii*, kan have en effekt på skjoldbruskkirtlens normale funktion (Cooper & Johnson, 1998), har DTU Fødevarerinstitutionen også set på, om der i dyreforsøgene er set en sådan effekt. Der er konstateret forskellige forandringer i niveauet af

hormonerne fra skjoldbruskkirtlen (thyroidea): TSH (thyroideastimulerende hormon), T3 (trijodthyronin) og T4 (thyroxin) i et forsøg, hvor væddeløbsheste (hingste) dagligt i 30 dage var blevet fodret med standardfoder (kontrol) eller standardfoder suppleret med 50 eller 75 g pulveriseret rod fra *L. meyenii* (svarende til 104 mg/kg legemsvægt eller 157 mg/kg legemsvægt) (Bilal *et al.*, 2016) (se Appendix 1, tabel 2). Det er ikke muligt at fortolke på en mulig effekt på niveauerne af skjoldbruskkirtelhormonerne målt før og efter fodring, da det forventes, at målingerne i de samme hold var ens før og efter fodring, hvilket de ikke er i forsøget. Det ville have været mere relevant for vurderingen af sikkerheden, hvis der forelå hormonomålinger på den blodprøve, der blev udtaget før forsøgets begyndelse (dag 0) på samme måde, som der i forsøget er målt på andre parametre f.eks. klinisk kemi og hæmatologien på det tidspunkt. I en undersøgelse med dosering i hunrotter sås et fald i TSH, men ingen påvirkning i T3 eller T4 efter dosering med 500 mg tørrede rødder/kg legemsvægt dagligt i 28 dage (Meissner *et al.*, 2006b), mens der ikke blev set effekter på TSH i en undersøgelse i rotter, som fik op til 50% maca-pulver i foderet i 7 uger (Uchiyama *et al.*, 2014). Det vil kræve andre og bedre undersøgelser af hormonniveauer og evt. andre undersøgelser for at afklare, om maca har en effekt på skjoldbruskkirtlen.

Påvirkninger af kønshormoner, kønsorganer og parringsadfærd

Der er udført en del studier af effekter på reproduktionsparametre, inklusiv ændringer i kønshormoner efter dosering med *L. meyenii* i både hanner (Appendix 1, tabel 3) og hunner (Appendix 1, tabel 4). Derudover er der en del studier af parringsadfærden hos hanner (Appendix 1, tabel 3). Som beskrevet i Appendix 1 har disse undersøgelser en del begrænsninger med hensyn til studiedesign, beskrivelse af forsøgene og statistik. I det følgende vil der være en kortere gennemgang af betydningsfulde fund fra de forskellige forsøg i hanner og hunner.

Hanner

Gonzales *et al.* (2006a) (yderligere oplysninger ses i Appendix 1 tabel 3), undersøgte effekter af vandige ekstrakter af kimstængler (hypocotylar) i forskellige farver (sort, rød og gul) doseret dagligt oralt (svarende til 0 og 1660 mg hypocotylar/kg legemsvægt) til hanrotter i 7 eller 42 dage. Der sås forskellige typer effekter med de forskellige farvetyper. Den eneste farvetype der påvirkede organvægte var den røde maca, der reducerede vægten af den ventrale prostata efter 42 dages dosering, mens alle farvetyper på forskellig vis påvirkede længden af forskellige stadier i spermatogenesisen efter 7 dage. Sort maca påvirkede også længden af andre stadier, mens sort og gul maca også påvirkede længden af det sidste stadium af spermatogenesisen efter 42 dage. Sort og gul maca påvirkede sædkoncentrationen i bitestiklerne efter både 7 og 42 dage.

Dosering med rød maca i 7, 14 og 42 dage (2000 mg/kg legemsvægt) resulterede i en reduktion af den ventrale prostatavægt i forhold til relevante kontrolhold, mens der ikke var nedsættelse af vægten af prostata efter dosering med gul og sort maca i 7 dage (disse to farvetyper blev ikke undersøgt ved længere tids dosering) (Gonzales *et al.*, 2005).

Samme forskergruppe har i andre forsøg undersøgt forskellige præparationer af roden (nogle gange i forskellige farver) oralt indgivet til hanrotter. I disse forsøg er der vist effekter (oftest stigninger, men fald er også beskrevet) på antallet af sædceller per ml udtaget fra bitestiklen (f.eks. Chung *et al.* (2005); Gasco *et al.* (2007); Gonzales *et al.* (2003b); Gonzales *et al.* (2013); Yucra *et al.* (2008)). Der er også bl.a. set påvirkninger af forskellige stadier af spermatogenesisen (udviklingen og modningen af sædceller) efter 7 dages dosering eller mere (f.eks. Chung *et al.* (2005); Gonzales *et al.* (2006b); Gonzales *et al.* (2001); Gonzales *et al.* (2013)). Ofte er der ikke set vægtændringer af kønsorganer eller accessoriske kønsorganer ud over de allerede nævnte reduktioner af vægten af den ventrale prostata (Gonzales *et al.*, 2005), mens Gonzales *et al.* (2001) målte øget vægt af testikler og bitestikler. I de forsøg, hvor der har indgået målinger af testosteronniveauer er det ofte ikke påvirket, men Chung *et al.* (2005) fandt fald i niveauerne ved nogle doser og fald i forholdet mellem østradiol og testosteron i de tre højeste doser.

De nævnte forsøg og yderligere forsøg nævnt i tabel 3, Appendix 1 peger på, at hypocotylen eller roden af maca kan påvirke kønsorganer, accessoriske kønsorganer, spermatogenesisen og/eller antallet af sædceller i hanrotter doseret med forskellige præparationer og farvetyper af roden fra *L. meyenii*. Effekterne peger hovedsageligt i retning af en androgen virkning.

Andre studier af hanners effekter på reproduktionsparametre viser også effekter, der peger på en androgen effekt. Ohta *et al.* (2016) målte forøgede testosteronniveauer i hanrotter og forøget vægt af seminalvesiklerne efter dosering med et kommercielt macapulver (1000 mg/kg legemsvægt) i seks uger. Onalapo *et al.* (2018) målte bl.a. en forøget legemsvægt og et forøget testosteronniveau i blodplasma i mus efter oral dosering med macakapsler, der var kommercielt tilgængelige, i doser på 500 og 1000 mg/kg legemsvægt i 28 dage.

Studier af parringsadfærd viser (Appendix 1, tabel 3), at dosering med maca medfører forøget parringsadfærd hos handyr (Cicero *et al.*, 2001; Cicero *et al.*, 2002; Lentz *et al.*, 2007). DTU Fødevarerinstitutionen vurderer, at en øget parringsadfærd er en skadelig effekt.

Andre undersøgelser i forsøgsdyr (Appendix 1, tabel 3) viser også forskellige effekter, mens nogle undersøgelser ikke finder effekter. Der er i undersøgelserne anvendt mange forskellige præparationer af maca og forskellige doser, så det er ikke overraskende, at ikke alle undersøgelser viser effekter eller samme type effekter. Der er mangler og begrænsninger ved de publicerede studier, men det generelle billede er, at forskellige ekstrakter af maca fra hypocotyl, knolde eller rødder mv. samt kommercielle produkter heraf kan have en androgen effekt. En sådan effekt er også set i et *in vitro* studie, hvor der blev fundet et forøget niveau af testosteron efter eksponering for macamidet, benzylhexadecanamid. DTU Fødevarerinstitutionen vurderer en androgen virkning som en skadelig effekt.

Hunner

De forskellige undersøgelser af målinger af kønshormoner, vægte af kønsorganer m.v. efter dosering med roden fra *L. meyenii* er gennemgået i Appendix 1, tabel 4. I det følgende gives en kort gennemgang af de væsentligste fund.

Disse undersøgelser er udført både i intakte hundyr (som ikke operativt har fået fjernet æggestokkene) og andre, der var ovariektomerede dvs. som har fået fjernet æggestokkene. Fjernelse af æggestokkene betyder, at dyrene ikke længere har en østruscyklus og at niveauerne af kønshormoner ændres i forhold til dyr, der har æggestokkene i behold.

Flere undersøgelser tyder på, at *L. meyenii* kan påvirke hormonsystemet hos hundyr. Der er f.eks. observeret et faldende niveau af FSH i begge doserede hold af ovariektomerede hunrotter doseret i 28 uger med en etanolekstrakt af roden fra *L. meyenii* (0,096 eller 0,24 g/kg legemsvægt) sammenlignet med en ovariektomeret kontrolgruppe. I den laveste dosisgruppe var der også en stigning i østrogen (østradiol). I en undersøgelse af Meissner *et al.* (2006b) var der fald i østradiolindholdet i både intakte og ovariektomerede hunrotter efter 28 dages dosering med en vandig ekstrakt af roden.

Der er en undersøgelse, hvor der ikke er vist vægtændringer af livmoderen i ovariektomerede rotter doseret med en etanolekstrakt af roden (Zhang *et al.*, 2014). I to undersøgelser, hvor ovariektomerede hunmus fik vandige ekstrakter af hypocotylar (tre forskellige farvevarieteter) i henholdsvis 21 dage og 42 dage, var der en betydelig forøgelse af vægtene af livmodere sammenlignet med den ovariektomerede kontrolgruppe (Rubio *et al.*, 2006; Ruiz-Luna *et al.*, 2005). I undersøgelsen af Rubio *et al.* (2006) var der en fordobling af vægtene af livmodere efter dosering med alle tre farvevarianter af roden. Sådanne vægtstigninger i livmodere i ovariektomerede hunner peger på, at *L. meyenii* kan have en østrogen effekt. I undersøgelsen af Ruiz-Luna *et al.* (2005) blev der også observeret tidligere vaginalåbning i hunmus, hvis mødre var doseret med en vandig ekstrakt af hypocotylar af maca. Dette kan være tegn på en østrogen effekt. Forfatterne tilskriver det en effekt af bedre ernæring, fordi det kun ses i hunmus fra kuld på under en bestemt størrelse. Om den ene eller anden forklaring er den rigtige kan ikke afgøres, fordi ungerne ikke er vejlet.

Der er derfor i forsøg med hundyr (med æggestokke eller uden) set effekter efter dosering med forskellige præparationer af rødder fra *L. meyenii*, der tyder på østrogene effekter og andre forsøg, der tyder på anden påvirkning af de normale niveauer af kønshormoner.

Sammendrag af dyreforsøg

Studiet af Meissner *et al.* (2006a), der indeholder både et 28-dages og 90-dages forsøg viser, at doseringen med tørrede gelatinerede rødder af *L. meyenii* påvirker den normale tilvækst i hanrotter, så legemsvægten er væsentligt lavere i de doserede grupper sammenlignet med kontrolgruppen. I studiet er der anvendt to dosisgrupper og der er effekt ved den laveste dosis gruppe. DTU Fødevareinstituttet finder, at der på det foreliggende datagrundlag fra dette studie ikke kan fastsættes en grænse for indtag af roden, hvorunder indtaget vil være uden risiko for skadelige effekter.

Der er foretaget en del undersøgelser af effekter på reproduktionsparametre inklusiv ændringer i kønshormoner i handyr af forskellige ekstrakter af *L. meyenii* fra hypocotylar, knolde eller rødder mv. samt kommercielle produkter. En del af studierne viser forskellige typer af effekter. Eksempelvis viser nogle forsøg, at roden af maca kan påvirke kønsorganer, accessoriske kønsorganer, spermatogenesis og/eller antallet af sædceller i hanrotter. Effekterne peger på en androgen virkning.

DTU Fødevarerinstitutionen finder, at der ikke på baggrund af disse studier kan fastsættes en grænse for indtag, hvorunder indtaget vil være uden risiko for skadelige effekter.

Der er udført en del undersøgelser af mulige effekter på kønsorganer og kønshormoner hos hunmus og hunrotter efter dosering med forskellige præparationer af roden af *L. meyenii*. Dertil kommer forsøg i hunmus og -rotter, der har fået fjernet æggestokkene og derfor ikke længere har en østruscyklus. I en del af disse undersøgelser er der efter dosering med maca set ændringer i niveauer af kønshormonerne: østradiol, FSH, LH, progesteron og testosteron samt i nogle tilfælde også vægtforøgelse af livmodere hos ovariektomerede mus, som tegn på ændringer i hormonniveauerne. Disse ændringer ses ikke i kontrolholdene, som ikke har indtaget roden. Samlet set peger dyreforsøgene på, at dosering med roden og præparater kan påvirke det normale niveau af kønshormoner i hunner. DTU Fødevarerinstitutionen vurderer sådanne ændringer som skadelige effekter. Det er ikke muligt ud fra de beskrevne dyreforsøg at fastlægge en dosis, hvor disse effekter ikke ses.

Humanstudier

Humanstudier er beskrevet i appendix 1, tabel 5.

Hormonniveauer

Seks studier har undersøgt effekten af indgivelse af *L. meyenii* (maca) på hormonniveauer. Fem studier har undersøgt effekten af maca på peri- og postmenopausale kvinder (dvs. kvinder i eller omkring overgangsalderen) (Brooks *et al.*, 2008; Meissner *et al.*, 2005; Meissner *et al.*, 2006c; Meissner *et al.*, 2006d; Meissner *et al.*, 2006e) og et studie har undersøgt effekten på mænd (Gonzales *et al.*, 2003a). Gonzales *et al.* (2003a) fandt ingen effekter af maca på niveauerne af progesteron, testosteron, østradiol, FSH, LH og prolactin i mænd givet op til 3 g maca per dag i 12 uger. Resultaterne fra de fem studier, der undersøgte effekten af maca på kvinder i eller omkring overgangsalderen (Brooks *et al.*, 2008; Meissner *et al.*, 2005; Meissner *et al.*, 2006c; Meissner *et al.*, 2006d; Meissner *et al.*, 2006e), giver ikke resultater, der peger i samme retning, selv om flere af studierne er udført under sammenlignelige forhold og med samme slags macatilskud. Dette gælder for målinger af LH, FSH, PG (progesteron), thyroidhormonerne, cortisol og ACTH (corticotropin). DTU Fødevarerinstitutionen bemærker, at resultaterne fra Meissner *et al.* (2006d) er en gentagelse af resultater fra Meissner *et al.* (2006c). Disse resultater fra Meissner *et al.* (2006d) indgår derfor ikke i denne vurdering. I tre af studierne var indholdet af østradiol i serum højere i kvinder, der havde fået maca (2 g per dag) i 1-2 måneder sammenlignet med placebo (Meissner *et al.*, 2005; Meissner *et al.*, 2006c; Meissner *et al.*, 2006e), mens det var uændret, formentlig pga. for få deltagere i undersøgelsen, i et studie efter indgivelse af 3,5 g maca per dag i 6 uger (Brooks *et al.*, 2008). På grund af de få deltagere (n = 7-18) og betydelige forskelle i niveauet af østradiol mellem grupperne i starten af interventionerne er der stor usikkerhed forbundet med disse resultater.

Der er rapporteret et tilfælde af uregelmæssig blødning uden for normal menstruation efter indtag af en ukendt dosis af maca (Srikugan *et al.*, 2011).

DTU Fødevareinstituttet vurderer, at det på baggrund af ovennævnte studier ikke kan udelukkes, at 2 g maca per dag indtaget som kosttilskud kan påvirke hormonniveauer i peri- og postmenopausale kvinder.

Lever-skader

Maca-induceret leverskade er rapporteret som bivirkning i en 30-årig mand efter indtag af 300 ml *Maca medicinal liquor* med 50% (V/V) alkohol (Xiao *et al.*, 2017). Den reelle dosis af maca i produktet er ukendt. Forhøjede niveauer af aspartataminotransferase blev observeret i den 30-årige mand samt i en undersøgelse udført af Valentova *et al.* (2008) efter en dosis på 0,6 g maca per dag i 90 dage givet til patienter med metabolisk syndrom. I et review af U.S. National Library of Medicine (NIH, 2019) konkluderes, at det er usandsynligt, at maca er årsag til klinisk leverskade i doser på 0,5-3 g per dag.

Bivirkninger

En række studier rapporterer om bivirkninger som mave-tarmproblemer og hovedpine i forbindelse med intervention med maca (op til 3 g per dag) (Corazza *et al.*, 2014; Dording *et al.*, 2008; NIH, 2019).

Diverse

To studier har set reduktion i legemsvægt efter indtag af 2 g maca per dag (Meissner *et al.* 2006b, 2006c) mens et studie ikke så en effekt efter 3,5 g maca per dag (Brooks *et al.*, 2008).

Appendix 1.

I tabellerne er det ikke generelt angivet hvilken statistik, der er anvendt i undersøgelserne medmindre, der er anvendt statistik, som DTU Fødevarerinstitutionen ikke mener, er den mest optimale.

Tabel 1: Toksikokinetik (ADME (Absorption, Distribution (fordeling), Metabolisme og Elimination))

Anvendte forkortelser: lv. legemsvægt.

Plantedel	Ekstraktion	Kemisk identifikation	Dyr, doser og dosering	Endpoint	Resultat	Bemærkninger	Reference
<i>L. meyenii</i> pulver.	95% etanol og derefter fraktioneret.	Fedtopløselige og vandopløselige alkaloider blev isoleret fra pulveret (lepidilin A (1,3-dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolchlorid) og lepidilin B (1,3-dibenzyl-4,5-dimethylimidazolchlorid)).	Hanmus (stamme: Kunming, n=5 per tidsgruppe). Oralt med 5000 mg/kg lv. Hjerte, lever, milt og nyrer blev udtaget efter 0, 1, 2, 3, 4, 6, 10 timer.	ADME	Lepidilin A og lepidilin B blev distribueret mest til leveren, derefter nyrene, hjertet og til sidst milten. I leveren aftog mængden af metabolitterne af lepidilin A og lepidilin B betydeligt efter fire timer, i nyrene, hjertet og milten efter 3 timer.		Yang <i>et al.</i> (2018)
N-3-methoxybenzyl-palmitamid (macamid i maca) fra Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd., Kina.	N-3-methoxybenzyl-palmitamid blev fremstillet til dyreforsøget ved kemisk syntese.	UP LC MS/MS metode.	Rotter (stamme: Sprague-Dawley) oralt med 80 mg/kg, n=6. Analyser foretaget i op til 48 timer efter dosering.	Distribution.	Maksimal koncentration i blodplasma (600 ng/ml) blev målt efter 0,5 timer og halveringstiden var 7,4 timer. Den højeste koncentration blev målt i maven, dernæst, lunger > milt > hjernen, hjerte, nyrene, lever og reproduktive organer.	Køn ikke specificeret.	Zhang <i>et al.</i> (2017)

Tabel 2: Akutte, subakutte og subkroniske dyrestudier (generel toksicitet)

Anvendte forkortelser: GGT gamma-glutamyltranspeptidase, lv. legemsvægt, TSH thyroideastimulerende hormon (thyroidea er skjoldbruskkirtlen), T3 trijodthyronin og T4 thyroxin.

Plantedel	Ekstraktion	Kemisk identifikation	Dyr, doser og dosering	Endpoint	Resultat	Bemærkninger	Refer- ence
Tørret <i>L. meyenii</i> , pulver fra hypocotylar fra firmaet Bai-SuiFang Co. Ltd, Yunnan, Kina.	95% etanol.	Ekstrakten indeholdt 756,62 mg macamider/100 g, analyseret med HPLC analyse.	Akut toksicitet: Han- og hunmus (stamme: Ti Kunming, n=10) oralt med sonde to gange i løbet af fire timer, 2000 mg/kg lv. Musene observeret i 14 dage. Subkronisk: Han- og hunmus, (stamme: Ti Kunming n=10) oralt to gange i løbet af fire timer (200, 500 og 1000 mg/kg lv.) dagligt i 45 dage.	Akut toksicitet, subkronisk toksicitet.	Akut toksicitet: Ingen effekter, LD ₅₀ >2000 mg/kg lv. Subkronisk toksicitet: Ingen effekter observeret (legemsvægt, relative organvægte, foderindtag, vandindtag, hæmatologi, klinisk kemi i blodprøve).	Statistik: Least Significant Difference Test efter variansanalysen. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Yu <i>et al.</i> (2020)
Gule macaknolde fra Anhui Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd (Bozhou, Kina).	To ekstrakter: 95% etanol. (rå ekstrakt). 25% etanol (oprenset ekstrakt), denne ekstrakt blev fraktioneret.	Begge ekstrakter blev analyseret med en kromatografisk metode og i begge ekstrakter blev der kvantificeret 8 forskellige macamider.	Hanmus (stamme: Kunming, n=10) oralt i 28 dage. Rå ekstrakt: 30 og 120 mg/kg, svarende til 0,14 og 0,57 mg/kg macamider. Oprensede ekstrakt: 8 og 32 mg/kg, svarende til 0,14 og 0,55 mg/kg macamider.	Legemsvægt.	Ingen effekt.	To af forfatterne var ansat i Anhui Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd (Bozhou, Kina), der leverede macaknoldene.	Zheng <i>et al.</i> (2018)
<i>L. meyenii</i> , knolde fra virksomheden	Vand. Polysakkarider fraktioneret så der var	Polysakkarider målt med RSM metoden.	Hanmus (stamme: Kunming) oralt med sonde (150, 300 og	Legemsvægt.	Ingen effekt på legemsvægt.		Li <i>et al.</i> (2018)

Yantai, Shandong, Kina. Planten er dyrket i Kina.	højt indhold i ekstrakten.		600 mg/kg lv.) i 30 dage, n=5-6.				
<i>L. meyenii</i> , rod fra Lijiang BaiSuiFang Biotechnology Development Co. Ltd. Yunnan, Kina.	Petroleumsæter. Udbyttet af ekstraktionen var 1.96%.		Hanmus (stamme: Balb/c) doseret oralt med ekstrakt svarende til 12 og 40 mg/kg af N-benzylleamid, 12 og 40 mg/kg af N-benzyleamid eller 12 og 40 mg/kg af N-benzylpalmitamid i 14 dage, n=10.	Legemsvægt.	Ingen effekter på legemsvægt af de forskellige macamider.		Yang <i>et al.</i> (2016)
Ikke specificeret. Macapulver (<i>L. meyenii</i>) importeret fra Peru. Forfatterne har fået pulveret som gave fra Nanjing Bio-Array Technology Company, Kina.		Indholdet af macamider i pulveret blev målt med HPLC og sammenlignet med standardmacaprodukter fra Peru. Der blev fundet lignende indhold af macamider i det anvendte pulver sammenlignet med andre macaprodukter.	Hanmus (ICR-stamme, 14 måneder gamle). Daglig dosering med mavesonde i 5 uger. Kontrol: (n=7) fik samme volumen fysiologisk saltvand som det doserede hold. Doseret hold (n=7): macapulver (500 mg/kg lv.) i suspension i fysiologisk saltvand.	Legemsvægt.	Der blev ikke fundet forskelle i legemsvægtene mellem det doserede hold og kontrolholdet.	Der er ikke foretaget egentlig statistik på legemsvægtene. Intet tyder dog på en effekt ud fra figur 2, der viser legemsvægtene i forhold til tiden i uger.	Guo <i>et al.</i> (2016)
Pulveriseret, økologisk dyrket rod fra maca (<i>L. meyenii</i>) importeret af Dogaform Gida Sanayii, Tyrkiet.			Atten væddeløbsheste, (hingste, gennemsnitsalder 6,5 år, gennemsnitsvægt 478-480 kg, n=6). Forsøget varede i 45 dage Kontrolholdet: almindeligt foder,	Der blev foretaget klinisk kemi på blodprøver udtaget dag 0, 30 og 45 og hæmatologiske undersøgelser på blodprøver udtaget dag 0 og	<u>M75 (dag 45)</u> : gamma-glutamyltranspeptidase (GGT): ↑, Mg: ↓ M50 og M75: (dag 30, 60 min. efter fodring): insulin ↓. M50 og M75: (dag 30, før fodring): TSH ↓.	Der ses forskelle i skjoldbruskkirtlens (thyroideas) hormoner i de forskellige hold. f.eks. reduktion i TSH før fodring i begge doserede hold. Forfatterne har	Bilal <i>et al.</i> (2016)

			<p>M50-holdet: almindeligt foder + 50 g macapulver, M75-holdet: almindeligt foder + 75 g macapulver. Hestene blev fodret to gange dagligt. 50 g maca til en hest (478 kg) ~ 104 mg/kg lv. 75 g maca ~ 157 mg/kg lv.</p>	<p>45. På blodprøver fra dag 30 undersøgtes følgende hormoner: ghrelin, adiponectin, leptin, insulin, thyroideastimulerende hormon (TSH), trijodthyronin (T3) og thyroxin (T4). Hormonniveauer blev undersøgt 60 minutter før fodring og 15, 30, 60, 120 og 240 minutter efter fodring.</p>	<p>M75: (dag 30, alle tidspunkter efter fodring): T3 ↑ og T4 (30 min. efter fodring): ↑. Legemsvægte, det gennemsnitlige daglige foderindtag og blodbilledet var ikke påvirket af fodringen med maca.</p>	<p>ikke publiceret niveauer af TSH, T3 og T4 eller andre hormoner fra en prøve inden forsøgets begyndelse. I modsætning til klinisk kemi og blodbilledet, hvor det er muligt at sammenligne med en 0-prøve. Der er ikke data for glukosinolatholdet i det anvendte macapulver. Forfatterne henviser til tidligere forsøg udført af dem, hvor foderet (energiindtag, protein, zink og kobber) har påvirket skjoldbruskkirtlens hormoner. Ifølge forfatterne ses der høje niveauer af GGT ved sygdomme i nyrer, lever og bugspytkirtlen, men de henviser til, at niveauerne for GGT og Mg ligger i normalområdet for heste. Efter variansanalysen blev forskelle mellem alle hold bestemt ved "Tukey Multiple Range test".</p>	
--	--	--	---	---	---	--	--

						Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	
Rødder (blanding af gule, sorte og røde farvetyper af <i>L. meyenii</i> fra Junin-området i Peru).	Gelatiniseringsproces med vand.		Akut toksicitetsforsøg 1: Rotter (stamme: Wistar) og mus (stamme. Swiss), hanner og hunner), n=5: 2000 mg/kg lv., oralt (med mavesonde), observeret i 14 dage. Akut toksicitetsforsøg 2: Hanrotter doseret oralt med 500, 1000, 2000 og 5000 mg/kg lv. og hanmus med 1000, 5000, 1000 og 15000 mg/kg lv. oralt, observeret i 72 timer for klinisk toksicitet.	Akut toksicitet: kliniske observationer.	Akut toksicitetsstudie 1 og 2: Der var ingen forsøgsdyr, der døde. Forfatterne konkluderede, at LD50 for mus er > 15 g/kg lv. og > 5 g/kg lv for rotter.		Meissner <i>et al.</i> (2006b)

Tabel 3: Effekter på kønshormoner, kønsorganer og parringsadfærd i handyr

Anvendte forkortelser: i.m. intramuskulært, LH luteiniserende hormon og lv. legemsvægt.

Plantedel	Ekstraktion	Kemisk identifikation	Dyr, doser og dosering	Endpoint	Resultat	Bemærkninger	Refer- ence
<i>L. meyenii</i> , rødder, blev indsamlet i Yunnan, Kina.	95% etanol.	Udbyttet fra ekstraktionen var 1,05%. Med HPLC blev der screenet for ti typer af macamider og macaener. Fire stoffer blev detekteret (4,51 mg/g). De fire stoffer: (9Z,12Z,15Z)-"octadecatrienoic acid", (9Z,12Z,15Z)-N-benzyloctadecatrienamid, (9Z,12Z)-octadecadienamid og (9Z,12Z)-N-benzyloctadecadienamid.	Han og hunmus (stamme: BALB/c). Hanmusene (n=10) blev oral doseret med ekstrakt 200 mg/kg lv. dagligt i 14 dage. Efter doseringen blev hannerne parret med hunnerne.	Legemsvægt. Parringsadfærd, vægte af hannerne reproduktionsorganer (testikler, seminalvesikler (sædblærer), præputialkirtler og bitestikler) og testosteron-niveau.	Ingen effekter på hannerne parringsadfærd, de relative organvægt af reproduktionsorganerne eller på testosteron-niveauet.		Zhang <i>et al.</i> (2019)
Tørrede hypocotylar fra tre økotyper (sort, gul og rød) af <i>L. meyenii</i> fra Carhuamayo, Junin, Peru.	Vandig ekstrakt		Hanrotter (stamme: Holzman, 4 måneder gamle, n=6), oralt (med mavesonde), 0 (vand, kontrolgruppe) eller 1660 mg/kg lv. i 7 eller 42 dage.	Legemsvægt, organvægte (testikler, bitestikler, ventrale prostata, nyrer, milt, lunger og hjerte), sædcelleantal i bitestikel, stadier i spermatogenesis (udviklingen og modningen af sædceller). Sædkvalitet: antal sædceller i bitestiklen, daglig sædcellepro-	Ingen effekt på legemsvægte (7 og 42 dage). Rød maca: ↓ prostatavægten efter 42 dages dosering sammenlignet med kontrolholdet. Alle tre farver maca påvirkede længden af stadier i spermatogenesis efter 7 dages dosering - den sorte maca påvirkede flest stadier. Efter 42 dage påvirkede sort og gul maca et stadie i spermatogenesis, mens rød maca ikke havde effekt. Daglig sædcelleproduktion i testiklen ↑ efter 7 dages dosering med sort og gul maca og ↑ 42 dages dosering med sort maca. Antal sædceller i	Efter variansanalysen blev forskelle bestemt med Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Gonzales <i>et al.</i> 2006a

				duktion i testiklen og sædcellernes bevægelsessevne.	bitestiklerne ↑ efter 7 og 42 dages dosering med sort og gul maca sammenlignet med kontrolgruppen. Efter 42 dages dosering med sort maca var sædcellernes bevægelsessevne ↑. Ingen effekt af andre farvetyper efter 42 dages dosering, og ingen effekt uanset farvetype efter 7 dages dosering.		
Macaxs™ fra Towa Corporation K. K., Tokyo, Japan. Pulver produceret ved ekstraktion af tørrede maca rødder.	Vand/etanol.		<p>Studie 1: Hanrotter (8 uger gamle) doseret med maca via foder (2%) dagligt i 27 uger (n=8), svarende til ca. 1300-1700 mg/kg lv. Et kontrolhold (n=8) fik almindeligt rottefoder i samme periode. Alle rotter var Wistar.</p> <p>Studie 2: Hanrotter (18 uger gamle) doseret med maca via foder (2%) dagligt i 30 uger (n=13), svarende til ca. 825-1200 mg/kg lv. Et kontrolhold (n=12) fik almindeligt foder i samme periode.</p>	Legemsvægt, foderindtag, testikelvægt, testosteronniveauer i serum (målt hver 6. uge).	<p>Studie 1: En rotte døde i macagruppen. Forsøget viste, at de yngre rotter (otte uger gamle), der fik maca i foderet, tog mindre på i vægt i de sidste 7 uger af doseringen (27 uger) end kontrolgruppen. I tre af disse uger havde dyrene et lavere foderindtag. Efter 6 ugers dosering var testosteronniveauet ↑ i macaholdet sammenlignet med kontrolgruppen. En sådan forskel sås ikke på andre tidspunkter.</p> <p>Studie 2: Her døde to dyr i kontrolholdet og to dyr i macaholdet. I fuldt kønsmodne rotter (18 uger gamle ved forsøgets begyndelse) var der forskel på legemsvægten mellem macagruppen og kontrolgruppen i ugerne efter forsøgets begyndelse: 2, 5, 18, 26, 29 og 30. Maca havde ingen effekt på testikelvægte og ingen</p>	Forfatterne skriver, at der blev fundet meget hår i maven på alle de døde dyr. Det er usædvanligt, at doseringen ikke er angivet i kg legemsvægt per dag (DTU har selv foretaget en beregning). Det er ikke normal praksis og giver ikke et retvisende billede, når dyr, der dør i forsøget, udelukkes fra analyserne af legemsvægte og foderindtag. Alle overlevende dyr var inkluderet i målinger af testosteron og testikelvægte.	Yoshida <i>et al.</i> (2018)

					yderligere effekt på testosteronniveau i serum i de to forsøg.		
500 mg kapsler, macarod fra Mason Natural®, Florida, USA.	Kapslerne opløst i vand.		Hanmus (9 uger gamle): 500 og 1000 mg/kg lv. per dag, oralt i 28 dage (n=10).	Legemsvægt, testikelvægt, testosteron niveau. Histologi af testiklerne og morfometrisk måling i testiklerne.	Macadoseringen (begge doser): Forøget legemsvægt og ↑ testosteronniveau i blodplasma, højere antal sædceller/ml og forøget procentdel af sædceller, der bevæger sig. Ingen effekt på testikelvægte eller på vævet ved histologisk undersøgelse, men ved morfometrisk måling fandt man bredere sædkanaler (tubuli seminiferi).	Musestammen er ikke angivet. Statistik: Der bruges Tukey's honest significant difference (HSD) test efter variansanalysen. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Onalapo <i>et al.</i> (2018)
Macaxs™ fra Towa Corporation K., Tokyo, Japan.	Pulver fremstillet ved at ekstrahere macaløg ("bulb") (blanding af rød, gul og sort) med en vand-etanol blanding.		Hanrotter (stamme: Wistar, 6 uger gamle). Dosering i foderet (iblandet 2 vægt %) i seks uger, svarende til ca. 1400 mg/kg lv. per dag, n=8.	Legemsvægt, foderindtag, vægte af testikler, ventrale prostata og seminalvesikler, testosteron- og LH-niveau i blodet.	Ingen effekt på legemsvægte. I de to sidste uger var foderindtaget højere i macagrupper. I macagrupper var der forøget relativ vægt (dvs. organvægt/legemsvægt), af seminalvesikler, men ingen effekt på relativ testikel- og prostata-vægt. ↑ testosteronniveau i serum. Ingen effekt på LH.	Det er usædvanligt, at doseringen ikke er angivet i kg legemsvægt per dag (DTU har selv foretaget en beregning på baggrund af, at rotterne vejer 230 g). En af forfatterne er ansat i virksomheden, som leverede macapulveret.	Ohta <i>et al.</i> (2016)
Hypocotylar af sort, gul og rød maca fra Peru.	Vand. Et gram af de tørrede hypocotylar af rød, gul og sort maca gav et udbytte på henholdsvis 0,40, 0,36 og		Hanrotter (Holtzman, 3 måneder gamle). 1000 mg/kg lv. oralt (med mavesonde) dagligt i 84 dage, n=8. Kontrolrotter blev doseret på samme måde men med destilleret vand, n=8.	Legemsvægt og organvægte af: reproduktionsorganer (testikler, bitestikler, seminalvesikler og ventrale prostata), samt lever og milte.	Alle tre macatyper forøgede sædkoncentrationen i sædlederen og gul og sort maca også sædkoncentrationen i bitestiklerne. Doseringen med maca havde ingen effekt på legemsvægte eller vægte af de udtagne organer. Ingen effekt på niveauet af DNA i testik-	Nyrerne er ikke udtaget. Det er et af udskillelsesorganer (ligesom leveren), som man ville veje og foretage histologiske undersøgelser af for at finde mulige skadelige effekter.	Gasco <i>et al.</i> (2007)

	0,56 g frysetørret vandig ekstrakt.			Forskellige målinger af sædcelleantal, reproduktive parametre og DNA-quantificering i testikler. Histologiske undersøgelser af testikler, bitestikler og lever.	lerne eller af apoptose/nekrose af DNAet. Ingen effekt på morfologien af testikler eller leveren ved undersøgelsen i mikroskopet. Milten blev udtaget, men det omtales ikke, om der er set forandringer i den.	Efter variansanalysen blev forskelle bestemt med Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	
Tørrede hypocytyler fra <i>L. meyenii</i> (sort varietet) fra Peru.	Vandig ekstrakt.		Kønsmodne hanrotter (stamme: Holzman, 4 måneder gamle, n=6) oralt (med mavesonde), 2000 mg/kg lv. per dag i 1, 3, 5, 7 og 12 dage. Kontrol dyr fik vand oralt (med mavesonde), n=6.	Hormonmåling af testosteron i serum. Målinger af daglig sædcelleproduktion, sædcelleantal per ml i bitestikel og sædleder. Højre testikel og bitestikel udtaget til histologisk og morfometrisk undersøgelse.	Maca påvirkede den daglige sædproduktion, som var højere dag 7 i forhold til kontrolholdet. Sædcelleantallet var højere på nogle dage op til dag 7 i bitestiklerne og sædlederen, men ingen forskel på dag 12. I de macadoserede dyr var forholdet mellem lumen og væv i sædkanalen reduceret dag 7, men ikke dag 12.	Efter variansanalysen blev forskelle bestemt med Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Gonzales <i>et al.</i> (2006b)
Tørrede hypocytyler af <i>L. meyenii</i> . Der indgår røde, gule og sorte varieteter, Peru.	Vandig ekstrakt.		To forsøg. Begge udført i voksne hanrotter (Holtzman). 1. forsøg: Kontrol (vehikel n=35) eller gul, rød eller sort <i>L. meyenii</i> (n=12). Doseret oralt (med mavesonde) i 7 dage. Doserede hold fik ekstrakt	1. forsøg: Kønshormoner (testosteron og østradiol) i serum. Vægte af: testikler, bitestikler, ventrale prostata, seminalvesikler, nyrer, lever, milt, hjerte og lunger.	1. forsøg: Vægten af den ventrale prostata ↓ med den røde varietet. Gul og sorte: Ingen effekt. Der var ikke andre forskelle grupperne imellem. 2. forsøg: Dosering i både i 14 og 42 dage med rød maca (n= 6, 14 dage, n=7, 42 dage) ↓ i vægte	Det fremgår ikke, hvad der bruges som vehikel eller hvilken olie, der bruges til injektion. I forsøg 1 indgår ikke alle dyr i hormonmålingerne (n=10 for kontrolgruppen n=6 for de øvrige doserede grupper). Antallet af dyr fremgår ikke i	Gonzales <i>et al.</i> (2005)

			<p>svarende til 2 g tørrede hypocotyls per kg lv. per dag.</p> <p>2. forsøg: Her indgik 8 hold. Fire hold blev doseret i 14 dage, andre fire doseret på samme måde i 42 dage. Af de fire hold blev to doseret med 0,1 ml olie intramuskulært (i.m.) og to fik injiceret testosteron (0,1 ml testosteronenanthat) (25 mg i.m.) på forsøgets dag 1 og 7. Det ene hold (kontrolhold) fik vehikel oralt, det andet fik rød maca (2 g/kg lv.). De testosteronbehandlede dyr fik enten vehikel oralt eller fik rød maca (2 g/kg lv.).</p>	<p>Forsøg 2: Som i forsøg 1 (dog uden måling af kønshormoner) samt histologi og kvantitering af vævsdele på den ventrale prostata.</p>	<p>af ventrale prostata sammenlignet med vehikelkontrol (n=13, 14 dage og n=12, 42 dage). Testosterongruppen: ↑ vægt af ventrale prostata og ↑ vægt af seminalvesikler. Rød maca (n=6, 14 dage, n=5, 42 dage) begge ↓ i ventral prostata vægt i testosterongruppen (sammenlignet med testosteronkontrol). Efter 42 dages dosering: kvantitativ analyse af histologiske snit af ventrale prostata: ↓ i højden af epitelet og ↑ lumen-areal i rotter, der havde fået rød maca i forhold til kontrolgruppen (vehikel). Der var ikke andre forskelle grupperne imellem.</p>	<p>materiale og metode-afsnittet for hold 2, men dyreetallet angives ud for forskellige resultater.</p> <p>I forsøg 2. Efter variansanalysen blev forskelle bestemt med Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.</p>	
<p>Hypocotyls af <i>L. meyenii</i> (gul type), Peru.</p>	<p>Vandig ekstrakt. Et gram tørrede hypocotyls gav et udbytte på 0,46 g frysetørret maca.</p>		<p>Kønsmodne hanrotter (tre måneder gamle, stamme: Holtzman), doseret oralt (med sonde) i 7 dage med 10, 100, 1000 og 5000 mg/kg ekstrakt/kg lv. per dag. Doserne svarer til 2, 220, 2200 og 11000 mg af tørrede</p>	<p>Legemsvægte, organvægte af: testikler, bitemstikler, (seminalvesikler), lever, nyrer, milt og lunger. Målinger af testosteron og østradiol i serum. Undersøgelse af sædkvalitet: antallet af</p>	<p>Reduceret tilvækst i den højeste dosisgruppe. Ingen effekt på organvægte bortset fra seminalvesikler ↓ (100 og 1000 mg/kg lv.). Der var en dosisafhængig stigning i længden af sædcellernes stadier VII–VIII i testiklerne (sædkanalerne). Sædcelleantal/ml ↑ i de tre højeste doseringer. Testosteron ↓ i hold, der fik 100 og</p>	<p>Dårligt rapporteret studie f.eks. fremgår det ikke, hvor mange dyr, der er i dosisgrupperne. Af en tabel fremgår der, at testosteronniveauet er faldet i to dosisgrupper, men forfatterne nævner kun en i teksten.</p>	<p>Chung <i>et al.</i> (2005)</p>

			hypocotyls/kg liv. per dag.	sædceller/ml i sædprøver fra bitestiklen, sædcellernes bevægelsesevne og histologisk undersøgelse af testiklerne.	1000 mg/kg liv. Forholdet testosteron/østradiol: ↓ i hold, der fik de tre højeste doser (100, 1000 og 5000 mg/kg liv. dag).		
Hypocotyls af <i>L. meyenii</i> (sort varietet).	Vand/etanol. Udbytte: 100 gram tørrede hypocotyls = 7,6 g råekstrakt. Ekstrakten fremstillet af Agroindustrial Chanchamayo, Lima, Peru.	Råekstrakten blev fraktioneret med etylacetat, n-butanol, petroleumsæter eller kloroform med følgende udbytte: petroleumsæter (23,7 mg), kloroform (176,8 mg), etylacetat (207,7 mg), n-butanol (2,46 g) og den resterende vandige opløsning (25,93 g). Disse fem fraktioner blev testet sammen med råekstrakten.	Hanrotter (stamme: Holtzman, 3 måneder gamle), 1000 mg/kg liv. per dag oralt (med mavesonde) i 7 dage. Kontrolhold fik destilleret vand eller destilleret vand tilsat 1% dimethylsulfoxid, n=6.	Legemsvægte, tilvækst, organvægte af reproduktionsorganer (angives som relative vægt (organvægt/legemsvægt)): testikel, bitestikel, seminalvesikler og ventrale prostata Testikelfunktionsparametre som daglig sædcelleproduktion, sædcelleantal i bitestikel og sædledere.	Ingen effekt på legemsvægte og organvægte. Ethylacetatfraktionen: ↑ daglig sædcelleproduktion. Etylacetat-, petroleumsæter- og kloroformfraktionerne: ↑ antallet af sædceller i bitestiklerne. Petroleumsæter-, etylacetat- og vandfraktionerne: ↓ antallet af sædceller i sædlederne.	Efter variansanalysen blev Scheffes test anvendt. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Yucra <i>et al.</i> (2008)
Rod af <i>L. meyenii</i> (gul farvetype), Peru.	Vandig ekstrakt.		Mus (stamme: Balb/c, 5-6 uger gamle, n=5), oralt med 666 mg/kg liv. per dag i 35 dage og en ubehandlet kontrolgruppe.	Sædkvalitet: Antal sædceller per ml i sæd udtaget fra bitestiklen, sædcellernes bevægelsesevne og DNA fragmentation i sædceller.	Ingen effekter af doseringen med maca på de målte parametre.	Der var i studiet andre grupper af mus, hvis fertilitet var nedsat ved kemisk og fysisk påvirkning. Dette får betydning, når forfatterne som statistisk analyse efter variansanalysen har brugt Tukeys	Valdivia Cuya <i>et al.</i> (2016)

						test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	
Tørrede hypocotyls fra <i>L. meyenii</i> (sort farvetype) fra Peru.	Vand/etanol 60:40 (v/v). 100 gram tørrede hypocotyls svarer til 22 g tørrestrakt.	Indholdet af polyfenoler og flavonoider blev målt.	Hanrotter (stamme: Holtzman, 3 måneder gamle, n=6). Ca. 200 mg/kg lv. dagligt oralt (med mavesonde) i 7 dage Kontrolholdet fik destilleret vand med mavesonde.	Legemsvægte, organvægte af reproduktionsorganer: testikler, bitestikler, sædblærer og ventrale prostata. Sædkvalitet: antal sædceller/ml, daglig sædproduktion, vurdering af længden af forskellige stadier i spermatogenesisen.	I macaholdet: ↑ daglig produktion af sæd, ↑ antal sædceller/ml og længden af stadiene VII, VIII, IX-XI og XII i spermatogenesisen var forøget.	Dårligt rapporteret studie. Doseringen er ikke angivet i mg/kg lv. DTU har derfor udregnet med en antagelse om, at rotterne vejer 250 g. Statistik: efter variansanalysen er der brugt Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen (der er flere hold i undersøgelsen end omtalt i tabellen).	Gonzales <i>et al.</i> (2013)
Maca (Naturamax S.A.C., 100% natural).	Vandig ekstrakt.		Kønsmodne hanrotter (Stamme: Sprague-Dawley, vægt: 250–350 g, n=11 seksuelt erfarne). Kontrol (destilleret vand), 25 eller 100 mg/kg lv./dag oralt (med mavesonde) i 30 dage.	Parringsadfærd blev undersøgt efter 1, 7 og 21 dage, hvor hanrotterne blev sat sammen med hunrotter.	Den vandige ekstrakt af maca påvirkede i mindre grad kønsmodne hanrotters parringseffektivitet/adfærd efter 1 og 7 dages dosering. Efter 21 dages dosering var der ingen effekter.	Der er ikke nærmere oplysninger om plantedel eller hvor planten er blevet dyrket.	Lentz <i>et al.</i> (2007)
<i>L. meyenii</i> , rod, fra Peru.	Ekstraktion først med hexan og derefter		Kønsmodne hanrotter (stamme: Holtzman, 3 måneder gamle, vægt: 295 g,	Sædkvalitet: antal celler i bitestiklen, stadier i spermatogenesisen	Ved begge macadoser sås effekter på længden af forskellige stadier i spermatogenesisen	Dårligt rapporteret. Doseringen er ikke angivet i mg/kg lv.	Gonzales <i>et al.</i> (2003b)

	med 100% ethanol.		n=6). Kontrol: ca. 2 ml dag (5% ethanol) oralt. Øvrige hold: ca. 160 eller 320 mg/kg lv. per dag oralt i 7, 14 og 21 dage.	og teststeron i serum (kun efter 21 dage).	sen. Koncentrationen af sædceller i bitestiklerne var: ↑ efter 7 dage med begge doser, 14 dage og 21 dage begge: ↑ med den lave og ↓ med den høje dosis. Ingen effekt på testosteronniveauer.	Den er derfor udregnet af DTU med en antagelse om, at rotterne vejer 300 g.	
Rod fra <i>L. meyenii</i> fra Peru.	Vandig ekstrakt.		Kønsmodne hanrotter (stamme: Holzman, 3 måneder gamle, n=10). Ca. 485 mg/kg lv. per dag oralt i 14 dage. Kontrolholdet fik vehikel i samme periode.	Vægte af testikler, bitestikler og seminalvesikler, effekter på spermatogenesisen.	Vægte af testikler og bitestikler: ↑ i macaholdet. Dosering med maca resulterede i en reduktion i længderne af stadiene II–VI og en stigning af længderne af stadiene IX–XI og XII i spermatogenesisen.	Dårligt rapporteret og dårligt designet: der er stor (12%) forskel på dyrenes gennemsnitsvægt i kontrolgruppen (246 g) sammenlignet med den doserede gruppe (275 g). Doseringen er ikke angivet i mg/kg lv. Den er derfor udregnet af DTU med en antagelse om, at rotterne vejer 275 g.	Gonzales <i>et al.</i> (2001)
<i>L. meyenii</i> , rod doneret af Naturalia Quimica Suiza Lima, Peru.	500 g pulveriseret rod blev ekstraheret med hexan, kloroform eller metanol.		Rotter (stamme: Sprague-Dawley, 60 dage gamle). Hanner (seksuelt uerfarne) og hunner (seksuelt erfarne). Hunnerne var ovariektomerede (dvs. ovarierne (æggestokkene) var fjernet) og de kom i brunst ved subkutan injektion af østradiolbenzoat og progesteron. Hannerne: Dag-	Forskellige parringsadfærdsparemetre.	Alle tre ekstrakter af maca påvirkede forskellige parametre i parringsadfærden. Hexanekstrakten påvirkede flest parametre.	Dårligt rapporteret forsøg. Doseringen er ikke angivet i mg/kg lv. Den er derfor udregnet af DTU med en antagelse om, at rotterne vejer 250 g.	Cicero <i>et al.</i> (2002)

			ligt oralt (mavesonde): 0, (kontrol), ca. 208 mg/kg lv. af hexanekstrakten, 3480 mg/kg lv. af metanolekstrakten og 96 mg/kg lv. per dag af kloroformekstrakten i fem dage. Derefter blev hannerne sat sammen med hunner i brunst.				
Pulveriseret rod fra <i>L. meyenii</i> , standardiseret til 0,6% macamider og macaener, doneret af Santiveri, Barcelona, Spanien.			Rotter (stamme: Sprague-Dawley, 3 måneder gamle, (legemsvægt hanner: 240–260 g), n=20). Både hannerne og hunnerne var seksuelt erfarne. Hunnerne var ovarieektomerede og de kom i brunst efter subkutan injektion med østradiolbenzoat og progesteron. Hannerne: oralt: 0 ((kontrol), saltvand med mavesonde), eller pulveriseret rod: 15 eller 75 mg/kg lv. per dag i 15 dage. Efter 1 og 15 dages dosering blev hannerne sat sammen med hunner.	Legemsvægte, forskellige parringsadfærdsparametre.	Ingen effekt på legemsvægte. Påvirkning af forskellige parametre i hanrotternes parringsadfærden efter både 1 og 15 dages dosering med begge doser. Der var for flere af de målte parametre tendens til en dosis-afhængig effekt efter 15 dages dosering.		Cicero <i>et al.</i> (2001)

Tabel 4: Effekter på kønshormoner og kønsorganer i hundyr

Anvendte forkortelser: ACTH corticotropin eller adrenocorticotropt hormon, FSH follikelstimulerende hormon, HDL high density lipoprotein, LDL low density lipoprotein, LH luteiniserende hormon, TSH thyroideastimulerende hormon, T3 trijodthyronin og T4 thyroxin.

Plantedel	Ekstraktion	Kemisk identifikation	Dyr, doser og dosering	Endpoint	Resultat	Bemærkninger	Refer- ence
Tørrede og pulveriserede rod-knolde af <i>L. meyenii</i> købt af virksomheden Yamano del Perú SAC.		Pulveret blev undersøgt kemisk med ekstraktion med petroleumsæter efterfulgt af HPLC-UV-MS analyse. Der blev identificeret 12 macamider og den kemiske profil svarede til hvad andre artikler har set i knolde fra <i>L. meyenii</i> .	Hunrotter (Sprague-Dawley) indgik i forsøget fra de var 21 dage. Rotterne blev randomiseret og fordelt i fire hold. Forsøgsperiode: 7 uger. En kontrolgruppe (n=20) fik normalt rottefoder. Tre doserede hold fik foder iblandet forskellige procent macapulver: 5% (n=10), 25% (n=10) eller 50% (n=20). Da rotterne var 38 dage (forsøgsdag 16) og havde samme foderindtag i alle grupper, beregnede forfatterne et dagligt indtag af pulveriseret rod på 0 (kontrol), 3,0 (5%-holdet), 15 (25%-holdet) og 30 g/kg lv. (50%-holdet).	Legemsvægt, foderforbrug, østruscyklus fulgt ved undersøgelse af vaginalskrab. Aflivning i proøstrus efter 7 ugers dosering. Målinger af kønshormoner på blodprøver udtaget ved aflivning, hvor der også blev udtaget ikke nærmere specificerede organer.	LH (det luteiniserende hormon) ↑: dosis-afhængigt både i den højeste og midterste dosisgruppe. FSH (det follikelstimulerende hormon) ↑ i den højeste dosisgruppe. ACTH (corticotropin eller adrenocorticotropt hormon): ↑ i den højeste dosisgruppe. Ingen forskelle i indholdet af væksthormonet somatotropin, TSH (thyroideastimulerende hormon) og prolaktin. Ikke forskelle i foderindtaget, tilvæksten, de absolutte vægte af ovarier (æggestokke), livmodere, hypothalamus og hypofysen mellem kontrolgruppen og de macadoserede dyr.	Ved forsøgets begyndelse er rotterne ikke kønsmodne. Rotterne købes 14 dage gamle. Rotter går normalt mindst til dag 21 sammen med moderen, før de fravænnenes. Den pulveriserede knold udgør op til 50% af foderet uden at der tages højde for, om foderet indeholder samme makro- og mikronæringsstoffer som kontrolfoderet. Den absolutte vægt af fire organer angives. Forsøget er dårligt beskrevet, da man ikke ved, om der er udtaget flere organer, end de viste. Der vises kun data fra højeste dosisgruppe og kontrolholdet, men dosis-respons-forhold er af	Uchiyama <i>et al.</i> (2014)

						toksikologisk interesse. Der er ikke udført patologiske undersøgelser, hverken makro- eller mikroskopisk af de udtagne organer.	
Den pulveriserede rod/rodknold af <i>L. meyenii</i> (standardiseret til 0,6% macamider og macaener) købt fra Lima, Peru, gennem Chinese Maya Bioengineer Co, Hubei, Kina.	95% etanol.	Udbyttet af ekstrakten var 19,2% (vægt). Ekstrakten blev yderligere fortyndet med destilleret vand til de endelige koncentrationer.	50 hunrotter (Sprague-Dawley, 90 dage gamle blev inddelt i 5 hold, n=10). Fire af holdene blev ovariektomerede (fik fjernet ovarierne (æggestokkene)), mens det 5. hold forblev intakt (opereret uden fjernelse af æggestokkene). Alle hold dagligt oralt doseret (mavesonde) i 28 uger. To kontrolhold (intakt og ovariektomeret) fik destilleret vand. To ovariektomerede hold fik ekstrakt af <i>L. meyenii</i> (0,096 eller 0,24 g per kg lv.).	Legemsvægt og vægt af livmodere. Blodprøver udtaget efter 12 og 28 ugers dosering til måling af østradiol, FSH og testosteron.	Legemsvægt upåvirket i macadoserede dyr. Livmodervægtens i ovariektomerede kontrol og begge maca-grupper. 12 uger: Testosteron ↓ i laveste maca-gruppe sammenlignet med ovariektomeret kontrol. Efter 28 uger: Begge maca-grupper: FSH ↓, laveste maca-gruppe: østradiol ↑.	Det er uklart beskrevet, hvordan den købte rod, allerede kan være standardiseret til et macamid/macaeinindhold).	Zhang <i>et al.</i> (2014)
Det samme forsøg som Zhang <i>et al.</i> 2014 men med udtagning af andre prøver. (Se nærmere beskrivelse af	.				Der blev ikke fundet forskelle i organvægtene af lever, milt og binyrer mellem de forskellige grupper (data bliver ikke vist i artiklen). Serums indhold af calcium og uorganisk fosfor var sammenlignelige grupperne imellem.	Forfatterne skriver ikke, at det er samme forsøg som Zhang <i>et al.</i> (2014), men det fremgår af, at legemsvægte og vægte af livmodere	Zhang <i>et al.</i> (2006)

dette forsøg ovenfor).						er ens i de to artikler. Bortset fra en forskel (fejl) i et enkelt hold, Det viser manglende omhu, at der er skrivefejl i en vægt.	
Hypocotylar fra <i>L. meyenii</i> – varieteter i 3 farver (sort, gul eller rød), dyrket på samme mark i Peru.	Standardiseret ekstrakt (vand/alkohol) udvundet fra de tørrede hypocotylar. Ekstrakten blev spraytørret.	Polyfenolindholdet blev målt med en tidligere beskrevet metode (ikke beskrevet i artiklen). Polyfenolindholdet varierede i ekstrakterne. Der var 5,81, 1,76 og 6,5 g polyfenol (pyrogallol/100 g) spraytørret ekstrakt fra henholdsvis den røde, sorte og gule varietet.	36 hunrotter, 3 måneder gamle. Der indgik et intakt kontrolhold (opereret uden at æggestokkene blev fjernet) og 5 ovariektomerede hold. Forsøgsperioden: 4 uger (n=6). Hold: Et intakt og et ovariektomeret hold fik dagligt destilleret vand oralt. Tre ovariektomerede hold fik dagligt oralt ekstrakt af de tre farver rod svarede til 4,3 mg polyfenol/kg lv.	Vægt af livmodere.	Ingen ændring af vægte af livmodere i de tre hold, der fik maca sammenlignet med relevant kontrol.	Ekstrakten er dårligt karakteriseret. Rotterne doseres formentlig med mavesonde, men det fremgår ikke af forsøgsbeskrivelsen. Efter variansanalyse anvendes Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Gonzales <i>et al.</i> (2010)
Sorte hypocotylar af <i>L. meyenii</i> , dyrket i Peru.	Vand. Et gram tørrede hypocotylar gav et udbytte på 0,46 g frysetørrede hypocotylar.		Hunmus (stamme: Kunming), tre måneder gamle, ovariektomerede). 500 og 2000 mg/kg lv. Oralt (med mavesonde) i 35 dage, n=10. Der indgik tre kontrolhold: et ubehandlet hold, et ovariektomeret hold og et intakt hold (opereret, men	Legemsvægt.	Der blev set en stigning i legemsvægten (tilvækst) i alle hold efter 35 dages dosering. Der var størst vægtstigning (24,7% og 22,3% i henholdsvis det lavest og højest doserede ovariektomerede hold, der fik maca). Vægtstigningen var 14,7% i det intakte opererede kontrolhold og 16,7% i det ovariektomerede kontrolhold. Forskellen mellem kontrolhold	Efter variansanalysen blev forskelle bestemt med Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Rubio <i>et al.</i> (2011)

			fik ikke fjernet æggestokkene).		og de doserede hold var statistisk signifikant forskellige.		
Hypocotylar af <i>L. meyenii</i> . I forsøget indgik rød, gul og sorte varieteter, som ikke beskrives yderligere.	En vandig ekstrakt blev fremstillet af 500 g pulveriserede hypocotylar, som blev kogt i 1500 ml vand. Væsken blev afkølet og filtreret. Filtratet blev frysetørret. Den frysetørrede vandige ekstrakt blev fortyndet.		6 måneder gamle ovariektomerede hunmus (Swiss), n=20, fordelt på et kontrolhold, der fik vehikel og tre doserede hold, der blev doseret med 1 g/kg lv. per dag) af forskellige farvede varieteter (gul, sort og rød). Doseringsperiode: 21 dage. Musene var blevet ovariektomerede, da de var 3 måneder gamle.	Legemsvægt og livmodervægt.	Doseringen med de vandige ekstrakter af både gul, rød og sort <i>L. meyenii</i> resulterede i en ↑ vægt af livmoderen, uterus (hhv. 69,6 mg, 60,8 mg og 72,7 mg) sammenlignet med kontrolgruppen (35,51 mg). Ikke individuelle forskelle mellem vægten af uterus i de tre grupper, der fik <i>L. meyenii</i> . Legemsvægtene var ikke påvirket af doseringen.	Forsøget er dårligt beskrevet f.eks. er ekstrakten dårligt karakteriseret. Det er uklart, hvordan forfatterne omregner fra doseringen med ekstrakt til 1 g/kg lv. maca per dag. Efter variansanalysen blev forskelle bestemt med Scheffes test. Denne test sammenligner alle dosisgrupper med hinanden, inklusiv kontrolgruppen.	Rubio <i>et al.</i> (2006)
Rødder (blandning af gule, sorte og røde farvetyper af <i>L. meyenii</i>) fra Junin-området i Peru.	Gelatiniseringsproces med vand.		Kønsmodne hunrotter (stamme: Wistar) blev ovariektomerede og fordelt i et kontrolhold, der fik destilleret vand oralt (med mavesonde) n=12 og et doseret hold, der totalt fik 500 mg/kg lv. doseret oralt (med mavesonde fordelt på to daglige doseringer) i 28 dage, n=14. To andre hold af intakte dyr (blev opereret, men fik ikke fjernet	I blodprøver undersøgt: Hæmatologiske og biokemiske parametre (jern, triglycerider, totalcholesterol, LDL og HDL. Hormoner: østradiol, progesteron, cortisol, ACTH og skjoldbruskkirtel (thyroidea)-hormonerne (TSH, T3, T4).	Ingen effekt på legemsvægte. I de intakte rotter: ↓ østradiol og TSH-niveauer og ↑ progesteron-niveau sammenlignet med den intakte kontrolgruppe. I ovariektomerede rotter var der ↓ østradiol-, progesteron-, ↓cortisol- og ↓ACTH-niveauerne i de macadoserede rotter sammenlignet med den ovariektomerede kontrol. I de intakte dyr var der ↓ granulocytalt og ↓jern i de macadoserede dyr sammenlignet med kontrolgruppen, mens der i de ovariektom-	Antallet af dyr i de forskellige hold er ikke angivet i materiale- og metodeafsnittet. Der er ved forskellige tests oplyst antal dyr, der indgår. Det er uklart, hvor mange dyr der er i hvert hold, da det varierer, hvor mange prøver, der er analyseret i de forskellige tests.	Meissner <i>et al.</i> (2006b)

			æggestokkene), n=18 blev doseret på samme måde, som de to ovariektomerede hold.		merede dyr var ↓ røde blodlegemer, ↓ hæmoglobin, ↓ hæmatokrit og ↑ MCH, (vægten af hæmoglobin i de røde blodlegemer) og ↑ MCHC (koncentrationen af hæmoglobin i de røde blodlegemer) sammenlignet med den ovariektomerede kontrolgruppe.		
Hypocotylar fra tørret <i>L. meyenii</i> (gul) fra firmaet Santa Natura Company, Peru.	Vandigekstrakt, frysetørret. Et gram frysetørret ekstrakt ~ 2,19 g tørrede hypocotylar.		Alle mus: stamme Balb/c. I alle tre studier indgik kontrolgrupper, der fik destilleret vand oralt med mavesonde. Studie 1: kønsmodne, uparrede hunmus, oral dosering (med mavesonde) med 1000 mg/kg lv. dagligt i 22–28 dage (15 dage før parring og første syv dage af drægtighedsperioden). På doseringsdag 15 (n=11-12) blev hver hunmus parret med en hanmus. Hunnerne blev aflivet på drægtighedens dag 7 Studie 2: Hunmus samme dosis og dosering før parring som i studie 1, men musene blev doseret	Studie 1: Legemsvægte, livmodere undersøgt for implantationssteder og embryonerne blev talt og vejet. Studie 2: Legemsvægte, drægtigheds-længde, kuld-størrelse ved fødsel, kønsfordeling, antal levende unger efter fødsel, dag 4 og 21 efter fødsel, vaginalåbning hos hununger. Studie 3: Legemsvægte, livmodervægt i ovariektomerede mus.	Ingen effekt på legemsvægt i studie 1 og 2. Dosering med maca resulterede i en forøget kuld størrelse (studie 2). I kuld på mindre end 7 unger var der tidligere vaginalåbning, denne effekt sås ikke ved kuld størrelse over 7 unger. Forfatterne skriver, at ifølge den statistiske analyse, var der effekt af kuld størrelsen og af doseringen. Maca-doseringen resulterede i højere livmodervægt i ovariektomerede mus sammenlignet med kontrolgruppen.	Det er normalt i den type forsøg at veje ungerne, men det sker ikke i forsøget. Forfatterne skriver selv, at tidligere vaginal åbning kan være et muligt tegn på en østrogen effekt. I deres forsøg mener de, at tidligere vaginalåbning skyldes højere indtag af energi. Ungernes vægt kan have betydning for tidspunktet for vaginalåbning, men ungerne er ikke vejede. Der gøres ikke rede for, hvorfor man vælger en skillelinje på en kuld størrelse på syv unger.	Ruiz-Luna <i>et al.</i> (2005)

			<p>i hele drægtighedsperioden og 21 dage efter fødsel (amningsperiode).</p> <p>Studie 3: Hunmus (ovariektomerede) fik, oralt 500 mg/kg lv. per dag (med mavesonde) i 42 dage, n=7.</p>				
--	--	--	--	--	--	--	--

Tabel 5: Humanstudier

Anvendte forkortelser: AChE acetylcholinesterase, ACTH adrenocorticotropisk hormon, ALP alkalisk fosfatase, ALAT alaninaminotransferase, ASAT aspartataminotransferase, BMI Body Mass Index, CHOL kolesterol, CT cortisol, E2 17 β - θ stradiol, FSH follikelstimulerende hormon, HDL high density lipoprotein, IVF *in vitro* fertilisering, LDL low density lipoprotein, LH luteiniserende hormon, M en måned med dagligt indtag af 2 g Maca, MTCA (1R,3S)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylsyre, P en måned med dagligt indtag af placebo, PG progesteron, SHBG seksualhormonbindende globulin, SSRI: selektiv serotonin reuptake inhibitor, TRGL triglycerider, TSH thyrotropin, ULN Upper Limit of Normal (den øvre grænse for normalniveau).

Plantedel	Ekstraktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
Dehydreret rod (<i>Lepidium meyenii</i>).	Gelatineringsproces med vand.		12-ugers dobbelt-blindet placebo-kontrolleret, randomiseret, parallelstudie i 56 raske mænd mellem	Tabletter ("Gelatinized Maca", Maca Gelatinizada La Molina, Lima). Maca 1 (n = 15) 1,5 g per dag fordelt på tre doser med 8 times mellemrum. Maca 2 (n=15) 3 g per dag fordelt på tre doser med	Effekten af maca på niveauer af kønshormonerne 17- α -hydroxyprogesteron, testosteron og E2, FSH, LH og	Ingen effekt af maca på de målte hormoner efter 12 ugersdoser.		Gonzales <i>et al.</i> (2003a)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
			21 og 56 år fordelt på seks grupper.	8 timers mellemrum. Maca 3 (n=15) 1,5 g per dag med en dosis om morgenen. De resterende 11 forsøgspersoner blev fordelt i tre placebo grupper, der fik placebo med samme doseringsmellemrum som interventionsgrupperne.	prolactin i serum.			
Maca (<i>Lepidium peruvianum</i> Chacon synonymnavn for <i>L. meyenii</i>) rod.	Tørret kimstængel (hypocotyl) rehydreret før eksponering til kortvarig forhøjet tryk i fugtige omgivelser efterfulgt af tørring og pulverisering.	Metoden brugt til kemisk identifikation er ikke beskrevet. Indhold: Glucosinolater som Synigrine 200 mg/100 g, Campestral 7,8 % af den ufor-sæbede fraktion,	Dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, klinisk pilotstudie med kaukasiske postmenopausale kvinder doseret i 3 måneder (Forsøg I, n = 20) eller 9 måneder (Forsøg II, n = 8).	2 g maca per dag (som gelatineret pulver fordelt med 2 kapsler om morgen og 2 kapsler om aftenen). Forsøg I: en måned med placebo efterfulgt af 2 måneder med maca. Forsøg II: en måned med placebo efterfulgt af 8 måneder med maca.	Lindring af symptomer i forbindelse med overgangsalder, vurderet ud fra hormonniveauer (LH, FSH, E2 og PG) og spørgeskema.	Forsøg I: Otte kvinder faldt fra så kun 12 ud af 20 kvinder færdiggjorde interventionen. Tilsyneladende ikke associeret med effekterne af maca. LH signifikant øget efter 3 måneder. Forsøg II: statistisk signifikant lavere FSH og højere E2, LH og PG (P<0.05) efter 9 måneder.	Plantedelen beskrives både som rod og som hypocotyl. Der er meget stor forskel på længden af doseringen med placebo og doseringen med maca i Forsøg II.	Meissner <i>et al.</i> (2005)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
		Sigma-sterol 4,1 % af den uforsæbede fraktion, β -sitosterol 24,2 % af den uforsæbede fraktion.						
<i>L. meyenii</i> , (maca) rod (sort 16%, gul 48%, lilla/rød 9% og 27% andre farver).	Som beskrevet under Meissner <i>et al.</i> (2005).	Som beskrevet under Meissner <i>et al.</i> (2005).	Dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret multicenter studie med 168 kaukasiske postmenopausale kvinder doseret i 3 måneder (Forsøg I, n=102) eller 4 måneder (Forsøg II, n=66).	2 g maca per dag (som gelatineret pulver fordelt med 2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om aftenen). Forsøg I: to forskellige kombinationer af en måned med maca (M) og en måned med placebo (P): P-MM (n=62) og MM-P (n=40). Forsøg II: seks forskellige kombinationer (n=11) af en måned med maca (M) og en måned med placebo (P): P-MM-P, PP-MM, MM-PP, MM-P-M, PPP-M og MMM-P.	Ændringer i kønshormoner (FSH, E2, PG, LH) og serumlipider (CHOL, TRGL, HDL, LDL) samt symptomer på ubehag i forbindelse med overgangsalder.	Forsøg I: 14 kvinder faldt fra, så kun 88 kvinder færdiggjorde undersøgelsen (P-MM (n=55) og MM-P (n=33). Lavere FSH (P<0,05) og højere E2 (P<0,001) efter maca sammenlignet med placebo i P-MM gruppen. Højere HDL (P<0,05) efter maca sammenlignet med placebo i MM-P gruppen. Forsøg II: Kun 40 kvinder færdiggjorde interventionen tilfredsstillende. Derfor kun data fra P-MM-P, PP-MM,	Serumlipider kun målt i Forsøg I. Ingen information om eventuelle bivirkninger.	Meissner <i>et al.</i> (2006c)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
						MM-PP og MM-P-M til den statistiske analyse. Lavere FSH ($P<0,01$) i P-MM-P gruppen og højere E2 ($P=<0,05$) og lavere LH ($P=<0,05$) efter maca sammenlignet med placebo i PP-MM gruppen. Reduktion af symptomer forbundet med overgangsalder efter maca sammenlignet med placebogruppen.		
Maca (<i>Lepidium peruvianum</i> Chacon synonymnavn for <i>L. meyenii</i>) rod. (sort 16%, gul 48%, lilla/rød 9%).	Som beskrevet under Meissner <i>et al.</i> (2005).	Som beskrevet under Meissner <i>et al.</i> (2005).	Dobbelt-blindet, randomiseret, overkrydsnings, pilotstudie med 20 peri-menopausale kvinder (41-50 år) doseret i fire måneder.	2 g Maca per dag (som gelatineret pulver fordelt med 2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om aftenen). Intervention A: to måneder med placebo efterfulgt af to måneder med maca (PP-MM). Intervention B: modsat A (MM-PP).	Målinger af E2, FSH, LH, PG, CT, ACTH, TSH, T3, T4 i blodet, blodtryk, legemsvægt og måling af serums indhold af Ca, K og Fe og lipidprofiler samt lindring af symptomer forbundet med overgangsalder.	To kvinder faldt fra så kun 18 kvinder færdiggjorde interventionen. Der blev målt et højere niveau af FSH efter to måneder med maca sammenlignet med placebo ($P<0,01$). Andre effekter efter maca inkluderede reduktion af legemsvægt, lavere systolisk og diastolisk blodtryk øgning af niveauer af E2, PG, HDL og jern i serum ($P<0,05$). Reduktion af symptomer for-	Der ser ud til at være sket en fejl med Figur 1 i artiklen. Overskriften er "Menopausal Index by Kupperman", men ifølge teksten skulle det være resultaterne af hormonmålingerne. Resultaterne for hormonmålingerne er derfor baseret på teksten alene.	Meissner <i>et al.</i> (2006e)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
						bundet med overgangsalder efter maca sammenlignet med placebogruppen.		
<i>L. meyenii</i> (maca), rød (sort 16%, gul 48%, lilla/rød 9%).	Som beskrevet under Meissner et al. 2005.	Som beskrevet under Meissner et al. 2005.	Dobbelt-blindet, randomiseret overkrydsnings studie med 34 kaukasiske postmenopausale kvinder doseret i fire måneder.	2 g maca per dag (som gelatineret pulver fordelt med 2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om aftenen). To grupper med 11 kvinder i overkrydsningsdesignet: PP-MM og MM-PP. Derudover to grupper med hver 6 kvinder, der fik maca eller placebo i fire måneder (henholdsvis MMMM og PPPP).	Legemsvægt og højde, FSH, E2, PG, LH, CT, ACTH, TSH, T3, T4, TRGL, CHOL, HDL, LDL og knogletæthed (densitet). Symptomer forbundet med overgangsalder.	Reduktion af BMI, LH, T3, cortisol og ACTH efter maca sammenlignet med placebo (P<0,05). Øget E2, LDL, jern og calcium efter dosering med maca sammenlignet med placebogruppen (P<0,05). Reduktion af symptomer forbundet med overgangsalder efter maca sammenlignet med placebogruppen.	Overkrydsningsforsøget (PP-MM og MM-PP) er identisk med forsøget beskrevet i Meissner et al. (2006c)	Meissner et al. (2006d)
Tørret macapulver (Maca Power, Incan Food, Murwillumbah, NSW, Australia Ikke specificeret.			Randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, overkrydsningsforsøg med 14 postmenopausale kvinder i alderen 53,5 ± 10,8 år.	Tørret macapulver. Hver kvinde modtog i vilkårlig rækkefølge 3,5 g tørret maca pulver per dag i 6 uger og placebo i 6 uger.	Effekten af maca på hormonprofil (indhold i blodserum af E2, FSH, LH og SHBG) og symptomer forbundet med overgangsalder.	Ingen signifikante effekter på hormonprofil. Statistisk signifikant reduktion i symptomer forbundet med klimakteriet. Studiets power er for lille til at vise statistiske signifikante ændringer under 30% stigning i E2.	Bivirkninger ikke nævnt.	Brooks et al. (2008)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
<i>L. meyenii</i> (maca) rod.			Dobbelt-blindet, randomiseret, parallelt, pilot studie med 20 deprimerede patienter (17 kvinder, 3 mænd) i alderen 36 ± 13 år med lægemiddelinduceret (specifikt SSRI-induceret) seksuel dysfunktion.	1,5 g maca per dag og 3 g per dag. Købt fra 'A Healthy Alternative (ahealthya.com) in Long Island'.	Seksuel dysfunktion undersøgt via spørgeskemaer.	Mulig gavnlig effekt på SSRI induceret seksuel dysfunktion.	Der var ingen placebo-gruppe, alle patienter fik maca. Elleve ud af 16 patienter rapporterede mindst en bivirkning undervejs i studiet. Det fremgår ikke fra hvilken dosis-gruppe bivirkningerne blev rapporteret. Bivirkningerne inkluderede: mave-tarm problemer (n = 5), hovedpine (n = 2), irritabilitet (n = 2), angstanfald (n = 1), øget trang til vandladning (n = 1), sløret syn (n = 1), søvnforstyrrelse (n = 1), øget svedproduktion (n = 1), øget drømmeaktivitet (n = 1), tykkere udflåd ved menstruation (n = 1), og forværring af fibromyalgi (n = 1). Alle bivirkninger var forbigående og ledte ikke til frafald af patienter fra studiet.	Dording <i>et al.</i> (2008)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
Maca kimplant (hypocotyl).	Ekstraktion med metanol og kloroform (1:1).	Bestemt med GC-MS: β -Sitosterol (9,32 mg/g), 3-hydroxy-5-er-gosten (0,75 mg/g) og 3, 5-stigmastadien (0,32 mg/g).	Randomiseret, placebo-kontrolleret 90-dages studie i 101 patienter med metabolisk syndrom (58 kvinder og 43 mænd).	De 101 patienter blev fordelt på fem grupper hvoraf gruppe 3 bestående af 11 kvinder og 8 mænd ($46,6 \pm 8,7$ år) fik 0,6 g maca per dag. De resterende fire grupper fik silymarin, silymarin + yacon, silymarin + maca eller placebo (19 kvinder og 15 mænd ($50,9 \pm 12,8$ år)).	BMI, blodtryk, plasmalipider (kolesterol og triglycerider), lipoproteinlipider, glukose, Mg, C-reaktivt protein, urinsyre, urea, kreatinin, ALT og AST.	Statistisk signifikant trend for øgning af diastolisk blodtryk sammenlignet med placebo ($P = 0,027$). Statistisk signifikant øgning i ASAT niveauer sammenlignet med placebo ($P = 0,045$).	To patienter faldt fra undervejs i gruppe 3. Tilsyneladende ikke associeret med effekterne af maca.	Valentova <i>et al.</i> (2008)
<i>L. meyenii</i> (maca)			Bivirkningsindberetning om kvinde i tredive henvist til undersøgelse grundet forhøjede testosteronniveauer og forlænget intermenstruelle blødninger (blødning fra livmoderen, der ikke er relateret til menstruation).	En teske macapulver opløst i mælk per dag. Over hvor lang tid oplyses ikke.	Intermenstruel blødning og testosteronniveau.	Forlænget intermenstruel blødning skyldes formentlig maca. Symptomerne startede få uger efter kvinden startede med macapulveret og var aftagende en måned efter kvinden stoppede med macapulveret. Forfatterne konkluderer at det kraftigt forhøjede testosteronniveau skyldes assayinterferens pga. testosteronlignende maca		Srikugan <i>et al.</i> (2011)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
						indholdsstoffer og ikke endogent forhøjet testosteron.		
<i>L. meyenii</i> (maca)	–	–	–	–	Maniske episoder i individ efter indtag af Maca.	–	Konferenceabstrakt, kan derfor ikke bruges i risikovurderingen.	Quandt & Puga (2016)
<i>Lepidium meyenii</i> (maca).	–	–	Bivirkningsindberetning om 30-årig mand indlagt med udspilet mave, appetitløshed, sure opglypning og opstød efter indtag af 300 ml <i>Maca medicinal liquor</i> med 50% (V/V) alkohol 10 dage tidligere. Disse symptomer blev efterfulgt af gulsot varende 1 uge.	300 ml <i>Maca medicinal liquor</i> med 50% (V/V) alkohol.	Lever-skade.	Maca induceret lever-skade baseret på en R* værdi på 40, forhøjede ALAT, ASAT og total bilirubin niveauer. Forfatterne konkluderer at leverskaden ikke var relateret til akut alkoholinduceret lever-skade.	*R = (ALAT/ULN**) / (ALP/ULN). En R-værdi ≥ 5 betyder at skaden er hepatocellulær (Weiler <i>et al.</i> 2015). **ULN (den øvre grænse for normalniveau)	Xiao <i>et al.</i> (2017)
<i>Lepidium meyenii</i> (maca).	–	–	Review.	–	Review af reproduktionsproblemer. r	Kort beskrivelse af macas toksicitet. Der henvises til at der ikke er rapporteret bivirkninger i de kliniske forsøg. Nævner de to case-studier af Srikugan <i>et</i>		Beharry & Heinrich (2018)

Plantedel	Eks-traktion	Kemisk identifikation	Studiebeskrivelse	Doser og dosering	Endpoint(s)	Resultat	Bemærkninger	Reference
						<i>al.</i> 2011 og Quandt & Puga (2016). Konkluderer at årevis indtag af Maca blandt mennesker bosat i Andesbjergene vidner om at maca er sikkert at spise.		
Maca rod.	–	–	Prospektivt kohorte studie med 25 IVF patienter hvoraf 13 tog kosttilskud.	Maca kun taget i sammenhæng med andre kosttilskud af i alt fem patienter. Dosis ikke rapporteret.	Effekter af kosttilskud på oocytter, embryo og antal succesfulde graviditeter efter IVF.	Lavere antal befrugtede æg hos brugere af de pågældende kosttilskud ($P = 0,046$)	Korrelation mellem Maca-indtag og effekter på IVF patienter ikke påvist.	Kieu <i>et al.</i> (2019)
<i>Lepidium meyenii</i> (maca).	–	–	Review.	Doser fra 500 til 3000 mg per dag.	Review af eventuel leveretoksicitet af maca.	<i>Likelihood score E</i> = usandsynlig årsag til klinisk (<i>clinically apparent</i>) leverskade. Nævner at bivirkninger er sjældne og milde og hovedsagligt inkluderer gastrointestinale symptomer og hovedpine.		NIH (2019)

Referencer

- Bai N, He K, Roller M, Lai CS, Bai L and Pan MH, 2015. Flavonolignans and other constituents from *Lepidium meyenii* with activities in anti-inflammation and human cancer cell lines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, 2458-2463.
- Beharry S and Heinrich M, 2018. Is the hype around the reproductive health claims of maca (*Lepidium meyenii* Walp.) justified? *Journal of ethnopharmacology*, 211, 126-170.
- Bilal T, Abas I, Korkmaz S, Ates A, Keser O and Kumaz C, 2016. Effects of maca (*Lepidium meyenii* walp) powder on serum indices and metabolic responses in racehorses. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 26, 901-908.
- Bogani P, Simonini F, Iriti M, Rossoni M, Faoro F, Poletti A and Visioli F, 2006. *Lepidium meyenii* (Maca) does not exert direct androgenic activities. *Journal of ethnopharmacology*, 104, 415-417.
- Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB and Stojanovska L, 2008. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause (New York, N.Y.)*, 15, 1157-1162.
- Campos D, Chirinos R, Barreto O, Noratto G and Pedreschi R, 2013. Optimized methodology for the simultaneous extraction of glucosinolates, phenolic compounds and antioxidant capacity from maca (*Lepidium meyenii*). *Industrial Crops and Products*, 49, 747-754.
- Carvalho FV and Ribeiro PR, 2019. Structural diversity, biosynthetic aspects, and LC-HRMS data compilation for the identification of bioactive compounds of *Lepidium meyenii*. *Food Research International*, 125.
- Chen SX, Li KK, Pubu D, Jiang SP, Chen B, Chen LR, Yang Z, Ma C and Gong XJ, 2017. Optimization of Ultrasound-assisted extraction, HPLC and UHPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS analysis of main macamides and macaenes from maca (cultivars of *Lepidium meyenii* Walp). *Molecules*, 22.
- Chung F, Rubio J, Gonzales C, Gasco M and Gonzales GF, 2005. Dose-response effects of *Lepidium meyenii* (Maca) aqueous extract on testicular function and weight of different organs in adult rats. *Journal of ethnopharmacology*, 98, 143-147.
- Cicero AFG, Bandieri E and Arletti R, 2001. *Lepidium meyenii* Walp. improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *Journal of ethnopharmacology*, 75, 225-229.
- Cicero AFG, Piacente S, Plaza A, Sala E, Arletti R and Pizza C, 2002. Hexanic Maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic Maca extracts. *Andrologia*, 34, 177-179.
- Clément C, Diazgradós DA, Avula B, Khan IA, Mayer AC, Aguirre DDP, Manrique I and Kreuzer M, 2010. Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (*Lepidium meyenii* Walpers). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90, 861-869.
- Cooper M and Johnson A, 1998. Poisonous plants and fungi in Britain: animal and human poisoning. In: *The Stationary Office*,
- Corazza O, Martinotti G, Santacroce R, Chillemi E, Di Giannantonio M, Schifano F and Celtek S, 2014. Sexual enhancement products for sale online: raising awareness of the psychoactive effects of yohimbine, maca, horny goat weed, and *Ginkgo biloba*. *BioMed research international*, 2014, 1-13.
- Cui B, Zheng BL, He K and Zheng QY, 2003. Imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii*. *Journal of Natural Products*, 66, 1101-1103.

- Dini A, Migliuolo G, Rastrelli L, Saturnino P and Schettino O, 1994. Chemical composition of *Lepidium meyenii*. *Food Chemistry*, 49, 347-349.
- Dording CM, Fisher L, Papakostas G, Farabaugh A, Sonawalla S, Fava M and Mischoulon D, 2008. A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14, 182-191.
- Esparza E, Hadzich A, Kofer W, Mithöfer A and Cosio EG, 2015. Bioactive Maca (*Lepidium meyenii*) alkalamides are a result of traditional Andean postharvest drying practices. *Phytochemistry*, 116, 138-148.
- Ganzera M, Zhao J, Muhammad I and Khan IA, 2002. Chemical profiling and standardization of *Lepidium meyenii* (Maca) by reversed phase high performance liquid chromatography. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (tokyo)*, 50.
- Gao XC, Lv JW, Li CN, Zhang NX, Tian LL, Han XY, Zhang H and Sun JM, 2019. Screening of the Active Component Promoting Leydig Cell Proliferation from *Lepidium meyenii* Using HPLC-ESI-MS/MS Coupled with Multivariate Statistical Analysis. *Molecules*, 24.
- Gasco M, Aguilar J and Gonzales GF, 2007. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia*, 39, 151-158.
- Geng HC, Yang DS, Chen XL, Wang LX, Zhou M and Mei WQ, 2018. Meyeniihydantoin A–C, three novel hydantoin derivatives from the roots of *Lepidium meyenii* Walp. *Phytochemistry Letters*, 26, 208-211.
- Gonzales C, Cárdenas-Valencia I, Leiva-Revilla J, Anza-Ramirez C, Rubio J and Gonzales GF, 2010. Effects of different varieties of Maca (*Lepidium meyenii*) on bone structure in ovariectomized rats. *Forschende Komplementärmedizin*, 17, 137-143.
- Gonzales C, Rubio J, Gasco M, Nieto J, Yucra S and Gonzales GF, 2006a. Effect of short-term and long-term treatments with three ecotypes of *Lepidium meyenii* (MACA) on spermatogenesis in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 103, 448-454.
- Gonzales GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A and Góñez C, 2003a. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *The Journal of endocrinology*, 176, 163-168.
- Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernández G, Yucra S, Rubio J, Yi P and Gasco M, 2005. Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3, 5.
- Gonzales GF, Nieto J, Rubio J and Gasco M, 2006b. Effect of Black maca (*Lepidium meyenii*) on one spermatogenic cycle in rats. *Andrologia*, 38, 166-172.
- Gonzales GF, Rubio J, Chung A, Gasco M and Villegas L, 2003b. Effect of alcoholic extract of *Lepidium meyenii* (Maca) on testicular function in male rats. *Asian Journal of Andrology*, 5, 349-352.
- Gonzales GF, Ruiz A, Gonzales C, Villegas L and Cordova A, 2001. Effect of *Lepidium meyenii* (maca) roots on spermatogenesis of male rats. *Asian Journal of Andrology*, 3, 231-233.
- Gonzales GF, Vasquez VB and Gasco M, 2013. The transillumination technique as a method for the assessment of spermatogenesis using medicinal plants: The effect of extracts of black maca (*Lepidium meyenii*) and camu camu (*Myrciaria dubia*) on stages of the spermatogenic cycle in male rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23, 559-565.
- Guo SS, Gao XF, Gu YR, Wan ZX, Lu AM, Qin ZH and Luo L, 2016. Preservation of Cognitive Function by *Lepidium meyenii* (Maca) Is Associated with Improvement of Mitochondrial Activity and Upregulation of Autophagy-Related Proteins in Middle-Aged Mouse Cortex. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 4394261.
- Jin W, Chen X, Dai P and Yu L, 2016. Lepidiline C and D: Two new imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii* Walpers (Brassicaceae) roots. *Phytochemistry Letters*, 17, 158-161.

- Kieu V, Healey M and Vollenhoven B, 2019. Oral complementary medicine use and first-cycle in vitro fertilisation - What are the effects on the oocyte, the embryo and the pregnancy rate? *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 59, 712-716.
- Lentz A, Gravitt K, Carson CC, Marson L and Giuliano F, 2007. Acute and chronic dosing of *Lepidium meyenii* (Maca) on male rat sexual behavior. *Journal of Sexual Medicine*, 4, 332-340.
- Li G, Ammermann U and Quiros CF, 2001. Glucosinolate contents in maca (*Lepidium peruvianum* Chacon) seeds, sprouts, mature plants and several derived commercial products. *Economic Botany*, 55.
- Li Y, Xin Y, Xu F, Zheng M, Xi X, Cui X, Cao H, Guo H and Han C, 2018. Maca polysaccharides: Extraction optimization, structural features and anti-fatigue activities. *International Journal of Biological Macromolecules*, 115, 618-624.
- McCollom MM, Villinski JR, McPhail KL, Craker LE and Gafner S, 2005. Analysis of macamides in samples of Maca (*Lepidium meyenii*) by HPLC-UV-MS/MS. *Phytochemical Analysis*, 16.
- Meissner HO, Kapczynski W, Mscisz A and Lutomski J, 2005. Use of gelatinized maca (*Lepidium peruvianum*) in early postmenopausal women. *International journal of biomedical science : IJBS*, 1, 33-45.
- Meissner HO, Kedzia B, Mrozikiewicz PM and Mscisz A, 2006a. Short and Long-Term Physiological Responses of Male and Female Rats to Two Dietary Levels of Pre-Gelatinized Maca (*Lepidium Peruvianum* Chacon). *International Journal of Biomedical Science*, 2, 13-28.
- Meissner HO, Mrozikiewicz P, Bobkiewicz-Kozłowska T, Mscisz A, Kedzia B, Lowicka A, Reich-Bilinska H, Kapczynski W and Barchia I, 2006b. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (I) Biochemical and Pharmacodynamic Study on Maca using Clinical Laboratory Model on Ovariectomized Rats. *International Journal of Biomedical Science*, 2, 260-272
- Meissner HO, Mscisz A, Mrozikiewicz M, Baraniak M, Mielcarek S, Kedzia B, Piatkowska E, Jólkowska J and Pisulewski P, 2015. Peruvian Maca (*Lepidium peruvianum*): (I) Phytochemical and Genetic Differences in Three Maca Phenotypes. *International journal of biomedical science : IJBS*, 11, 131-145.
- Meissner HO, Mscisz A, Piatkowska E, Baraniak M, Mielcarek S, Kedzia B, Holderna-Kedzia E and Pisulewski P, 2016. Peruvian maca (*Lepidium peruvianum*): (II) phytochemical profiles of four prime maca phenotypes grown in two geographically-distant locations. *International Journal of Biomedical Science*, 12, 9-24.
- Meissner HO, Mscisz A, Reich-Bilinska H, Kapczynski W, Mrozikiewicz P, Bobkiewicz-Kozłowska T, Kedzia B, Lowicka A and Barchia I, 2006c. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (II) Physiological and Symptomatic Responses of Early-Postmenopausal Women to Standardized doses of Maca in Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Centre Clinical Study. *International journal of biomedical science : IJBS*, 2, 360-374.
- Meissner HO, Mscisz A, Reich-Bilinska H, Mrozikiewicz P, Bobkiewicz-Kozłowska T, Kedzia B, Lowicka A and Barchia I, 2006d. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (III) Clinical responses of early-postmenopausal women to Maca in double blind, randomized, Placebo-controlled, crossover configuration, outpatient study. *International journal of biomedical science : IJBS*, 2, 375-394.
- Meissner HO, Reich-Bilinska H, Mscisz A and Kedzia B, 2006e. Therapeutic Effects of Pre-Gelatinized Maca (*Lepidium Peruvianum* Chacon) used as a Non-Hormonal Alternative to HRT in Perimenopausal Women - Clinical Pilot Study. *International journal of biomedical science : IJBS*, 2, 143-159.
- Meissner HO, Xu L, Wan W and Yi F, 2019. Glucosinolates profiles in Maca phenotypes cultivated in Peru and China (*Lepidium peruvianum* syn. *L. meyenii*). *Phytochemistry Letters*, 31, 208-216.
- Melnikovova I, Havlik J, Fernandez Cusimamani E and Milella L, 2012. Comparación del contenido de macamidas y ácidos grasos en plantas de maca cultivadas en condiciones de campo e invernadero, Macamides and fatty acids content comparison in maca cultivated plant under

- field conditions and greenhouse. *Boletín Latinoamericano Y Del Caribe De Plantas Medicinales Y Aromaticas*, 11, 420-427.
- Muhammad I, Zhao J, Dunbar DC and Khan IA, 2002. Constituents of *Lepidium meyenii* 'maca'. *Phytochemistry*, 59, 105-110.
- NIH, 2019. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet], Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Maca. [Updated 2019 Apr 10]. U.S. National Library of Medicine, 1-4.
- Ohta Y, Yoshida K, Kamiya S, Kawate N, Takahashi M, Inaba T, Hatoya S, Morii H, Takahashi K, Ito M, Ogawa H and Tamada H, 2016. Feeding hydroalcoholic extract powder of *Lepidium meyenii* (maca) increases serum testosterone concentration and enhances steroidogenic ability of Leydig cells in male rats. *Andrologia*, 48, 347-354.
- Onaolapo AY, Oladipo BP and Onaolapo OJ, 2018. Cyclophosphamide-induced male subfertility in mice: An assessment of the potential benefits of Maca supplement. *Andrologia*, 50, 1-10.
- Pan Y, Zhang J, Li H, Wang YZ and Li WY, 2016a. Characteristic fingerprinting based on macamides for discrimination of maca (*Lepidium meyenii*) by LC/MS/MS and multivariate statistical analysis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96, 4475-4483.
- Pan Y, Zhang J, Li H, Wang YZ and Li WY, 2016b. Simultaneous Analysis of Macamides in Maca (*Lepidium meyenii*) with Different Drying Process by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Food Analytical Methods*, 9, 1686-1695.
- Piacente S, Carbone V, Plaza A, Zampelli A and Pizza C, 2002. Investigation of the tuber constituents of maca (*Lepidium meyenii* Walp.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50.
- Qiu C, Zhu T, Lan L, Zeng Q and Du Z, 2016. Analysis of Maceae and Macamide Contents of Petroleum Ether Extract of Black, Yellow, and Purple *Lepidium Meyenii* (Maca) and Their Antioxidant Effect on Diabetes Mellitus Rat Model. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59.
- Quandt P and Puga M, 2016. Manic episode secondary to maca. *European Psychiatry*, 33, S339-S339.
- Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M and Gonzales GF, 2006. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *Bmc Complementary and Alternative Medicine*, 6, 23.
- Rubio J, Qiong W, Liu X, Jiang Z, Dang H, Chen S-L and Gonzales GF, 2011. Aqueous Extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on Memory Impairment Induced by Ovariectomy in Mice. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1-7.
- Ruiz-Luna AC, Salazar S, Aspajo NJ, Rubio J, Gasco M and Gonzales GF, 2005. *Lepidium meyenii* (Maca) increases litter size in normal adult female mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3, 16.
- Sandoval M, Okuhama NN, Angeles FM, Melchor VV, Condezo LA, Lao J and Miller MJS, 2002. Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chemistry*, 79, 207-213.
- Srikugan L, Sankaralingam A and McGowan B, 2011. First case report of testosterone assay-interference in a female taking maca (*Lepidium meyenii*). *BMJ case reports*, 2011, bcr0120113781.
- Sun Y, Dai C, Shi S, Zheng Y, Wei W and Cai D, 2018. Composition analysis and antioxidant activity of essential oils, lipids and polysaccharides in different phenotypes of *Lepidium meyenii*. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1099, 25-33.
- Tian XX, Peng XR, Yu MY, Huang YJ, Wang X, Zhou L and Qiu M, 2018. Hydantoin and thioamide analogues from *Lepidium meyenii*. *Phytochemistry Letters*, 25, 70-73.
- Toledo J, Dehal P, Jarrin F, Hu J, Hermann M, Al-Shehbaz I and Quiros CF, 1998. Genetic variability of *Lepidium meyenii* and other Andean *Lepidium* species (Brassicaceae) assessed by molecular markers. *Annals of Botany*, 82, 523-530.

- Uchiyama F, Jikyo T, Takeda R and Ogata M, 2014. *Lepidium meyenii* (Maca) enhances the serum levels of luteinising hormone in female rats. *Journal of ethnopharmacology*, 151, 897-902.
- Valdivia Cuya M, Yarasca De La Vega K, Lévano Sánchez G, Vásquez Cavero J, Temoche García H, Torres Torres L and Cruz Ornetta V, 2016. Effect of *Lepidium meyenii* (maca) on testicular function of mice with chemically and physically induced subfertility. *Andrologia*, 48, 927-934.
- Valentová K, Buckiová D, Kren V, Peknicová J, Ulrichová J and Simánek V, 2006. The in vitro biological activity of *Lepidium meyenii* extracts. *Cell Biol Toxicol*, 22, 91-99.
- Valentova K, Stejskal D, Bartek J, Dvorackova S, Kren V, Ulrichova J and Simanek V, 2008. Maca (*Lepidium meyenii*) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) in combination with silymarin as food supplements: In vivo safety assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 1006-1013.
- Wang S and Zhu F, 2019. Chemical composition and health effects of maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chem*, 288, 422-443.
- Xia C, Chen J, Deng JL, Zhu YQ, Li WY, Jie B and Chen TY, 2018. Novel macamides from maca (*Lepidium meyenii* Walpers) root and their cytotoxicity. *Phytochemistry Letters*, 25, 65-69.
- Xia C, Deng J, Chen J, Zhu Y, Song Y, Zhang Y, Li H and Lin C, 2019. Simultaneous determination of macaenes and macamides in maca using an HPLC method and analysis using a chemometric method (HCA) to distinguish maca origin. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29, 702-709.
- Xiao A, He H-Y, Chen Q and Ma S-W, 2017. Drug-induced Liver Injury Due to *Lepidium meyenii* (Maca) Medicinal Liquor. *Chinese medical journal*, 130, 3005-3006.
- Yábar E, Pedreschi R, Chirinos R and Campos D, 2011. Glucosinolate content and myrosinase activity evolution in three maca (*Lepidium meyenii* Walp.) ecotypes during preharvest, harvest and postharvest drying. *Food Chemistry*, 127, 1576-1583.
- Yang Q, Jin W, Lv X, Dai P, Ao Y, Wu M, Deng W and Yu L, 2016. Effects of macamides on endurance capacity and anti-fatigue property in prolonged swimming mice. *Pharmaceutical Biology*, 54, 827-834.
- Yang S, Liu H, Huang X, Zhan L, Luo P, Xue J, Chen R and Nie Z, 2018. The metabolism and distribution of imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii* (Maca) in mouse by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging. *International Journal of Mass Spectrometry*, 434, 93-99.
- Yoshida K, Ohta Y, Kawate N, Takahashi M, Inaba T, Hatoya S, Morii H, Takahashi K, Ito M and Tamada H, 2018. Long-term feeding of hydroalcoholic extract powder of *Lepidium meyenii* (maca) enhances the steroidogenic ability of Leydig cells to alleviate its decline with ageing in male rats. *Andrologia*, 50, 1-7.
- Yu MY, Qin XJ, Peng XR, Wang X, Tian XX, Li ZR and Qiu MH, 2017a. Macathiohydantoins B–K, novel thiohydantoin derivatives from *Lepidium meyenii*. *Tetrahedron*, 73, 4392-4397.
- Yu MY, Qin XJ, Shao LD, Peng XR, Li L, Yang H and Qiu MH, 2017b. Macahydantoins A and B, two new thiohydantoin derivatives from Maca (*Lepidium meyenii*): Structural elucidation and concise synthesis of macahydantoin A. *Tetrahedron Letters*, 58, 1684-1686.
- Yu MY, Qin XJ, Shao LD, Peng XR, Li L, Yang H and Qiu MH, 2018. Corrigendum to “Macahydantoins A and B, two new thiohydantoin derivatives from Maca (*Lepidium meyenii*): Structural elucidation and concise synthesis of macahydantoin A” [*Tetrahedron Lett.*, 58 (17) (2017) 1684–1686](S0040403917303350)(10.1016/j.tetlet.2017.03.038). *Tetrahedron Letters*, 59.
- Yu Z, Jin W, Dong X, Ao M, Liu H and Yu L, 2020. Safety evaluation and protective effects of ethanolic extract from maca (*Lepidium meyenii* Walp.) against corticosterone and H₂O₂ induced neurotoxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 111.
- Yucra S, Gasco M, Rubio J, Nieto J and Gonzales GF, 2008. Effect of different fractions from hydroalcoholic extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on testicular function in adult male rats. *Fertility and Sterility*, 89, 1461-1467.

- Zhang Q, Wu K, Xu Y, Ding S, Ye F and Wang X, 2017. Pharmacokinetics and tissue distribution of N-3-methoxybenzyl-palmitamide in rat: A macamide derived from *Lepidium meyenii*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16, 2039-2046.
- Zhang SZ, Yang F, Shao JL, Pu HM, Ruan ZY, Yang WL and Li H, 2020. The metabolic formation profiles of macamides accompanied by the conversion of glucosinolates in maca (*Lepidium meyenii*) during natural air drying. *International Journal of Food Science and Technology*.
- Zhang Y, Yu L, Ao M and Jin W, 2006. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *Journal of ethnopharmacology*, 105, 274-279.
- Zhang Y, Yu L, Jin W and Ao M, 2014. Effect of ethanolic extract of *Lepidium meyenii* Walp on serum hormone levels in ovariectomized rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 46, 416-419.
- Zhang Y, Zhou F and Ge F, 2019. Effects of combined extracts of *Lepidium meyenii* and *Allium tuberosum* Rottl. on erectile dysfunction. *Bmc Complementary and Alternative Medicine*, 19, 135.
- Zheng Y, Zhang WC, Wu ZY, Fu CX, Hui AL, Gao H, Chen PP, Du B and Zhang HW, 2018. Two macamide extracts relieve physical fatigue by attenuating muscle damage in mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99, 1405-1412.
- Zhou M, Zhang RQ, Chen YJ, Liao LM, Sun YQ, Ma ZH, Yang QF, Li P, Ye YQ and Hu QF, 2018. Three new pyrrole alkaloids from the roots of *Lepidium meyenii*. *Phytochemistry Letters*, 23, 137-140.