



Transdermalna terapia magnezem – czy to ma sens?

Transdermal magnesium therapy – should it be done?

Anna Ledwoń, Karolina Lau , Jadwiga Joško-Ochojska 

Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Magnez pełni bardzo wiele funkcji w ludzkim organizmie, jest kofaktorem enzymów, chroni przed chorobami sercowo-naczyniowymi, usprawnia pracę układu odpornościowego, jest też budulcem kości i zębów. Skutki jego niedoboru, takie jak częste skurcze mięśni, są dobrze znane. Doustna suplementacja magnezem jest szeroko rozpowszechniona w społeczeństwie. Naukowcy dogłębnie przebadali tę formę suplementacji i udowodnili jej skuteczność, jednak doniesienia z ostatnich lat wskazują, że efektywniejsza wydaje się terapia transdermalna (np. oleje magnezowe – wodne roztwory chlorku magnezu). Za taką terapią przemawiają dobra wchłanianość przez skórę, dostarczanie pierwiastka bezpośrednio do komórek oraz pominięcie drogi pokarmowej w procesie absorpcji. Zarówno w piśmiennictwie naukowym, jak i na portalach medycznych pojawiają się artykuły dowodzące skuteczności stosowanej przezskórnie terapii, a część autorów decyduje się na stwierdzenie, iż jest ona skuteczniejsza niż tradycyjna terapia doustna. Praca stanowi przegląd piśmiennictwa oraz prowadzonych w ostatnich latach badań dotyczących transdermalnej terapii magnezem oraz jej skuteczności.

SŁOWA KLUCZOWE

magnez, transdermalny, suplementacja

ABSTRACT

Magnesium has many functions in the human body: it is an enzyme cofactor, protects against cardiovascular diseases, improves the functioning of the immune system, and is also a building block of teeth and bones. The effects of its deficiency, such as frequently occurring muscle spasms, are well known. Oral magnesium supplementation is common and widespread used in society. Scientists have thoroughly studied this form of supplementation and proved its efficiency. Recently, however, there have been reports that transdermal therapy seems to be more effective (ex. magnesium oils – aqueous solution of magnesium chloride). The presented arguments are good absorption through the skin, supplying the element directly to cells that need it and omitting the gastrointestinal track in the absorption process. Both in scientific literature and on medical web sites there are articles proving the effectiveness of transdermal therapy appear, the authors of some who claim that it is better than traditional oral therapy. The presented paper is a review of literature as well as recently conducted research on transdermal magnesium therapy and its effectiveness.

KEY WORDS

magnesium, transdermal, supplementation

Received: 12.11.2020

Revised: 23.11.2020

Accepted: 08.03.2021

Published online: 29.07.2021

Adres do korespondencji: Anna Ledwoń, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze-Rokitnica, tel. +48 510 148 770, e-mail: annaledwon97@gmail.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

www.annales.sum.edu.pl



Skóra jest naszym największym organem o powierzchni blisko 2 m², stanowiącym około 10% masy ciała. Stanowi barierę między środowiskiem zewnętrznym a wnętrzem organizmu, co należy do jej podstawowych funkcji [1]. Warstwa rogowa – najbardziej zewnętrzna, hydrofobowa część skóry – ma zdolność przepuszczania niewielkich jonów metali do położonej poniżej skóry właściwej, bogatej w naczynia krwionośne i zdolnej do transportowania pobranych substancji po całym organizmie. W literaturze naukowej pod uwagę bierze się zwłaszcza możliwość przenikania przez skórę metali wywołujących efekt toksyczny bądź drażniący [2]. Magnez jest niezbędnym, czwartym najczęściej występującym kationem w ludzkim organizmie. Około 99% tego pierwiastka znajduje się w kościach, mięśniach oraz innych tkankach miękkich; niewielka ilość magnezu obecna jest również w surowicy krwi.

Transdermalna podaż środków leczniczych stała się w ostatnich latach bardzo popularna. Plastry z przeciwbólowymi opioidami są powszechnie stosowane we współczesnej terapii bólu u pacjentów onkologicznych [3]. Od 2004 r. w formie plastrów stosowane są w Polsce środki antykoncepcyjne [4]. Podawanie przezskórne stało się popularne ze względu na łatwość aplikacji oraz możliwość stosowania u osób z zaburzeniami w obrębie przewodu pokarmowego, u których występują przeciwwskazania do podania doustnego.

Magnez jest makroelementem, gdyż zapotrzebowanie na ten pierwiastek wynosi ponad 100 mg/dobę. Jego obecność w organizmie jest niezbędna do przeprowadzania ponad 300 reakcji enzymatycznych w komórkach naszego ciała [5]. Poza tym jest konieczny do prawidłowej pracy układów nerwowo-mięśniowego oraz odpornościowego [6], regulacji ciśnienia krwi [7,8], stanowi też niezbędny budulec kości i zębów [9]. Zapotrzebowanie organizmu na magnez zmienia się wraz z wiekiem, a u kobiet w ciąży i w okresie laktacji znacząco wzrasta (tab. I) [10].

The skin is the largest organ of the human body with an area of almost 2 m² and making up about 10% of the body mass. The original function of the skin is to act as a barrier between the external environment and the body's interior [1]. The stratum corneum, which is the outermost, hydrophobic part of the skin, has the ability to transmit small metal ions to the underlying dermis, which is rich in blood vessels and capable of transporting the absorbed substances throughout the body. The scientific literature mainly focuses on the possibility of the penetration of metals causing toxic or irritating effects [2]. Magnesium is an essential cation and the fourth most abundant one in the human body. About 99% of this element is found in bones, muscles and other soft tissues; a very small proportion is present in blood serum.

The transdermal supply of therapeutic agents has become very popular in recent years. The use of opioid analgesic patches in the treatment of cancer patients is widespread in modern pain therapy [3]. Similarly, contraceptives have been used in Poland in the form of patches since 2004 [4]. The transdermal administration of agents has been successful because of its ease of application and its ability to be used in people with gastrointestinal disorders, who have contraindications to oral administration.

Magnesium is a macronutrient, as the requirement for this element is over 100 mg/day. Its presence in the body is essential for over 300 enzymatic reactions in the cells of our body [5]. In addition, it is necessary for the proper functioning of the neuromuscular and immune systems [6], blood pressure regulation [7,8], and is an essential building block for bones and teeth [9]. Due to such a wide application, the demand for this element in our organism is also relatively high and changes with age, as well as increases significantly in pregnant and lactating women (Table I) [10].

Tabela I. Zapotrzebowanie na magnez (opracowanie własne na podstawie [10])

Table I. Requirement for magnesium (own study based on [10])

Wiek/Age	Dawka [mg/dobę]/Dosage [mg/day]	
7–12 miesięcy/7–12 months	75	
1–3 lat/1–3 years	80	
4–8 lat/4–8 years	130	
9–13 lat/9–13 years	240	
14–18 lat/14–18 years	M: 420	K: 360
19–30 lat/19–30 years	M: 400	K: 310
31–50 lat/31–50 years	M: 420	K: 320
Powyżej 51 lat/Over 51 years	M: 420	K: 320
Kobiety w ciąży/Pregnant women	360–400	
Kobiety w okresie laktacji/Lactating women	320–360	

M – mężczyźni/men, K – kobiety/women



Wydawać by się mogło, że dostarczanie magnezu nie powinno przysparzać trudności. Występuje on powszechnie w wielu roślinach, np. pestkach dyni, kakao, migdałach czy kaszy gryczanej [11]. Magnez jest również składnikiem chlorofilu, więc znajduje się w zielonych częściach roślin [12]. Współcześnie jednak znacznie wzrosło spożycie wysoko przetworzonej żywności, która może być uboższa w cenne dla człowieka składniki pokarmowe, jak również makro- i mikroelementy [13,14]. Istotny jest fakt, że powszechne nawożenie gleby środkami zawierającymi potas zmniejsza zawartość magnezu w spożywanych produktach, co może prowadzić do częstszych niedoborów tego pierwiastka. Z danych wynika, że $\frac{3}{4}$ Amerykanów nie przyjmuje zalecanej dziennej dawki magnezu [15], jednak liczba odnotowanych przypadków hipomagnezemu w populacji osób dorosłych jest niższa, niż można by przypuszczać, i wynosi zaledwie 2% [16]. Początkowe objawy niedoboru są niespecyficzne. Mogą występować bóle i zawroty głowy, ogólne osłabienie, rozdrażnienie, a w bardziej zaawansowanym stadium dochodzi do skurczów bądź drżenia mięśni [9,17,18]. Hipomagnezemia to spadek stężenia Mg poniżej 0,61 mmol/l w surowicy krwi pobranej na czczo [17,18]. Przy braku suplementacji może prowadzić do poważnych zaburzeń, np. zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, osłabienia układu odpornościowego i wzmożonej skłonności do infekcji, głównie wirusem Epsteina i Barr. Obniżony poziom magnezu może być również wymieniany jako czynnik przy złamaniach kości biodrowej oraz jako jedna z przyczyn rozwoju choroby Alzheimera [19].

Współcześnie koncerny farmaceutyczne oferują wiele możliwości uzupełniania niedoborów magnezu zarówno w formie leków, jak i suplementów diety. Bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na związek chemiczny wykorzystywany w danym preparacie, ponieważ od jego charakteru zależy przyswajalność magnezu. Dla przykładu organiczny cytrynian magnezu będzie miał wielokrotnie lepszą przyswajalność niż powszechnie stosowany tlenek magnezu, którego przyswajalność jest znikoma [20,21]. Dodatkowo problematyczne okazuje się monitorowanie poziomu magnezu w surowicy krwi; niedobory tkankowe mogą wystąpić znacznie wcześniej niż możliwe do zbadania wahania stężeń tego pierwiastka obserwowane we krwi [22,23]. Według doniesień z ostatniej dekady problemy z przyswajalnością magnezu z przewodu pokarmowego mogą być łatwo wyeliminowane dzięki zastosowaniu suplementacji transdermalnej, która w ostatnich latach znacznie zyskała na popularności. Sircus [24] jest zdania, że absorpcja magnezu przez skórę wynosi blisko 100%. Uważa się, że przy stosowaniu roztworów soli magnezowej bezpośrednio na skórę ominięte zostają ewentualne powikłania ze strony układu pokarmowego. Spośród najczęstszych działań niepożądanych magnezu wymienia się zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka), które są szczególnie nasilone u osób z chorobami przewodu pokarmowego, a także zaburzenia snu, zaczerwienienie skóry, spadki ciśnienia

It would seem that supplying magnesium should not be difficult. It is commonly found in many plants such as pumpkin seeds, cocoa, almonds and buckwheat [11]. Magnesium is also a component of chlorophyll, so it is found in the green parts of plants [12]. Nowadays, however, the consumption of highly processed foods has increased significantly, which can lead to a depletion of valuable nutrients for humans, as well as macro- and micronutrients [13,14]. It is important to note that widespread soil fertilisation with potassium-containing agents reduces the magnesium content of the consumed products. This may lead to an increased prevalence of deficiencies of this element in the population. The data show that $\frac{3}{4}$ of Americans do not take the recommended daily dose of magnesium [15]; however, the number of reported cases of hypomagnesaemia in the adult population is lower than might be expected and amounts to only 2% [16]. The initial symptoms of deficiency are non-specific. There may be headaches and dizziness, general weakness, irritability, and in a more advanced stage, muscle spasms or twitches [9,17]. Hypomagnesaemia is a decrease in Mg concentration below 0.61 mmol/l in fasting blood serum [17,18]. In the absence of supplementation, it can lead to serious disorders such as an increased risk of cardiovascular disease, a weakened immune system and an increased susceptibility to infections, mainly with the Epstein-Barr virus. Reduced levels of magnesium may also be cited as a factor in hip fractures and as one of the causes of the development of Alzheimer's disease [19].

Nowadays, pharmaceutical companies offer a wide range of options for supplementing magnesium deficiencies, both in the form of medicines and a wide range of dietary supplements. It is very important to pay attention to the chemical compound used in the taken preparation as the nature of the compound determines the absorption of magnesium. For example, organic magnesium citrate will have many times better bioavailability than the commonly used magnesium oxide, whose bioavailability is negligible [20,21]. In addition, monitoring the level of magnesium in the blood serum proves problematic; tissue deficiencies may occur much earlier than the testable fluctuations in magnesium concentrations observed in blood [22,23]. According to reports from the last decade, problems with magnesium absorption via the gastrointestinal tract can be easily eliminated with transdermal supplementation, which has gained considerable popularity in recent years. Sircus [24] believes that the absorption of magnesium through the skin is close to 100%. It is believed that when magnesium salt solutions are applied directly to the skin, possible gastrointestinal complications are avoided. The most common side effects of magnesium include gastrointestinal disorders (nausea, vomiting, diarrhoea), which are particularly severe in patients with gastrointestinal diseases, as well as sleep disorders, skin flushing, drops in blood pressure, bradycardia and muscle weakness [25]. Patients with gastrointestinal disorders are a group



krwi, bradykardię czy osłabienie mięśni [25]. Pacjenci ze schorzeniami układu pokarmowego stanowią grupę, której preparaty transdermalne wydają się szczególnie dedykowane. Jest to bardzo ważne, ponieważ choroby te są szeroko rozpowszechnione w populacji. Najczęściej wymieniane są choroby zapalne jelit, takie jak choroba Leśniowskiego i Crohna (*Crohn's disease* – CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ulcerative colitis* – UC). W Europie, na podstawie danych z 2015 r., jedna na 198 osób cierpi na UC oraz jedna na 310 osób choruje na CD [26]. Spośród krajów Europy najczęściej zachorowań odnotowuje się w Skandynawii oraz Wielkiej Brytanii; szacunkowo 2,5–3 milionów Europejczyków cierpi na choroby zapalne jelit [27]. W obszarze nauk medycznych wydaje się trwać spór między zwolennikami terapii transdermalnej a popierającymi klasyczną doustną suplementację. Opierając się na piśmiennictwie naukowym z ostatnich lat, autorzy postawili sobie za cel ocenę faktycznego stanu rzeczy w kwestii alternatywnej formy stosowania preparatów magnezu.

Będąc niewielką cząsteczką jonową, magnez ma możliwość przenikania warstwy rogowej skóry, gdzie transbłonowe białka komórek skóry właściwej wspomagają wewnątrzkomórkowy transport Mg^{2+} do narządów wewnętrznych. Obecne badania pokazują, że jony magnezu potrafią szybko przenikać przez skórę i osiągają istotne stężenie już w 15 minut od aplikacji [28]. Do transdermalnego stosowania przeznaczony jest wodny roztwór chlorku magnezu ($MgCl_2$), w którym magnez występuje w postaci zjonizowanej (Mg^{2+}). Uwodniony jon magnezu nie może przenikać błon biologicznych na drodze dyfuzji ze względu na zbyt duży promień atomowy [9]. Dodatkowo warstwa rogową martwych komórek naskórka uniemożliwia funkcjonowanie układów transportowych na całej powierzchni skóry. Badania pokazały, że przezskórny transport magnezu odbywa się za pomocą aktywnych białek w obszarach gruczołów potowych i mieszków włosowych. Ograniczenie przenikania jonów magnezu jedynie do tych niewielkich obszarów znacząco zmniejsza ilość przyswajanych jonów [29]. Dyskusyjne pozostaje, czy ilość magnezu wchłaniana transdermalnie jest znacząco większa niż w przypadku doustnej suplementacji i wchłaniana przez enterocyty przewodu pokarmowego. Istnieją doniesienia, że magnez usprawnia również pracę mięśni i przyspiesza ich regenerację ze względu na zintensyfikowaną koncentrację Mg^{2+} w tkance mięśniowej [30]. Dla porównania, powszechnie stosowane lecznicze kąpiele w soli Epsom ($MgSO_4$) są znacznie mniej skuteczne ze względu na to, że $MgSO_4$ nie może być transportowane przez wszystkie dostępne dla $MgCl_2$ transportery błonowe, jak również charakteryzuje się większą toksycznością tkankową [31,32].

Skuteczność transdermalnej suplementacji magnezem

Nie ma wielu badań traktujących o transdermalnej suplementacji magnezem. Główny problem związany ze sprawdzaniem skuteczności przezskórnej podaży mag-

to whom transdermal preparations seem particularly dedicated. This is very important as these diseases are widespread in the population. The most commonly mentioned conditions are inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). In Europe, according to 2015 data, one in 198 people suffer from UC and one in 310 people suffer from CD [26]. Among European countries, Scandinavia and the UK have the highest incidence, with an estimated 2.5–3 million Europeans suffering from inflammatory bowel disease [27]. In the field of medical science, there seems to be an ongoing dispute between the proponents of transdermal therapy and supporters of conventional oral supplementation. Based on the scientific literature of recent years, the authors aimed to assess the actual state of affairs regarding the alternative form of using magnesium preparations.

Magnesium, being a small ionic molecule, has the ability to penetrate the stratum corneum, where the transmembrane proteins of the dermis cells support the intracellular transport of Mg^{2+} to internal organs. Current studies show that magnesium ions can rapidly penetrate the skin and reach significant concentrations as early as 15 minutes after application [28]. An aqueous solution of magnesium chloride ($MgCl_2$), in which magnesium occurs in the ionised form (Mg^{2+}), is intended for transdermal use. The hydrated magnesium ion cannot penetrate biological membranes by diffusion due to the too large atomic radius [9]. In addition, the stratum corneum of dead epidermis cells prevents transport systems from functioning on the entire surface of the skin. The study showed that transdermal transportation of magnesium is mediated by active proteins in the areas of sweat glands and hair follicles. Restricting the permeation of magnesium ions to only these small areas significantly reduces the amount of ion uptake [29]. Whether the amount of magnesium absorbed transdermally is significantly greater than in the case of oral supplementation or absorption by gastrointestinal enterocytes remains debatable. There are reports that magnesium also improves muscle function and accelerates muscle regeneration due to the intensified concentration of Mg^{2+} in muscle tissue [30]. In comparison, the commonly used therapeutic Epsom salt ($MgSO_4$) baths, are much less effective due to the fact that $MgSO_4$ cannot be transported by all membrane transporters available for $MgCl_2$, and is also characterized by greater tissue toxicity [31,32].

The effectiveness of transdermal magnesium supplementation

There are very few studies discussing transdermal magnesium supplementation. The main problem in verifying the effectiveness of transdermal magnesium



nezu wynika z utrudnionego monitorowania zmian stężeń tego pierwiastka. Stężenie magnezu w surowicy nie odpowiada stężeniu w tkankach. Mniej niż 1% jonów Mg^{2+} jest obecnych we krwi, podczas gdy reszta rozlokowana jest w komórkach organizmu. Do oceny stężenia magnezu rozważano wykorzystanie 24-godzinnej zbiórki moczu. Okazuje się, że poziom Mg^{2+} w moczu jest dość zmienny i nie ma pewności, czy może być uznany za wiarygodny wynik. W ogólnej ocenie surowica stanowi długoczasowe odbicie poziomu magnezu w diecie, podczas gdy 24-godzinna zbiórka moczu jest lepszym markerem do oceny bieżąco przyjmowanego magnezu [33]. W celu pomiaru stężenia Mg^{2+} w organizmie wskazuje się również możliwość skorzystania z testu obciążeniowego magnezem oraz analizy składu pierwiastkowego włosów. Ponieważ takie sposoby oznaczania magnezu uchodzą za bardziej skomplikowane, istnieje niewiele prac badawczych wykorzystujących je do oceny transdermalnej suplementacji.

W 2000 r. ukazała się jedna z pierwszych prac na temat korzystnego wpływu transdermalnej suplementacji magnezem. Dr Shealy, neurochirurg, dowiódł w niej, że poprzez przeskórną suplementację niedobory magnezu mogą zostać wyrównane już w ciągu 4–6 tygodni, podczas gdy w suplementacji doustnej trwałoby to 4–12 miesięcy [29].

Wczesne badania, jeszcze z ubiegłego wieku, na temat magnezu wykazały, że wzrost stężenia jonów Mg^{2+} przed wysiłkiem wspomaga rozszerzanie naczyń krwionośnych i skutkuje zwiększonym przepływem krwi przez mięśnie [34]. To korzystne oddziaływanie magnezu na mięśnie zostało wykorzystane do prowadzenia dalszych badań z uwzględnieniem transdermalnej podaży Mg^{2+} . W podwójnie ślepej próbie sprawdzano, czy w wyniku zastosowania MagPro™ (kremu zawierającego Mg^{2+}) wzrosnie rozciągliwość i wytrzymałość mięśni. Rozciągliwość badano stosując MagPro™ na mięsień dwugłowy łydki, następnie wykonując zgięcie grzbietowe stopy. Natomiast wytrzymałość testowano aplikując krem na mięsień czworogłowy uda, w dalszej kolejności przeprowadzając test wytrzymałościowy na rowerku stacjonarnym. Badanie nie wykazało zależności między aplikacją preparatu MagPro™ a wzrostem rozciągliwości czy siły mięśni. Nie zaobserwowano różnicy między stosowanym preparatem a placebo [35].

Po dokładniejszej analizie wpływu magnezu na mięśnie uznano, że badanie rozciągliwości i wytrzymałości mięśni nie miało jednoznacznych podstaw do obserwacji skuteczności działania magnezu [13]. Dlatego przygotowując kolejne doświadczenie, skupiono się na wpływie transdermalnej aplikacji chlorku magnezu na siłę mięśni oraz niwelowanie bólu po wysiłku. W badaniu kierowano się hipotezą, że transdermalnie dostarczany magnez zmniejszy zniszczenie tkanki mięśniowej oraz przyspieszy jej regenerację, najprawdopodobniej poprzez zwiększony metabolizm komórkowy oraz wzrost lokalnego przepływu krwi. Dodatkowo taka suplementacja powinna skutkować wzrostem siły mięśni. Auto-

supply stems from the difficulty of monitoring changes in the concentration of this element. Serum magnesium concentrations do not correspond to tissue concentrations. Less than 1% of Mg^{2+} ions are present in the blood, while the rest are distributed throughout the body's cells. The use of 24-hour urine collection to evaluate the concentration of magnesium was considered. It appears that urinary Mg^{2+} levels are quite volatile and there is no certainty that they can be considered a reliable result. In general, the serum provides a long-term reflection of dietary magnesium levels, whereas 24-hour urine collection is a better marker for assessing current magnesium intake [33]. The literature also mentions the possibility of using a magnesium loading test and an elemental hair analysis to measure the Mg^{2+} concentration in the body. Because such methods of determining magnesium are regarded as more complicated, there are few research papers using them to evaluate transdermal supplementation.

In 2000, one of the first papers on the beneficial effects of transdermal magnesium supplementation was published. In it, neurosurgeon Dr Shealy claimed that magnesium deficiencies could, through transdermal supplementation, be corrected in as little as 4–6 weeks, whereas with oral supplementation it would take 4 to 12 months [29].

Early studies on magnesium, dating back to the last century, showed that an increase in the concentration of Mg^{2+} ions prior to exercise promotes vasodilation and results in increased muscle blood flow [34]. This beneficial effect of magnesium on muscles has been used to conduct further studies including the transdermal supply of Mg^{2+} . In a double-blind study, it was tested whether the application of MagPro™ (a cream containing Mg^{2+}) would result in an increase in muscle flexibility and endurance. Flexibility was investigated by applying MagPro™ to the biceps muscle of the calf and then performing dorsiflexion of the foot. Endurance, on the other hand, was tested by applying the cream to the quadriceps muscle of the thigh, followed by an endurance test on a stationary bike. The study showed no correlation between MagPro™ application and an increase in muscle flexibility or strength. No difference was observed between the used preparation and the placebo [35].

After further analysis of the effects of magnesium on muscles, it was concluded that the muscle flexibility and endurance tests had no clear basis to observe the efficacy of effect of magnesium [13]. Therefore, the preparation of the next trial focused on the effects of the transdermal application of magnesium chloride on muscle strength and post-exercise pain relief. The study was directed by the hypothesis that transdermally supplied magnesium would reduce muscle tissue damage and accelerate its regeneration, most likely based on increased cellular metabolism as well as increased local blood flow. Additionally, such supplementation should result in an increase in muscle strength. The authors of the study support their



rzy swoją hipotezę popierają badaniami, w których stosowano suplementację doustną i osiągnięto korzystne wyniki [36,37]. W podwójnie ślepej próbie wzięło udział 4 ogólnie zdrowych mężczyzn, którzy wykonywali 6 zestawów ćwiczeń kończyn dolnych po 12 powtórzeń z użyciem dynamometru izokinetycznego. Uczestnicy musieli spełniać warunek: minimum 30 minut treningu 2 razy w tygodniu przez ostatnie 2 miesiące. Po przeprowadzeniu wstępnych badań i oceny uczestników przystąpiono do doświadczenia. Badanie rozpoczęto od określenia początkowego bólu mięśni za pomocą skali VAS (Visual Analogue Scale) i początkowej izometrycznej siły mięśni. Następnie uczestnicy mieli kilka minut na rozgrzewkę i przystępowali do serii ćwiczeń, po których ponownie sprawdzano siłę mięśni. Po 5 minutach odpoczynku aplikowano balsam bądź oliwkę magnezową na mięśnie czworogłowe ud oraz przekazywano uczestnikom zapas suplementu lub placebo wraz z instrukcją jego stosowania (3 razy dziennie). Zalecono zgłosić się na kolejne testy sprawdzające siłę oraz ból mięśni po upływie 24, 48 i 96 godzin. Po zakończeniu serii badań uczestnikom polecono zwrócić niewykorzystane preparaty w celu obliczenia przybliżonej ilości przyjętego magnezu. Następnie, po 2-tygodniowej przerwie, podczas której uczestnicy stosowali się do swoich zwyczajowych planów treningowych, całe badanie zostało powtórzone dla drugiej kończyny dolnej. Ponieważ badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, a analiza wciąż nie jest zakończona, nie jest możliwa pełna prezentacja wyników. Początkowe dane wskazują brak statystycznie istotnego wpływu transdermalnej suplementacji na siłę mięśni oraz redukcję bólu po wysiłku, jednak zauważalna jest nieznaczna różnica między stosowanymi preparatami (z magnezem oraz placebo). Co ciekawe, suplementacja magnezem wpływa tylko na jeden z badanych czynników (albo na siłę, albo na ból po wysiłku; jak na razie nie ma możliwości sprawdzenia na który, ze względu na podwójnie ślepej próbę oraz brak kompletnej analizy). Oddziaływanie na siłę mięśni było największe po upływie 96 godzin od przeprowadzenia testu. Ponieważ było to pierwsze takie badanie, konieczne jest dopracowanie metodologii, dokładniejsze określenie zalecanej dawki magnezu, jak również poszerzenie grona badanych osób w celu uzyskania bardziej miarodajnych wyników w przyszłych doświadczeniach [13].

W wyniku hamowania kanałów wapniowych przez magnez pochodzący z suplementacji transdermalnej $MgCl_2$ możliwe jest zabezpieczenie komórek przed przeładowaniem wapniem oraz ograniczenie niszczenia struktur miofibryli. Dodatkowo przezskórna aplikacja magnezu może mieć zastosowanie w ograniczaniu uszkodzeń miofibryli przy ostrych stanach niszczenia mięśni, ponieważ wysokie stężenie magnezu optymalizuje gospodarkę wapniową oraz dostarcza więcej tlenu do tkanek [30]. Na podstawie tych danych przeprowadzono badanie, w którym 40 pacjentkom cierpiącym na fibromięię zalecono stosowanie wodnego roztworu $MgCl_2$ (w butelce z atomizerem) na kończyny dolne i górne, 4 dawki na kończynę przez 4 tygodnie. Na po-

hypotesis with studies in which oral supplementation was used and favourable results were achieved [36,37]. The double-blind study involved four, generally healthy men who performed 6 sets of leg exercises of 12 repetitions using an isokinetic dynamometer. The participants had to fulfil a condition: a minimum of 30 minutes of training 2 times a week for the past 2 months. After conducting the preliminary examinations and evaluation of the participants, the trial proceeded. It began by determining the initial muscle pain on a VAS and the initial isometric muscle strength. The participants then spent a few minutes warming up and proceeded to perform a series of exercises, after which muscle strength was tested again. After 5 minutes of rest, a lotion or magnesium oil was applied to the quadriceps muscles and the participants were given a supply of the supplement or a placebo with instructions on its use (3 times a day). It was recommended to report for further tests to check strength and muscle pain after 24, 48 and 96 h. After completing the series of trials, the participants were instructed to return any unused preparations in order to calculate the approximate amount of magnesium intake. Then, after a 2-week break in which participants followed their usual training plans, the entire study was repeated for the other leg. As the conducted study was a double-blind one and the analysis has still not been completed, it is not possible to present the results in their entirety. However, the initial data indicate that there is no statistically significant effect of transdermal supplementation on muscle strength and post-exercise pain reduction, but a slight difference between the formulations used (with magnesium and placebo) is noticeable. Interestingly, magnesium supplementation only affects one of the issues tested (either only strength or only post-exercise pain, as yet we have no way of knowing which factor, due to double-blinding and the lack of complete analysis). The effect on muscle strength was greatest 96 h after the test. Due to the fact that this was the first such study, the methodology needs to be refined, the recommended dose of magnesium needs to be defined more precisely, and the number of subjects needs to be expanded in order to obtain more reliable results in planned future trials [13].

As a result of the inhibition of calcium channels by magnesium from transdermal $MgCl_2$ supplementation, it is possible to protect cells from calcium overload and to reduce the destruction of myofibrillar structures. In addition, the transdermal application of magnesium can effectively heal acute states of muscle damage as high concentrations of magnesium optimise calcium metabolism and provide more oxygen to the tissues [30]. Based on these data, a study was carried out in which 40 female fibromyalgia patients were advised to apply an aqueous solution of $MgCl_2$ to their upper and lower limbs at the rate of 4 atomiser presses per limb, for a period of 4 weeks. At the beginning of the study and after 2 and 4 weeks, the participants were asked to complete a questionnaire on fibromyalgia and quality of life. The survey showed a reduction in chronic pain



czątku badania oraz po upływie 2 i 4 tygodni uczestniczki poproszono o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego fibromialgii oraz jakości życia. Ankieta wykazała zmniejszenie przewlekłego bólu zarówno po 2, jak i po 4 tygodniach transdermalnej suplementacji magnezem [38]. W badaniu nie uwzględniono jednak grupy kontrolnej przyjmującej placebo, brak również informacji na temat stężenia stosowanego preparatu czy przewidywanej ilości dostarczanego magnezu.

W 2017 r. przeprowadzono pilotażowe badanie oceniające stężenie magnezu w surowicy oraz 24-godzinnej zbiórce moczu po 14-dniowej transdermalnej suplementacji. Do badania z zastosowaniem pojedynczej ślepej próby zakwalifikowano 25 osób (wiek $34,3 \pm 14,8$ roku, wzrost $171,5 \pm 11$ cm, waga $75,9 \pm 14$ kg). Ponieważ jedna z osób nie ukończyła badania, końcowej analizie poddano 24 osoby. Uczestników losowo przydzielono do grupy stosującej krem z magnezem w dawce 56 mg/dzień ($n = 14$) lub placebo ($n = 10$). Żaden z uczestników nie mógł stosować dodatkowej suplementacji magnezem miesiąc przed badaniem oraz w czasie jego trwania. Ocena surowicy oraz 24-godzinnej zbiórki moczu została przeprowadzona na początku badania oraz po zakończeniu suplementacji, czyli po upływie 2 tygodni. Dodatkowo monitorowano dietę uczestników 4 dni przed pobraniem krwi oraz moczu do badania w celu obliczenia przybliżonej ilości magnezu dostarczanego z pożywieniem. Było to pierwsze i jak do tej pory jedyne badanie sprawdzające faktyczne przezskórne dostarczanie magnezu do ustroju oraz jego wpływ na surowicę oraz mocz. Grupę podzielono na „sportowców” ($n = 4$), uprawiających sport minimum 2 godziny dziennie przez 5 dni w tygodniu, oraz „nie-sportowców” ($n = 20$), z treningiem krótszym niż 2 godziny dziennie przez mniej niż 3 dni w tygodniu. Podział taki był konieczny ze względu na odmiennie wykorzystanie magnezu u osób intensywnie trenujących. Uczestnikom zalecono stosowanie 2 x 5 ml kremu dziennie na okolice klatki piersiowej, brzucha oraz kończyn dolnych. Mimo iż zmiana poziomu magnezu zarówno w surowicy (z 0,82 na 0,89 mmol/l), jak i w moczu (z 4,07 na 4,44 mmol/24 godziny w grupie z Mg^{2+} była statystycznie nieistotna (dla surowicy $p = 0,29$; dla moczu $p = 0,48$), to w ocenie klinicznej wartości takie mogą mieć znaczenie, zwłaszcza w przypadku osób obciążonych schorzeniami kardiologicznymi. Wzrost procentowy dla surowicy o +8,54% oraz dla moczu o +9,1% w grupie stosującej magnez był wyższy w porównaniu z grupą stosującą placebo (surowica +2,6%, mocz -32%). Gdy z analizy wyłączono „sportowców”, wyniki również przemawiały na korzyść grupy stosującej Mg^{2+} (wzrost w surowicy o +22,7%, dla placebo +4,11%; wzrost w moczu o +11,7%, dla placebo -32,5%). Ponieważ w opisanym badaniu wykazano obiecujące trendy, konieczne wydają się dalsze badania dotyczące przezskórnej terapii magnezem [39]. Dodatkowo słuszne wydaje się stosowanie lepiej przenikającego przez skórę wodnego roztworu $MgCl_2$ zamiast kremu, w którego skład wchodzi związek hydrofobowy ograniczający penetrację jonów Mg^{2+} .

after both 2 and 4 weeks of transdermal magnesium supplementation [38]. Nonetheless, the study did not plan a placebo control group, and there is no information on the concentration of the applied preparation or the expected amount of supplied magnesium.

In 2017, a pilot study was published evaluating serum and 24 h urine magnesium concentrations after 14 days of transdermal supplementation. 25 participants (age 34.3 ± 14.8 y, height 171.5 ± 11 cm, weight 75.9 ± 14 kg) were qualified for the single-blind study. Because one of the participants did not complete the study, 24 subjects were included in the final analysis. The participants were randomly assigned to a group using 56 mg/day magnesium cream ($n = 14$) or a placebo ($n = 10$). None of the participants were allowed to take additional magnesium supplementation one month before and during the study. The serum and 24-hour urine collection were assessed at the beginning of the study and at the end of supplementation, i.e. after two weeks. In addition, the participants' diets were monitored 4 days prior to blood and urine collection for the study in order to calculate the approximate amount of magnesium supplied from food. This was the first and to date the only study to examine the actual transdermal supply of magnesium to the body and its effect on serum and urine. The group was divided into "athletes" ($n = 4$), exercising a minimum of 2 h per day 5 days per week and "non-athletes" ($n = 20$), training less than 2 h per day for less than 3 days per week. Such a division was necessary due to the different utilisation of magnesium in people who exercise intensively. The participants were advised to apply 2 x 5 ml of the cream daily to the chest, abdomen and leg areas. The study showed that in the Mg^{2+} group, although the change in magnesium levels in both serum (from 0.82 to 0.89 mmol/l) and urine (from 4.07 to 4.44 mmol/24 h) was statistically insignificant (for serum $p = 0.29$; for urine $p = 0.48$), in clinical assessment such values may be important, especially in those with cardiovascular conditions. The percentage increase for serum by +8.54% and for urine by +9.1% in the magnesium group was higher compared to the placebo group (serum +2.6%, urine -32%). When the "athletes" were excluded from the analysis, the results also favoured the Mg^{2+} group (increase in serum by +22.7%, for placebo +4.11%; in urine by +11.7%, for placebo -32.5%). As promising trends have been shown in the above-described study, further research into transdermal magnesium therapy seems to be necessary [39]. In addition, it seems appropriate to use an aqueous solution of $MgCl_2$, which penetrates the skin better, instead of a cream containing hydrophobic compounds limiting the penetration of Mg^{2+} ions.



PODSUMOWANIE

Istnieje wiele badań dowodzących skuteczności doustnej suplementacji magnezem, jednak liczba doświadczeń dotyczących transdermalnej aplikacji jest ograniczona. Brakuje randomizowanych badań, które pokazywałyby faktyczne skutki długoterminowego stosowania preparatów transdermalnych. Dodatkowo żadne z przeprowadzonych doświadczeń nie wykazało jednoznacznie skuteczności takiej terapii. Konieczne są dalsze badania z wykorzystaniem przezskórnej aplikacji magnezem w celu określenia, czy taka terapia rzeczywiście ma sens oraz czy może być polecana przez lekarzy i farmaceutów.

CONCLUSIONS

There are many studies on the efficacy of oral magnesium supplementation; however, the number of studies conducted with transdermal application is limited. There are no randomised trials that would show the actual effects of the long-term use of transdermal preparations. In addition, none of the performed trials unequivocally demonstrated the effectiveness of such therapy. Further research using transdermal magnesium application is needed to determine whether such therapy actually makes sense and can be recommended for use by doctors and pharmacists.

Author's contribution

Study design – A. Ledwoń, K. Lau
Data collection – A. Ledwoń, K. Lau, J. Joško-Ochojska
Manuscript preparation – A. Ledwoń
Literature research – A. Ledwoń
Final approval of the version to be published – J. Joško-Ochojska

REFERENCES

1. Benson H.A.E. Skin Structure, Function, and Permeation. In: Benson H.A.E., Watkinson A.C., [ed.]. *Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice*. John Wiley & Sons. Hoboken 2011, p. 3–22.
2. Hostynek J.J. Factors determining percutaneous metal absorption. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41(3): 327–345, doi: 10.1016/s0278-6915(02)00257-0.
3. Analgetyki (leki przeciwbólowe). W: Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Menzel S., Ruth P. *Mutschler farmakologia i toksykologia: podręcznik*. Wyd. IV. MedPharm Polska. Wrocław 2016, s. 190–233.
4. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat przezskórnej antykoncepcji hormonalnej. *Ginekol. Pol.* 2010; 81(1): 69–73.
5. Newhouse I.J., Finstad E.W. The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clin. J. Sport Med.* 2000; 10(3): 195–200, doi: 10.1097/00042752-200007000-00008.
6. Laires M.J., Monteiro C. Exercise, magnesium and immune function. *Magnes Res.* 2008; 21(2): 92–96.
7. Laurant P., Touyz R.M. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J. Hypertens.* 2000; 18(9): 1177–1191, doi: 10.1097/00004872-200018090-00003.
8. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66(4): 411–418, doi: 10.1038/ejcn.2012.4.
9. Jahnen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* 2012; 5(Suppl 1): i3–i14, doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.
10. Magnesium. In: *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. National Academies Press (US). Washington (DC) 1997, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109816> [Available: 18.02.2021].
11. Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B., Iwanow K. *Tabele składu i wartości odżywczej żywności*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2005, s. 73–75.
12. Siener R., Jahnen A., Hesse A. Bioavailability of magnesium from different pharmaceutical formulations. *Urol. Res.* 2011; 39(2): 123–127, doi: 10.1007/s00240-010-0309-y.
13. Moore M. Effects of transdermal magnesium chloride on muscle damage and force production after eccentric exercise. Honors Thesis. University of North Carolina, Department of Exercise and Sport Science. Chapel Hill 2017, doi: 10.17615/mp4j-yk05.
14. Elin R.J. Identifying magnesium deficiency: A diagnostic dilemma. In: Cotruvo J., Bartram J. [ed.]. *Calcium and Magnesium in Drinking-water: Public health significance*. World Health Organization. Geneva 2009, p. 59–61.
15. Atkinson S.A., Costello R., Donohue J.M. Overview of global dietary calcium and magnesium intakes and allowances. In: Cotruvo J., Bartram J. [ed.]. *Calcium and Magnesium in Drinking-water: Public health significance*. World Health Organization. Geneva 2009, p. 17–36.
16. Ahmed F., Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte – A Review on Hypomagnesemia. *Med. Sci.* 2019; 7(4): 56, doi: 10.3390/medsci7040056.
17. Hashizume N., Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn. J. Med.* 1990; 29(4): 368–372, doi: 10.2169/internalmedicine1962.29.368.
18. Wong E.T., Rude R.K., Singer F.R., Shaw S.T. Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 1983; 79(3): 348–352, doi: 10.1093/ajcp/79.3.348.
19. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin. Bel.* 2019; 74(1): 41–47, doi: 10.1080/17843286.2018.1516173.
20. Karmańska A., Stańczak A., Karwowski B. Magnez aktualny stan wiedzy. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2015; 4: 677–689.
21. Iskra M., Krasieńska B., Tykarski A. Magnez – rola fizjologiczna, znaczenie kliniczne niedoboru w nadciśnieniu tętniczym i jego powikłaniach oraz możliwości uzupełniania w organizmie człowieka. *Nadciśn. Tętn.* 2013; 17(6): 447–459.
22. Elin R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res.* 2010; 23(4): S194–198, doi: 10.1684/mrh.2010.0213.
23. Fawcett W.J., Haxby E.J., Male D.A. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83(2): 302–320, doi: 10.1093/bja/83.2.302.
24. Magnesium Medicine Basics. In: Sircus M. *Transdermal Magnesium Therapy: A New Modality for the Maintenance of Health*. 2nd ed. iUniverse. Bloomington 2011, p. 20–24.
25. Magnez (cytrynian magnezu) (opis profesjonalny). *Medycyna Praktyczna (mp.pl)* [online] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=1747> [Dostęp: 18.02.2021].
26. Wehkamp J., Götz M., Herrlinger K., Steurer W., Stange E.F. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Dtsch Arztebl. Int.* 2016; 113(5): 72–82, doi: 10.3238/arztebl.2016.0072.
27. Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohns Colitis* 2013; 7(4): 322–337, doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.



28. Chandrasekaran N.C., Weir C., Alfraji S., Grice J., Roberts M.S., Barnard R.T. Effects of magnesium deficiency – more than skin deep. *Exp. Biol. Med.* 2014; 239(10): 1280–1291, doi: 10.1177/1535370214537745.
29. Gröber U., Werner T., Vormann J., Kisters K. Myth or reality – transdermal magnesium? *Nutrients* 2017; 9(8): 813, doi: 10.3390/nu9080813.
30. Magnesium Deficiency & Sudden Death by Cardiac Arrest. In: Sircus M. *Transdermal Magnesium Therapy: A New Modality for the Maintenance of Health*. 2nd ed. iUniverse. Bloomington 2011, p. 29–33.
31. Bara M., Guiet-Bara A., Durlach J. Comparative effects of MgCl₂ and MgSO₄ on the ionic transfer components through the isolated human amniotic membrane. *Magnes. Res.* 1994; 7(1): 11–16.
32. Durlach J., Guiet-Bara A., Pagès N., Bac P., Bara M. Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question. *Magnes. Res.* 2005; 18(3): 187–192.
33. Djurhuus M.S., Gram J., Petersen P.H., Klitgaard N.A., Bollerslev J., Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1995; 55(6): 549–558, doi: 10.1080/00365519509075394.
34. Haddy F.J., Scott J.B. Metabolic factors in peripheral circulatory regulation. *Fed. Proc.* 1975; 34(11): 2006–2011.
35. Gulick D.T., Agarwal M., Josephs J., Reinmiller A., Zimmerman B. Effects of MagPro™ on muscle performance. *J. Strength Cond. Res.* 2012; 26(9): 2478–2483, doi: 10.1519/JSC.0b013e31823f2863.
36. Brilla L.R., Haley T.F. Effect of magnesium supplementation on strength training in humans. *J. Am. Coll. Nutr.* 1992; 11(3): 326–329, doi: 10.1080/07315724.1992.10718233.
37. Santos D.A., Matias C.N., Monteiro C.P., Silva A.M., Rocha P.M., Minderico C.S. et al. Magnesium intake is associated with strength performance in elite basketball, handball and volleyball players. *Magnes. Res.* 2011; 24(4): 215–219, doi: 10.1684/mrh.2011.0290.
38. Engen D.J., McAllister S.J., Whipple M.O., Cha S.S., Dion L.J., Vincent A. et al. Effects of transdermal magnesium chloride on quality of life for patients with fibromyalgia: a feasibility study. *J. Integr. Med.* 2015; 13(5): 306–313, doi: 10.1016/S2095-4964(15)60195-9.
39. Kass L., Rosanoff A., Tanner A., Sullivan K., McAuley W., Plesset M. Effect of transdermal magnesium cream on serum and urinary magnesium levels in humans: A pilot study. *PLoS One* 2017; 12(4): e0174817, doi: 10.1371/journal.pone.0174817.