
SUPLEMENTASI KALSIUM DAN RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA DEWASA: EVIDENCE-BASED CASE REPORT

Yosephine Santoso^{1*}, Krisadelfa Sutanto²

¹⁻²Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Rumah Sakit
Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

^{*})Email Korespondensi: yosephinesantoso@gmail.com

Abstract: Calcium Supplementation and The Risk of Cardiovascular Disease in Adults. Calcium supplementation is widely used for the prevention and treatment of osteoporosis; however, several studies have reported an increased risk of cardiovascular disease associated with its use, while others found no significant association. This Evidence-Based Case Report (EBCR) aimed to evaluate the relationship between calcium supplementation and cardiovascular disease risk in adult patients. A literature search was conducted using PubMed, Scopus, and the Cochrane Library for articles published between 2020 and 2025. Six eligible articles were included, consisting of two observational cohort studies and four systematic reviews/meta-analyses. Critical appraisal was performed using the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine appraisal tools, while certainty of evidence was assessed using the GRADE approach. The highest level of evidence originated from meta-analyses of randomized controlled trials (Level 1a), whereas cohort studies were classified as Level 2b evidence. Most studies were rated as moderate quality due to methodological heterogeneity, cardiovascular outcomes primarily being secondary endpoints, and the possibility of residual confounding and publication bias. Observational studies demonstrated an increased risk of cardiovascular disease among calcium supplement users, particularly myocardial infarction and stroke. Meta-analyses by Yang et al. and Myung et al. reported a 12–20% increased risk of coronary heart disease, especially with supplementation $\geq 1,000$ mg/day. In contrast, meta-analyses by Huo et al. and Sim et al. found no significant association between calcium supplementation and cardiovascular outcomes. Evidence heterogeneity was influenced by differences in study design, follow-up duration, concurrent vitamin D use, and population characteristics, with most participants being older postmenopausal women. Although relative risks appeared elevated, the absolute increase in cardiovascular risk remained low. Current evidence suggests that calcium supplementation $\geq 1,000$ mg/day may be associated with a small increase in cardiovascular disease risk in certain populations; however, the relationship remains inconclusive. The benefits of calcium supplementation for osteoporosis prevention should still be considered, particularly in individuals at high fracture risk. Calcium supplementation should therefore be individualized based on cardiovascular risk profile, age, comorbidities, and adequacy of dietary calcium intake.

Keywords: Calcium Supplementation, Cardiovascular Disease, Coronary Heart Disease, Acute Myocardial Infarction

Abstrak: Suplementasi Kalsium dan Risiko Penyakit Kardiovaskular pada Dewasa. Suplementasi kalsium digunakan untuk pencegahan dan terapi osteoporosis, namun beberapa penelitian menunjukkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular akibat suplementasi ini, sementara studi lain tidak menemukan hubungan bermakna. Evidence-Based Case Report (EBCR) ini bertujuan mengevaluasi hubungan suplementasi kalsium dengan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien dewasa. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan PubMed, Scopus, dan Cochrane Library untuk artikel yang dipublikasikan tahun 2020–2025. Enam artikel yang memenuhi kriteria inklusi terdiri dari dua studi observasional kohort dan

empat SR/MA. Critical appraisal dilakukan menggunakan Oxford Centre for Evidence-Based Medicine *appraisal tools* dan *certainty of evidence* dievaluasi dengan pendekatan GRADE. *Evidence level* tertinggi (Level 1a) berasal dari meta-analisis RCT, sedangkan studi kohort diklasifikasikan sebagai Level 2b. Sebagian besar studi memiliki kualitas sedang karena heterogenitas metodologi, luaran kardiovaskular yang umumnya merupakan hasil sekunder, serta kemungkinan *residual confounding* dan bias publikasi. Studi observasional menunjukkan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada pengguna suplementasi kalsium, terutama infark miokard dan stroke. Meta-analisis Yang dkk. dan Myung dkk. melaporkan peningkatan risiko penyakit jantung koroner sebesar 12–20%, terutama pada suplementasi ≥ 1.000 mg/hari dan monoterapi kalsium. Sebaliknya, meta-analisis Huo dkk. dan Sim dkk. tidak menemukan hubungan signifikan antara suplementasi kalsium dengan infark miokard, stroke, maupun mortalitas kardiovaskular. Heterogenitas evidence dipengaruhi oleh perbedaan desain studi, durasi *follow-up*, penggunaan vitamin D bersamaan, serta karakteristik populasi penelitian yang mayoritas terdiri dari wanita pascamenopause usia lanjut. Peningkatan risiko absolut tetap rendah meskipun risiko relatif meningkat. Bukti saat ini menunjukkan bahwa suplementasi kalsium dosis ≥ 1.000 mg/hari mungkin berhubungan dengan peningkatan kecil risiko penyakit kardiovaskular pada populasi tertentu, tetapi hubungan tersebut belum dapat disimpulkan secara definitif. Manfaat suplementasi untuk pencegahan osteoporosis tetap perlu dipertimbangkan, terutama pada individu berisiko tinggi fraktur. Penggunaan suplementasi kalsium sebaiknya dipersonalisasi berdasarkan risiko kardiovaskular, usia, komorbiditas, dan kecukupan asupan kalsium dari makanan.

Kata Kunci: Suplementasi Kalsium, Penyakit Kardiovaskular, Penyakit Jantung Koroner, Infark Miokard Akut

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian utama di dunia dan Indonesia menempati urutan pertama di Asia Tenggara dengan kematian akibat penyakit ini. Penyakit kardiovaskular sendiri merupakan istilah luas untuk kondisi yang memengaruhi jantung atau pembuluh darah, secara umum meliputi penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular (stroke), dan gagal jantung. (Lopez dkk., 2023) Berdasarkan data tahun 2020 dari Laporan Jaminan Kesehatan Nasional, penyakit ini menghabiskan biaya kesehatan tahunan tertinggi, mencapai sekitar Rp 9,8 triliun. (Muharram dkk., 2024) Banyak faktor yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Studi menemukan bahwa 25% penyakit kardiovaskular memiliki faktor risiko yang tidak diketahui. Kurangnya pengetahuan ini menyiratkan masih banyak aspek penting dari penyakit kardiovaskular yang belum ditemukan dan perlu dipelajari. (Ali dkk., 2010). Kekurangan maupun kelebihan mineral, termasuk suplementasi dosis tinggi, dapat meningkatkan pembentukan plak

aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. (Fruh dkk., 2024)

Kalsium merupakan kation intraseluler penting yang berperan dalam transduksi sinyal, kontraksi otot, sekresi hormon, dan regulasi tulang. (Battafarano dkk., 2022) Pola makan yang kaya akan kalsium dikaitkan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular. (Kong dkk., 2017) Kecukupan kalsium mencegah lonjakan hormon paratiroid dan kalsitriol sehingga menjaga kestabilan kalsium intraseluler, menyebabkan vasodilatasi, dan mengatur tekanan darah sistemik. Kalsium juga mengatur kontraksi otot jantung yang efektif. (Albert dkk., 2025) Sayangnya sebagian besar populasi di dunia memiliki asupan kalsium yang rendah. (Balk dkk., 2017) Suplementasi kalsium digunakan secara luas pada orang dewasa, terutama untuk pencegahan dan terapi osteoporosis, namun beberapa studi menunjukkan suplementasi 500-1.000 mg kalsium berpotensi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. (Li dkk., 2018) Jalur patofisiologis yang pasti masih belum

dipahami sepenuhnya, namun mekanisme diduga akibat peningkatan akut kadar kalsium serum, percepatan kalsifikasi vaskular, dan gangguan homeostasis kalsium yang dapat mengganggu jantung dan pembuluh darah.

Suplementasi kalsium dapat menyebabkan peningkatan sementara kadar kalsium serum secara akut hingga kondisi hiperkalsemia. (Reid dkk., 2025) Kalsium merupakan kofaktor pembekuan darah sehingga peningkatannya dapat meningkatkan koagulabilitas darah. Disfungsi endotel juga terjadi dengan peningkatan deposit kalsium di arteri sehingga mengakibatkan kalsifikasi pembuluh darah yang menyebabkan risiko trombotik semakin tinggi. (Kim dkk., 2018) Mekanisme lain adalah hiperkalsemia kronis mengubah sistem renin-angiotensin-aldosteron yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan meningkatkan tekanan darah. Selain itu, hiperkalsemia meningkatkan kalsium intraseluler yang dapat memicu impuls listrik abnormal dan mengakibatkan aritmia jantung. (Park dkk., 2022) Kalsium dari makanan diserap dengan lambat sehingga tidak menyebabkan lonjakan ini. Hasil studi ini tidak sepenuhnya konsisten, ada juga yang menunjukkan tidak adanya risiko, sehingga kebutuhan suplemen masih diperdebatkan. Selain itu, batas dosis suplementasi kalsium yang berpotensi meningkatkan risiko kardiovaskular masih belum diketahui secara pasti.

Pedoman saat ini menyarankan asupan kalsium harian sekitar 1.000 mg untuk dewasa 19-49 tahun dan 1.200 mg untuk dewasa ≥ 50 tahun (AKG), dengan Tolerable Upper Intake sebesar 2.000-2.500 mg total dari makanan dan suplemen. Rata-rata asupan populasi di Asia <500 mg/hari. (Shlisky dkk., 2022) Studi oleh Hsia dkk., menunjukkan suplementasi kalsium harian sebesar 500 mg selama 7 tahun tidak menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular yang bermakna. (Hsia dkk., 2007) Penelitian ini didukung oleh meta-analisis oleh Chung dkk., yang menunjukkan bahwa asupan kalsium sebesar 2.000-2.500 mg/hari dari

makanan dan suplementasi sekitar 1.000 mg tidak berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskular pada populasi sehat. (Chung dkk., 2016) Meta-analisis yang lebih baru tidak menunjukkan hasil serupa, yang menunjukkan suplementasi kalsium harian sebesar 1.000 mg dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, terutama pada wanita sehat pascamenopause. (Myung dkk., 2021) Mengingat kalsium memiliki banyak manfaat dengan asupan rata-rata yang rendah, suplementasi mungkin tetap diperlukan pada sebagian populasi. Penelaahan lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi hubungan suplementasi kalsium dengan risiko penyakit kardiovaskular. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk menilai secara kritis literatur terkini dan memberikan rekomendasi klinis praktis terkait rekomendasi penggunaan dan dosis suplementasi kalsium pada populasi dewasa untuk kesehatan tanpa meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.

METODE

Merumuskan pertanyaan klinis yang tepat membutuhkan pendekatan terstruktur. Untuk skenario yang disajikan, kami menggunakan kerangka kerja PICO, yaitu Populasi (P), Intervensi (I), Komparator (C), dan Hasil (O), untuk mengembangkan pertanyaan terapeutik. Metode sistematis ini mengarahkan pada pertanyaan klinis berikut: "Apakah suplementasi kalsium harian dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular pada orang dewasa?" P: Orang dewasa ; I: Mengonsumsi suplementasi kalsium harian ; C: Tidak mengonsumsi suplementasi kalsium ; O: Diagnosis penyakit kardiovaskular

Strategi Pencarian

Tinjauan ini disusun mengikuti pedoman PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Pencarian literatur dilakukan pada empat basis data utama (PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Cochrane Library) hingga 10 November 2025. Strategi pencarian

menggabungkan istilah MeSH dan kata kunci pada judul/abstrak untuk tiap komponen PICO sebagaimana dirangkum pada Tabel 1, menggunakan operator Boolean "OR" dan "AND" untuk mengoptimalkan sensitivitas dan spesifisitas. Batasan pencarian meliputi artikel berbahasa Inggris dan Indonesia pada populasi manusia dewasa, sementara laporan kasus, editorial, dan studi hewan dikecualikan. *Grey literature* tidak diikutsertakan, serta *manual reference checking* pada daftar pustaka artikel yang terinklusi guna mengidentifikasi studi tambahan yang relevan. Seluruh hasil pencarian literatur digabungkan, kemudian duplikasi diidentifikasi dan dihapus secara otomatis menggunakan Covidence serta diverifikasi kembali secara manual. Proses seleksi artikel dilakukan oleh dua penelaah independen yang menilai judul dan abstrak diseleksi berdasarkan kesesuaian dengan komponen PICO, pertanyaan klinis, dan kriteria eligibilitas; bila terdapat

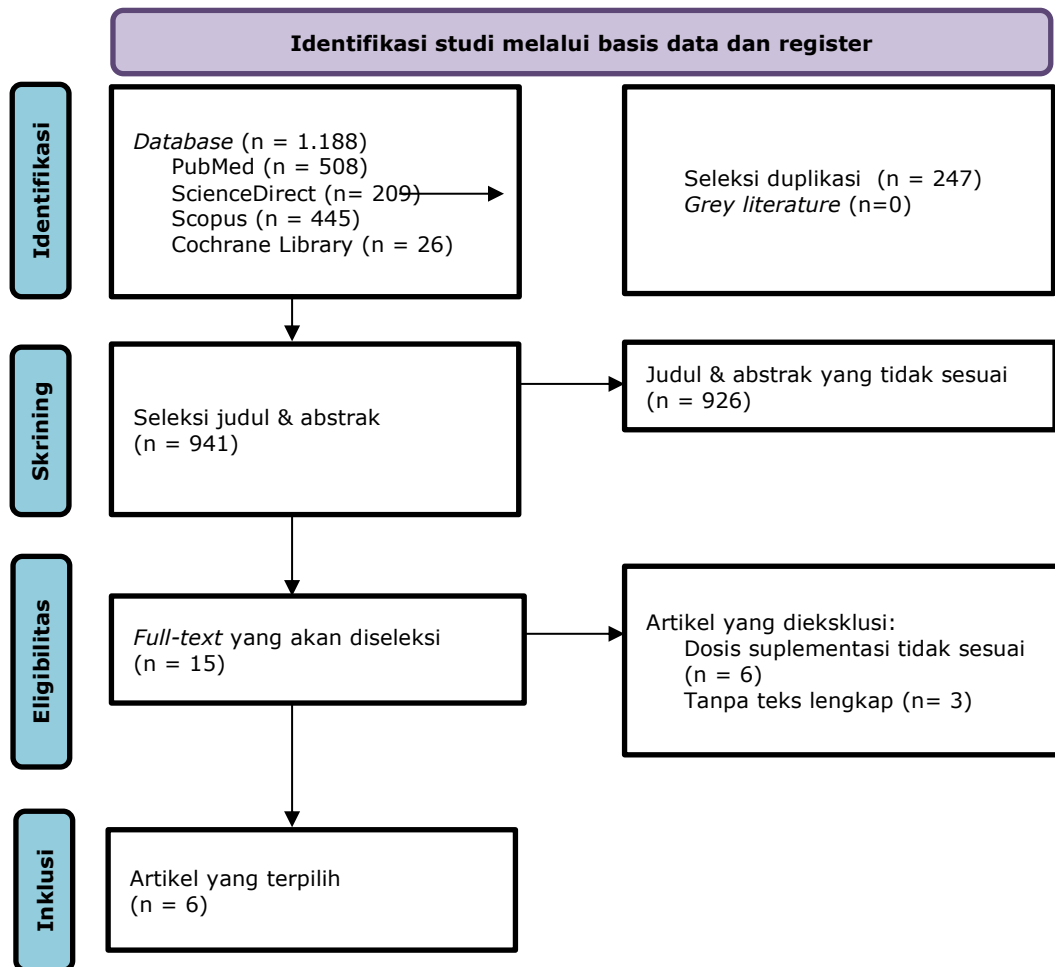
ketidaksepakatan, diselesaikan melalui diskusi hingga tercapai konsensus. Artikel yang lolos seleksi awal ditelaah teks lengkapnya secara kritis, dan perbedaan hasil penilaian antara kedua penelaah kembali diselesaikan melalui konsensus. Proses pencarian, penyaringan duplikasi, seleksi studi, dan inklusi akhir dirangkum dalam diagram alur PRISMA pada Gambar 1.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi, subjek orang dewasa berusia >35 tahun. Studi yang menyelidiki suplementasi kalsium dan risiko penyakit kardiovaskular. Desain penelitian terbatas pada tinjauan sistematis, meta-analisis, dan studi observasional analisis. Publikasi yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir (2020-2025). Kriteria Eksklusi artikel tanpa versi teks lengkap yang dapat diakses, suplementasi dengan dosis <500 mg/hari, publikasi dalam bahasa selain Inggris dan Indonesia.

Tabel 1. Strategi dan Hasil Pencarian Artikel

Database	Search strategy	Hits
PubMed	(calcium supplementation OR calcium supplement OR calcium intake OR calcium therapy OR dietary calcium) AND (cardiovascular disease OR CVD OR heart disease OR cardiac disease OR coronary disease OR myocardial infarction OR MI OR heart attack OR atherosclerosis OR coronary artery disease OR CAD OR ischemic heart disease OR cardiovascular events OR cardiovascular risk) AND (adult OR adults OR elderly)	508
ScienceDirect	("calcium supplementation") AND ("cardiovascular disease") OR ("calcium supplement") AND ("heart disease" OR "calcium intake") AND ("myocardial infarction" OR "calcium therapy") AND ("coronary disease")	209
Scopus	("calcium supplementation" OR "calcium supplement" OR "calcium intake" OR "calcium therapy") AND ("cardiovascular disease" OR "CVD" OR "heart disease" OR "coronary disease" OR "myocardial infarction" OR "stroke" OR "atherosclerosis" OR "coronary artery disease")	445
Cochrane Library	("calcium supplementation" OR "calcium supplement" OR "calcium intake" OR "calcium therapy") AND ("cardiovascular disease" OR "CVD" OR "heart disease" OR "coronary disease" OR "myocardial infarction" OR "stroke" OR "atherosclerosis" OR "coronary artery disease")	26
		1188



Gambar 1. Alur Pencarian Literatur

Metode Telaah Kritis

Metode telaah kritis dilakukan pada seluruh artikel yang terpilih dengan menilai *validity, importance, applicability* (VIA), serta risiko bias menggunakan Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) *critical appraisal tools* sesuai dengan desain masing-masing studi. Penilaian risiko bias mempertimbangkan metode randomisasi, *blinding, follow-up*, penilaian luaran, kemungkinan *confounding*, serta potensi bias publikasi dan bias observasional. Enam artikel yang memenuhi kriteria PICO terdiri atas dua studi observasional kohort dan empat tinjauan sistematis/meta-analisis dengan level of evidence berdasarkan

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Selain itu, certainty of evidence dievaluasi menggunakan pendekatan GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), yang menilai kualitas bukti berdasarkan risiko bias, inkonsistensi hasil, *indirectness, imprecision*, dan bias publikasi. Sebagian besar bukti ilmiah dinilai memiliki tingkat kepastian moderat karena adanya heterogenitas metodologi antar studi, luaran kardiovaskular yang umumnya merupakan hasil sekunder, serta kemungkinan *residual confounding* pada studi observasional. Hasil telaah kritis ini disajikan pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 2. Karakteristik Studi

Studi	Desain Studi	Karakteristik Populasi	Durasi Follow-up	Dosis Intervensi Kalsium	Dosis Vitamin D	Faktor Perancu Asupan Nutrisi	Luaran Kardiovaskular	Kesimpulan Studi
Huo dkk., 2023	Meta-analisis placebo-controlled RCT	Dewasa tengah & lansia; banyak wanita pascamenopause; total 11 trial (n=55.438)	Mayoritas 3-7 tahun	Rata-rata kalsium elemental ±1000 mg/hari	Kombinasi vitamin D pada beberapa trial; dosis bervariasi	Baseline dietary calcium dan status vitamin D tidak seragam antar trial; intake makanan tidak sepenuhnya dikontrol	IM, PJK, stroke, mortalitas	Tidak ditemukan peningkatan signifikan risiko PJK, stroke, maupun mortalitas baik pada kalsium tunggal maupun kalsium + vitamin D
Myung dkk., 2021	Meta-analisis double-blind placebo-controlled RCT	Dewasa sehat terutama wanita pascamenopause; 13 RCT	Mayoritas 4-7 tahun	Minimal 500 mg/hari; mayoritas ±1000 mg/hari	Sebagian trial menggunakan kombinasi vitamin D	Dietary calcium intake dasar dan pola makan antar populasi tidak homogen	PJK, stroke	Suplementasi kalsium meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular ±15% dan PJK ±16%, terutama pada wanita pascamenopause sehat
Park dkk., 2022	Kohort retrospektif (NHIS Korea)	Pasien Korea usia ≥45 tahun yang mendapat suplementasi kalsium; populasi dengan asupan kalsium rendah	Hingga 8 tahun (2010-2018)	Preskripsi suplemen kalsium; dosis spesifik tidak konsisten tersedia	Tidak dijelaskan konsisten	Confounding tinggi; tidak tersedia data detail dietary calcium, adherence, dairy intake, maupun suplemen lain	IM, stroke, mortalitas	Suplementasi kalsium meningkatkan risiko MI, stroke, dan mortalitas
Qiu dkk., 2024	Kohort prospektif UK Biobank	434.374 dewasa; termasuk 21.676 pasien diabetes	Median 8.1 tahun (insidensi) dan 11.2 tahun (mortalitas)	Kebiasaan suplementasi kalsium; dosis tidak dirinci	Tidak menjadi fokus utama	Dietary calcium dan serum calcium dianalisis terpisah; residual confounding tetap mungkin	Stroke, mortalitas	Risiko stroke dan mortalitas meningkat signifikan pada pasien diabetes, tetapi tidak pada non-diabetes
Sim dkk., 2023	SR & MA RCT	Lansia dan populasi osteoporosis; 12 RCT	Variatif; subgroup follow-up dianalisis	Monoterapi kalsium dan kombinasi; dosis bervariasi antar RCT	Ada subgroup kalsium + vitamin D; dosis berbeda antar trial	Tidak semua studi mengontrol dietary calcium intake dan healthy lifestyle factors	IM, stroke, gagal jantung, mortalitas	Tidak ada asosiasi signifikan antara suplementasi kalsium dengan luaran kardiovaskular maupun mortalitas
Yang dkk., 2020	Meta-analisis studi kohort + RCT	26 studi kohort dan 16 RCT; dewasa dan lansia dari berbagai negara	Variatif antar kohort dan RCT	RCT menggunakan >800 mg/hari; kalsium makanan 200-1500 mg/hari	Sebagian trial menggunakan vitamin D; serum 25(OH)D dianalisis	Sangat heterogen; dairy intake, sodium, magnesium, pola makan, dan lifestyle berbeda antar studi	PJK, IM, stroke	Kalsium makanan tidak meningkatkan risiko stroke, tetapi suplementasi kalsium terutama monoterapi meningkatkan risiko PJK dan IM

Tabel 3. Kriteria Validitas

	PICO	Strategi Pencarian	Seleksi Studi	Asesmen Kualitas	Analisis Statistik	Kesamaan Hasil	Asesmen Risiko Bias	Aplikabilitas	Validitas Keseluruhan	Certainty of Evidence*	Level of evidence**
Sim dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Tinggi	1a
Huo dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Tinggi	1a
Myung dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Tinggi	1a
Yang dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Rendah	1a
Park dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Rendah	2b
Qiu dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Rendah	2b

* Certainty of Evidence berdasarkan GRADE

** Level of Evidence berdasarkan Oxford Center of Evidence Based Medicine
 + ditemukan dalam artikel; - tidak dilakukan/tidak disebutkan

Tabel 4. Certainty of Evidence Berdasarkan Pendekatan GRADE

Luaran	Desain Studi	Jumlah Studi	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Certainty of Evidence (GRADE)
Penyakit Jantung Koroner (PJK)	Meta-analisis RCT + kohort	4 studi utama	Moderat	Serius (hasil kontradiktif antar meta-analisis)	Tidak serius	Tidak serius	Mungkin ada	Moderat ⊕⊕⊕○
Infark Miokard (IM)	Meta-analisis RCT + kohort	5 studi	Moderat	Serius	Tidak serius	Tidak serius	Mungkin ada	Moderat ⊕⊕⊕○
Stroke	Meta-analisis RCT + kohort	5 studi	Moderat	Serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak jelas	Moderat ⊕⊕⊕○
Mortalitas	Kohort prospektif + meta-analisis	4 studi	Moderat-tinggi	Serius	Tidak serius	Serius	Mungkin ada	Rendah ⊕⊕○○
Keseluruhan Risiko Penyakit Kardiovaskular	Meta-analisis RCT dan kohort	6 studi	Moderat	Sangat serius (heterogenitas desain, populasi, dosis, outcome)	Tidak serius	Tidak serius	Mungkin ada	Moderat ⊕⊕⊕○

HASIL

Penelusuran literatur awal pada empat basis data elektronik (PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Cochrane Library) mengidentifikasi 1.188 artikel. Setelah proses seleksi duplikasi, skrining judul dan abstrak, serta penilaian artikel lengkap berdasarkan kriteria eligibilitas, enam artikel memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam tinjauan ini. Proses seleksi literatur dirangkum pada Gambar

1. Berdasarkan klasifikasi Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), empat artikel berupa tinjauan sistematis/meta-analisis dikategorikan sebagai *level of evidence* 1a, sedangkan dua studi kohort observasional termasuk level 2b. Luaran kardiovaskular yang dianalisis meliputi infark miokard (IM), penyakit jantung koroner (PJK), stroke, gagal jantung, mortalitas kardiovaskular, dan mortalitas.

Secara umum, hasil studi menunjukkan heterogenitas yang cukup besar terkait hubungan suplementasi kalsium dengan risiko penyakit kardiovaskular. Perbedaan hasil dipengaruhi oleh variasi desain studi, karakteristik populasi, dosis suplementasi kalsium, penggunaan vitamin D bersamaan, durasi follow-up, serta kualitas metodologi masing-masing penelitian. Meta-analisis RCT dengan kualitas evidence tertinggi cenderung menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko kardiovaskular mayor yang bermakna, sedangkan beberapa meta-analisis lain dan studi observasional menunjukkan peningkatan kecil risiko tertentu, terutama pada penyakit jantung koroner dan infark miokard.

Pada luaran penyakit jantung koroner, beberapa meta-analisis menunjukkan adanya peningkatan risiko relatif kecil pada pengguna suplementasi kalsium. Meta-analisis oleh Myung dkk. melaporkan bahwa suplementasi kalsium meningkatkan risiko penyakit jantung koroner sebesar 16% (RR 1,16; 95% CI 1,05–1,28), terutama pada wanita pascamenopause sehat dengan dosis suplementasi sekitar 1000 mg/hari. Meta-analisis Yang dkk. juga menunjukkan peningkatan risiko PJK sebesar 8%, terutama pada penggunaan monoterapi kalsium tanpa vitamin D.

Sebaliknya, meta-analisis dengan *evidence level* tertinggi oleh Huo dkk. tidak menemukan hubungan signifikan antara suplementasi kalsium dan kejadian PJK. Pada studi tersebut, suplementasi kalsium baik sebagai monoterapi maupun kombinasi vitamin D tidak meningkatkan risiko penyakit jantung koroner secara bermakna. Perbedaan hasil antar meta-analisis kemungkinan dipengaruhi oleh variasi kriteria inklusi, karakteristik populasi, penggunaan vitamin D, serta perbedaan metode penilaian luaran kardiovaskular. Luarannya infark miokard merupakan luaran yang lebih sering ditemukan menunjukkan peningkatan risiko pada beberapa studi. Meta-analisis Yang dkk. melaporkan peningkatan risiko IM sebesar 14% secara keseluruhan dan

mencapai 21% pada penggunaan suplementasi kalsium tanpa vitamin D. Myung dkk. juga menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular terutama pada suplementasi sekitar 1000 mg/hari.

Namun demikian, meta-analisis Huo dkk. menunjukkan hasil yang berbeda. Risiko relatif IM pada suplementasi kalsium tunggal sebesar 1,15 (95% CI 0,88–1,51), sedangkan pada kombinasi kalsium dan vitamin D sebesar 1,09 (95% CI 0,95–1,25), sehingga tidak mencapai signifikansi statistik. Sim dkk. juga tidak menemukan hubungan bermakna antara suplementasi kalsium dan kejadian infark miokard.

Secara keseluruhan, peningkatan risiko IM tampaknya lebih sering ditemukan pada suplementasi kalsium monoterapi dosis tinggi, terutama sekitar ≥ 1000 mg/hari, dibandingkan suplementasi yang dikombinasikan dengan vitamin D.

Hasil terkait stroke relatif lebih konsisten dibanding luaran koroner. Sebagian besar RCT dan meta-analisis tidak menunjukkan peningkatan risiko stroke yang bermakna akibat suplementasi kalsium. Huo dkk. melaporkan RR stroke sebesar 1,15 (95% CI 0,90–1,46) pada suplementasi kalsium tunggal dan 1,02 (95% CI 0,89–1,17) pada kombinasi kalsium-vitamin D. Sim dkk. juga tidak menemukan peningkatan signifikan risiko stroke pada analisis *pooled* RCT.

Sebaliknya, studi observasional oleh Park dkk. pada populasi Korea menunjukkan peningkatan risiko stroke sebesar 12% pada pengguna suplementasi kalsium. Perbedaan hasil ini kemungkinan dipengaruhi oleh residual confounding dan karakteristik populasi observasional yang memiliki risiko dasar penyakit kardiovaskular lebih tinggi dibanding peserta RCT.

Luaran mortalitas menunjukkan hasil yang heterogen antar studi. Sebagian besar meta-analisis RCT tidak menemukan peningkatan signifikan mortalitas akibat suplementasi kalsium. Sim dkk. dan Huo dkk. melaporkan bahwa suplementasi kalsium tidak

berhubungan dengan peningkatan mortalitas secara bermakna.

Sebaliknya, studi observasional menunjukkan adanya peningkatan mortalitas pada kelompok tertentu. Park dkk. melaporkan peningkatan risiko mortalitas sebesar 40% pada pengguna suplementasi kalsium di populasi Korea. Qiu dkk. juga menemukan bahwa suplementasi kalsium meningkatkan risiko mortalitas pada pasien diabetes, tetapi tidak pada individu tanpa diabetes. Pada pasien diabetes, risiko penyakit kardiovaskular meningkat 34%, mortalitas meningkat 44-67%. Temuan ini menunjukkan kemungkinan adanya *effect modification* oleh kondisi metabolik tertentu seperti diabetes melitus dan gangguan homeostasis kalsium. Heterogenitas antar studi merupakan temuan utama dalam tinjauan ini. Perbedaan desain penelitian, dosis suplementasi kalsium, penggunaan vitamin D, durasi follow-up, definisi outcome, serta karakteristik populasi menyebabkan hasil antar penelitian menjadi kontradiktif. Studi observasional cenderung menunjukkan peningkatan risiko yang lebih besar dibanding RCT. Namun, studi observasional memiliki risiko *residual confounding* dan kausalitas terbalik yang lebih tinggi. Individu yang menerima suplementasi kalsium umumnya berusia lebih tua, memiliki osteoporosis, atau komorbiditas lebih banyak sehingga secara intrinsik memiliki risiko dasar penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi.

Sebaliknya, meta-analisis RCT memiliki validitas internal yang lebih baik karena menggunakan randomisasi dan *placebo-control*. Namun, sebagian besar RCT tidak menjadikan luaran kardiovaskular sebagai hasil utama sehingga terdapat kemungkinan *underreporting* dan misklasifikasi luaran.

Walaupun beberapa studi menunjukkan peningkatan risiko relatif sekitar 8-20%, magnitudo peningkatan risiko relatif kecil. Berdasarkan estimasi Huo dkk., *excess absolute risk* untuk penyakit jantung koroner atau stroke diperkirakan kurang dari 0,5% per tahun. Oleh karena itu, interpretasi hasil

harus mempertimbangkan risiko absolut dan profil risiko dasar masing-masing pasien. Dosis suplementasi tampaknya berperan penting terhadap munculnya risiko kardiovaskular. Sebagian besar studi yang menunjukkan peningkatan risiko menggunakan dosis sekitar ≥ 1000 mg/hari, terutama pada monoterapi kalsium tanpa vitamin D. Sebaliknya, asupan kalsium dari makanan tidak menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular yang bermakna. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa lonjakan akut kadar kalsium serum akibat suplementasi oral dosis tinggi dapat memicu kalsifikasi vaskular, disfungsi endotel, dan trombosis, sedangkan absorpsi kalsium dari makanan berlangsung lebih gradual dan fisiologis.

Secara keseluruhan, bukti ilmiah saat ini masih menunjukkan kontroversi terkait keamanan kardiovaskular dari suplementasi kalsium. Bukti ilmiah dengan kualitas tertinggi dari meta-analisis RCT cenderung menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko mayor yang bermakna, sedangkan studi observasional dan beberapa meta-analisis lain menunjukkan adanya peningkatan kecil risiko penyakit jantung koroner, infark miokard, dan mortalitas, terutama pada wanita pascamenopause, pasien diabetes, serta penggunaan dosis sekitar ≥ 1000 mg/hari tanpa vitamin D.

PEMBAHASAN

Hubungan suplementasi kalsium dan risiko penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa studi saat ini masih bersifat heterogen dan belum sepenuhnya konklusif. Studi observasional besar seperti Park dkk. menunjukkan adanya peningkatan risiko infark miokard, stroke, dan mortalitas pada pengguna suplementasi kalsium. Interpretasi hasil tersebut harus dilakukan secara kritis karena kemungkinan *reverse causation* dan *confounding* cukup besar. Individu yang mengonsumsi suplementasi kalsium umumnya lebih tua, memiliki osteoporosis, lebih banyak komorbiditas, dan risiko dasar penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi dibanding populasi umum. Dengan demikian, peningkatan

kejadian kardiovaskular pada kelompok suplementasi mungkin tidak sepenuhnya disebabkan oleh kalsium itu sendiri, melainkan mencerminkan karakteristik populasi yang memang lebih rentan terhadap penyakit kardiovaskular.

Meta-analisis Yang dkk. dan Myung dkk. menunjukkan bahwa suplementasi kalsium meningkatkan risiko PJK dan IM, terutama pada dosis sekitar ≥ 1.000 mg/hari dan penggunaan monoterapi kalsium. Akan tetapi, peningkatan risiko tersebut relatif kecil secara absolut, dengan *number needed to harm* (NNH) berkisar antara 219–625. Sebaliknya, meta-analisis Huo dkk. dan Sim dkk. tidak menemukan peningkatan risiko signifikan terhadap IM, stroke, maupun mortalitas. Perbedaan hasil ini kemungkinan dipengaruhi oleh heterogenitas metodologi antar studi, termasuk variasi durasi *follow-up*, definisi luaran, penggunaan vitamin D bersamaan, serta perbedaan karakteristik populasi. Sebagian meta-analisis juga memasukkan studi dengan luaran kardiovaskular sebagai hasil sekunder sehingga kualitas *ascertainment outcome* menjadi kurang optimal.

Interpretasi bukti ilmiah harus mempertimbangkan konteks klinis pasien yang tetap membutuhkan suplementasi kalsium. Walaupun terdapat kekhawatiran mengenai risiko kardiovaskular, suplementasi kalsium masih memiliki manfaat penting dalam pencegahan osteoporosis dan fraktur, terutama pada populasi risiko tinggi seperti wanita pascamenopause, lansia dengan asupan kalsium rendah, pasien osteoporosis, serta individu dengan risiko fraktur tinggi. Sebagian besar pedoman osteoporosis tetap merekomendasikan pemenuhan kebutuhan kalsium harian, terutama bila asupan diet tidak adekuat. Oleh karena itu, keputusan menghentikan suplementasi tidak dapat dilakukan secara universal dan harus mempertimbangkan keseimbangan *benefit versus risk* pada masing-masing individu.

Dalam konteks *benefit versus risk*, risiko kardiovaskular akibat

suplementasi kalsium tampaknya relatif kecil dibanding manfaat pencegahan fraktur pada kelompok risiko tinggi osteoporosis. Sebagian besar studi menunjukkan peningkatan risiko relatif sekitar 12–20%, tetapi peningkatan risiko absolut tetap rendah. Sebaliknya, manfaat suplementasi terhadap densitas tulang dan pencegahan fraktur pada populasi tertentu telah didokumentasikan dengan baik. Dengan demikian, pada pasien dengan risiko osteoporosis tinggi dan risiko kardiovaskular rendah, manfaat suplementasi kemungkinan masih lebih besar dibanding potensi risikonya. Sebaliknya, pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang sudah terdiagnosis, diabetes melitus, atau faktor risiko kardiovaskular multipel, kehati-hatian lebih diperlukan karena beberapa studi menunjukkan bahwa kelompok tersebut mungkin lebih rentan terhadap efek merugikan suplementasi kalsium.

Aspek gender juga penting dalam interpretasi bukti. Mayoritas studi dan meta-analisis melibatkan wanita pascamenopause dengan usia lanjut, termasuk meta-analisis Myung dkk. yang terdiri dari sekitar 92% wanita pascamenopause. Hal ini membatasi generalisasi hasil terhadap laki-laki usia lebih muda. Namun demikian, karena laki-laki secara umum memiliki risiko penyakit kardiovaskular lebih tinggi dibanding wanita pada usia yang sama, kemungkinan risiko pada pria tidak dapat diabaikan. Selain itu, perbedaan hormonal, metabolisme kalsium, dan latar risiko kardiovaskular antara pria dan wanita dapat memengaruhi hubungan antara suplementasi kalsium dan kejadian kardiovaskular. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut yang secara khusus mengevaluasi populasi pria dan kelompok usia yang lebih muda.

Studi Qiu dkk. semakin menegaskan adanya heterogenitas efek berdasarkan karakteristik pasien. Mereka menunjukkan bahwa suplementasi kalsium meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan mortalitas hanya pada pasien diabetes,

tetapi tidak pada populasi tanpa diabetes. Hal ini menunjukkan bahwa efek suplementasi kemungkinan dimodifikasi oleh kondisi metabolik tertentu. Dengan kata lain, suplementasi kalsium mungkin relatif aman pada sebagian individu tetapi berpotensi merugikan pada kelompok dengan gangguan metabolik atau risiko kardiovaskular tinggi.

Perbedaan antara kalsium makanan dan suplemen kalsium juga merupakan poin penting yang sering terabaikan. Yang dkk. dan Lee dkk. menunjukkan bahwa asupan kalsium dari makanan tidak meningkatkan risiko kardiovaskular, bahkan dapat bersifat protektif pada beberapa populasi. Hal ini mendukung hipotesis bahwa lonjakan akut kadar kalsium serum akibat suplementasi oral dosis tinggi mungkin berbeda secara fisiologis dibanding absorpsi bertahap dari makanan. Oleh karena itu, optimasi kalsium dari makanan sebaiknya diprioritaskan sebelum mempertimbangkan suplementasi.

Beberapa keterbatasan studi juga perlu diperhatikan. Pertama, terdapat kemungkinan bias publikasi karena studi yang menunjukkan hubungan positif lebih mungkin dipublikasikan dibanding hasil negatif. Kedua, heterogenitas antar studi cukup tinggi, baik dalam desain penelitian, dosis suplementasi, durasi *follow-up*, maupun definisi luaran kardiovaskular. Ketiga, sebagian besar studi observasional rentan terhadap bias observasional, *residual confounding*, dan *reverse causation*. Keempat, detail formulasi suplementasi, seperti *calcium carbonate* versus *calcium citrate*, sering tidak dijelaskan secara rinci, padahal hal tersebut dapat memengaruhi absorpsi dan efek fisiologis. Kelima, penggunaan vitamin D secara bersamaan pada banyak studi menyulitkan interpretasi efek spesifik kalsium saja.

Secara keseluruhan, evidence saat ini menunjukkan bahwa suplementasi kalsium, terutama pada dosis ≥ 1.000 mg/hari, mungkin berhubungan dengan peningkatan kecil risiko penyakit kardiovaskular pada populasi tertentu, tetapi hubungan

tersebut belum konklusif dan dipengaruhi banyak faktor klinis. Oleh karena itu, keputusan penggunaan suplementasi kalsium harus bersifat individual, mempertimbangkan risiko osteoporosis, risiko kardiovaskular, usia, jenis kelamin, komorbiditas, serta kecukupan asupan kalsium dari makanan. Pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi, peningkatan asupan kalsium dari makanan tampaknya lebih aman dibandingkan suplementasi kalsium dosis tinggi jangka panjang.

KESIMPULAN

Bukti ilmiah saat ini masih menunjukkan hasil yang inkonsisten mengenai hubungan suplementasi kalsium dengan risiko penyakit kardiovaskular. Pemberian suplementasi kalsium dosis tinggi dan jangka panjang perlu dilakukan secara hati-hati, terutama pada populasi dengan faktor risiko kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. [Updated 2023 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan.
- Fruh V, Babalola T, Sears C, et al. Dietary Minerals and Incident Cardiovascular Outcomes among Never-Smokers in a Danish Case-Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(7):932. Published 2024 Jul 17. doi:10.3390/ijerph21070932
- Muharram FR, Multazam CECZ, Mustofa A, Socha W, Andrianto null, Martini S, et al. Correction: The 30 Years of Shifting in The Indonesian Cardiovascular Burden-Analysis of The Global Burden of Disease Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2024 Sept;14(3):1369.
- Ali RA, Asadollah M, Hossien RA. The Role of Unknown Risk Factors in Myocardial Infarction. *Cardiol Res*. 2010 Dec;1(1):15-9.
- Battafarano G, Chiellini G and Saponaro F (2022) Editorial: Calcium Metabolism: Hormonal Crosstalk,

- Pathophysiology and Disease. *Front. Med.* 9:899416. doi: 10.3389/fmed.2022.899416
- Albert AP, Greenberg HZE. Role of the calcium-sensing receptor in regulating vascular function. *J Cell Commun Signal.* 2025;19(1):e70004. Published 2025 Feb 5. doi:10.1002/ccs3.70004
- Kong SH, Kim JH, Hong AR, Cho NH, Shin CS. Dietary calcium intake and risk of cardiovascular disease, stroke, and fracture in a population with low calcium intake. *Am J Clin Nutr.* 2017 July 1;106(1):27–34.
- Balk EM, Adam GP, Langberg VN, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3315-3324. doi:10.1007/s00198-017-4230-x
- Li K, Wang XF, Li DY, et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2443-2452. Published 2018 Nov 28. doi:10.2147/CIA.S157523
- Reid IR. Calcium Supplementation-Efficacy and Safety. *Curr Osteoporos Rep.* 2025;23(1):8. Published 2025 Feb 12. doi:10.1007/s11914-025-00904-7
- Kim HJ, Kim MR, Park JK, Lee YJ, Park B. Higher Serum Calcium Levels Are Associated with Preclinical Peripheral Arterial Disease among the Apparently Healthy Individuals. *Korean J Fam Med.* 2018;39(5):279-283. doi:10.4082/kjfm.17.0035
- Park JM, Lee B, Kim YS, Hong KW, Park YC, Shin DH, et al. Calcium Supplementation, Risk of Cardiovascular Diseases, and Mortality: A Real-World Study of the Korean National Health Insurance Service Data. *Nutrients.* 2022 June 18;14(12):2538.
- Yang C, Shi X, Xia H, Yang X, Liu H, Pan D, et al. The Evidence and Controversy Between Dietary Calcium Intake and Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(4):352–70.
- Sim MG, Teo YN, Teo YH, Syn NL, Li TYW, Yeo LLL, et al. Association Between Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2023 Oct;32(10):1230–9.
- Shlisky J, Mandlik R, Askari S, Abrams S, Belizan JM, Bourassa MW, et al. Calcium deficiency worldwide: prevalence of inadequate intakes and associated health outcomes. *Ann N Y Acad Sci.* 2022;1512(1):10–28.
- Myung SK, Kim HB, Lee YJ, Choi YJ, Oh SW. Calcium Supplements and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients.* 2021 Jan 26;13(2):368.
- Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):846–54.
- Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Dec 20;165(12):856–66.
- Huo X, Clarke R, Halsey J, et al. Calcium Supplements and Risk of CVD: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Dev Nutr.* 2023;7(3):100046. Published 2023 Feb 15. doi:10.1016/j.cdnut.2023.100046.
- Lee JK, Tran TMC, Choi E, Baek J, Kim HR, Kim H, et al. Association between Daily Dietary Calcium Intake and the Risk of Cardiovascular Disease (CVD) in Postmenopausal Korean Women. *Nutrients.* 2024 Apr 3;16(7):1043.
- Qiu Z, Lu Q, Wan Z, Geng T, Li R, Zhu K, et al. Associations of Habitual Calcium Supplementation With Risk of Cardiovascular Disease and

Mortality in Individuals With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Feb 1;47(2):199–207.