



Brug af Apple Watch til at estimere kredsløbskondition med Maks. VO_2

Maj 2021

Indhold

Oversigt	3
Introduktion	3
Definition	3
Måling og estimering	3
Værktøj	3
Genetik	4
Interventioner	4
Kredsløbskondition på Apple Watch	4
Beskrivelse af måling	4
Udvikling	7
Studiedesign	7
Statiske metoder	7
Resultater	8
Diskussion	10
Konklusioner	12
Kildehenvisninger	12

Oversigt

Med watchOS 7, Apple Watch Series 3 og senere skal der bruges en opdateret algoritme til at estimere brugerens kredsløbskondition, der er målt med Maks. VO_2 , som er den maksimale mængde ilt, som en person kan optage fra en vejtrækning. Denne opdatering udvider maks. VO_2 -estimerer til lavere niveauer, mens den samtidig udvider tilgængeligheden af målingen. Ydermere kan brugere med watchOS 7.2 se, hvordan deres kredsløbskonditionsniveau klassificeres på baggrund af deres aldersgruppe og køn i appen Sundhed på iPhone, og de kan få notifikationer, hvis niveauet falder til lavt. Formålet med dette dokument er at give en mere detaljeret forståelse af mulighederne i disse funktioner, herunder hvordan de er blevet testet og valideret.

Introduktion

Definition

Maks. VO_2 er den maksimale mængde ilt, som en person kan optage fra en vejtrækning og forbruge gennem cellulær metabolisme. Maks. VO_2 er som sådan en god overordnet indikator for kardiorespiratorisk kondition (CRF), da det inkorporerer flere organsystemer og påvirkes af flere faktorer på forskellige punkter lige fra respiration til iltoptagelse ved slutorganet.¹ Værdier for maks. VO_2 er typisk normaliseret for kropsmasse og måles som milliliter ilt pr. kilo kropsmasse i ét minut (ml/kg/min.). De falder normalt med alderen og er på populationsniveau forskellige på tværs af biologisk køn.²

Måling og estimering

Maks. VO_2 måles med en kardiopulmonal træningstest (CPET) – en procedure, hvor en person skal køre cykel indendørs eller løbe på løbebånd ved stigende intensitetsniveauer iført en maske, der muliggør direkte måling af ilt ved inhalering og udånding.³ I de fleste tilfælde udlignes mængden af ilt, der optages af individer under test, på trods af den øgede indsats, og udligningen eller VO_2 -peaket antages at være og henvises til som maks. VO_2 på trods af manglende sikkerhed for, at det reelle maksimum er nået.⁴

I praksis estimeres maks. VO_2 eller CRF oftere ud fra målinger, der er taget under submaksimal anstrengelse, da disse tests er billigere og mindre tidskrævende end maksimal CPET, er mindre anstrengende og mere komfortable for personen, og resultaterne af submaksimal anstrengelse er tilstrækkelige til at udlede maks. VO_2 .⁵

Værktøj

CRF, som målt af Maks. VO_2 eller den nært beslægtede metaboliske ækvivalent (MET) – med 1 MET = ~3,5 ml/kg/min – har gentagne gange de seneste 30 år vist sig at være prædiktør for årsagsdødelighed og hjerte-kar-dødelighed og kardiovaskulære hændelser hos mænd og kvinder.^{6,7,8} I nogle studier var CRF uafhængig af og mere prædiktiv end velkendte risikofaktorer for hjerte-kar-dødelighed og årsagsdødelighed såsom forhøjet blodtryk, fedme og hyperkolesterolemie.^{9,10,11}

På grund af dette prognostiske værktøj har medlemmer af det medicinske og videnskabelige samfund talt for at inkludere CRF-målinger som hjælp i den rutinemæssige medicinske praksis¹², og de har endda været på tale som erstatning for traditionelle risikomodeller såsom Framingham.¹³ Det forudsigende værktøj anvendes også uden for den almindelige befolkning til sygdomsspecifikke kohorter, f.eks. personer med hjertesvigt,¹⁴ og i klinisk beslutningstagning omkring specifikke hændelser, som perioperativ behandling^{15,16} og henvisning til hjerterehabilitering.¹⁷ Som reaktion på disse og andre demonstrationer af værktøjet har den amerikanske hjerteforening (AHA) i 2016 talt for, at CRF-vurderingen bør indgå på mere rutinemæssig basis som indikator for sundhed som et vitalt tegn.⁵

Genetik

Genetik korrelerer stærkt med en persons maks. VO_2 og ændringerne i maks. VO_2 som følge af træning. Grundlæggende menes genetiske faktorer at bestemme ca. 50-70 % af de maks. VO_2 -forskelle, der observeres mellem personer^{18,19} og ca. 20-60 % af maks. VO_2 -forbedringerne ved belastning.^{5,20}

Interventioner

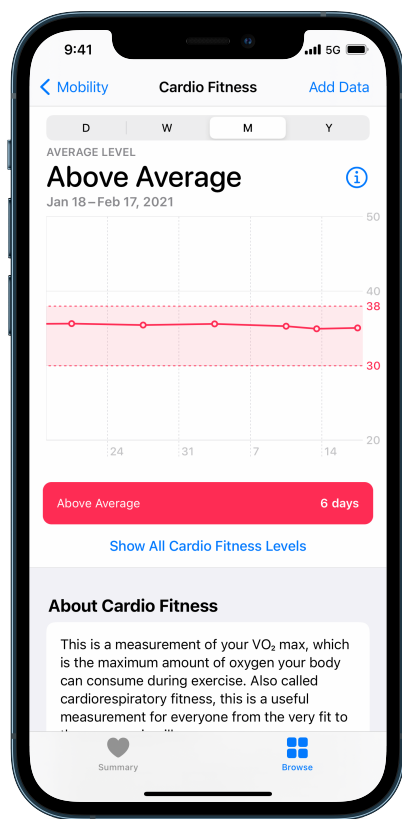
Forbedring og opretholdelse af maks. VO_2 over tid er kraftigt associeret med nedsat dødelighed. I en undersøgelse af over 500 mænd, der blev fulgt i 11 år, fandt Laukkanen et al., at for hver 1 ml/kg/min-stigning i maks. VO_2 faldt risikoen for dødsfald med 9 %.²¹ På undersøgelsesniveau giver intervaltræning med høj intensitet de største forbedringer i maks. VO_2 .^{22,23,24} I løbet af programmer på 6 til 12 uger var forbedringerne i maks. VO_2 generelt i størrelsesordenen ca. 5-10 % (i ml/kg/min.). Det er vigtigt at bemærke, at fald i maks. VO_2 ved nedsat aktivitet eller inaktivitet er rapporteret at have tilsvarende eller større betydning (nedgang op til 27 %) over langt kortere tidsperioder (2-3 uger).^{25,26} At øge den fysiske aktivitet i mangel på forbedringer af maks. VO_2 lader ikke til at give samme overlevelsesfordel for de personer, hvis maks. VO_2 øges sammenlignet med de personer, hvis maks. VO_2 ikke øges.²⁷

Kredsløbskondition på Apple Watch

Dette dokument beskriver udvikling og validering af kredsløbskonditionsmålingen, et estimat af maks. VO_2 ved hjælp af Apple Watch. Dokumentets målgruppe er forskere, sundhedsudbydere og udviklere, der er interesseret i at bruge dette estimat i deres arbejde, og kunder, der gerne vil vide mere om maks. VO_2 , og hvordan det måles og valideres ved hjælp af Apple Watch. Yderligere oplysninger om indstilling og visning af maks. VO_2 -estimer for Apple Watch findes på support.apple.com/da-dk/HT211856.

Beskrivelse af måling

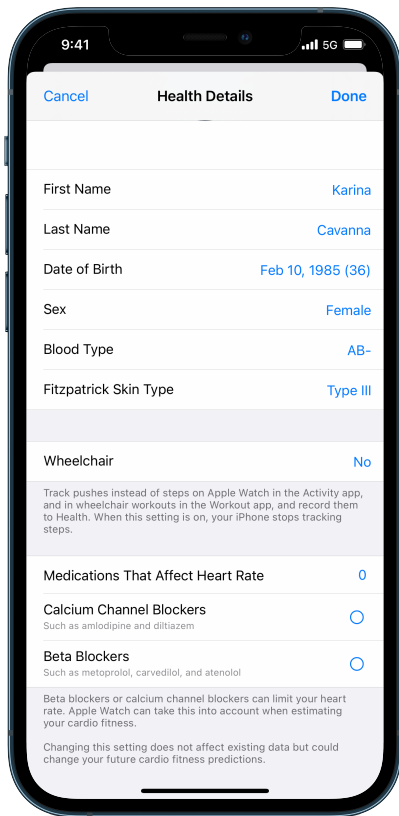
Kredsløbskondition på Apple Watch er et estimat af en brugers maks. VO_2 i ml/kg/min., der er baseret på en måling af en brugers pulsrespons på fysisk aktivitet. Opdateringer til den algoritme, der bruges til at estimere maks. VO_2 i watchOS 7 udvider estimerne til lave niveauer af kredsløbskonditionstallet (14-60 ml/kg/min.) for brugere med Apple Watch Series 3 eller nyere. Figur 1 viser maks. VO_2 i appen Sundhed i iOS 14 under Kredsløbskondition. En værdi for maks. VO_2 kan genereres efter udendørs gang, løb eller travetur i relativt fladt terræn (dvs. stigning eller fald på mindre end 5 %) med tilstrækkelig GPS, pulssignalkvalitet og anstrengelse (anslået stigning på 30 % fra hvilepuls til maks.). En brugers første træning genererer ikke et estimat, og en bruger skal have båret sit Apple Watch i én dag, før det første estimat kan genereres.



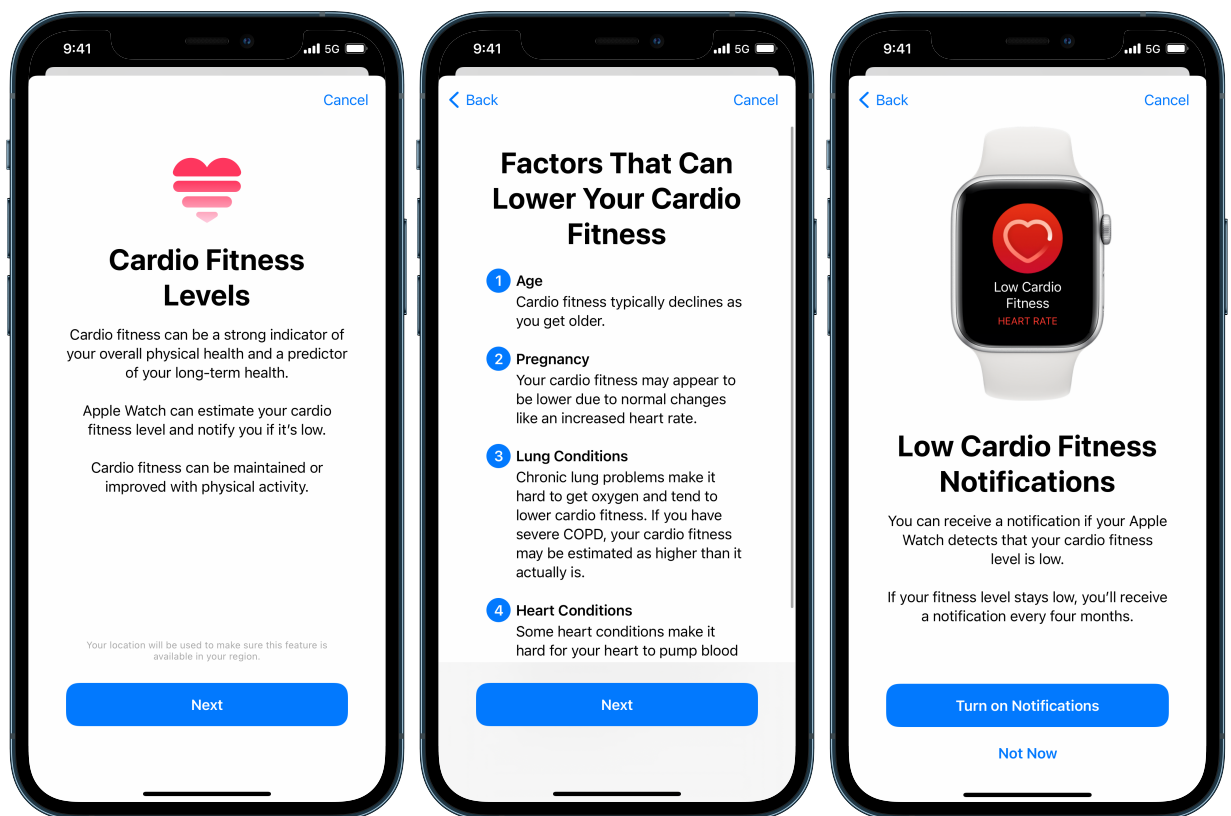
Figur 1: Kredsløbskondition i appen Sundhed i iOS 14

Estimerterne for maks. VO₂ baseres på submaksimale forudsigelser for maks. VO₂ i stedet for VO₂-peak. Brugere behøver som sådan ikke nå deres højeste puls for at generere et estimat, dog er en antagelse af højeste puls nødvendig. På grund af dette kan brugere, der tager medicin, som kan reducere deres højeste puls, angive at de tager denne medicin i appen Sundhed under Sundhedsoplysninger for at få mere nøjagtige estimater for maks. VO₂ (se figur 2).

Med en funktion i iOS 14.3 har brugere på 20 år og derover mulighed for at få besked, hvis deres kredsløbskonditionsniveau, som målt med Maks. VO₂, er konsekvent og konstant lavt nok til, at det vurderes at udgøre en sundhedsrisiko på lang sigt eller en aktuel begrænsning i de daglige aktiviteter. For brugere på 20–59 år er grænsen for notifikation den laveste kvintil for køn og alder efter årti, som besluttet af Fitness Registry and Importance of Exercise National Database²; for brugere på 60 år og derover bruges den absolutte grænse for maks. VO₂ på 18 og 15 ml/kg/min. til henholdsvis mænd og kvinder på baggrund af data, der anslår at disse er grænserne for et selvhjulpent liv i ekstrem alder for begge køn.²⁸ Brugere, der ønsker at modtage notifikation om lav kredsløbskondition, skal tilmelde sig aktivt i appen Sundhed, der beskriver funktionen; indsamler oplysninger om alder, køn og relevant medicin, som er nødvendig for at kunne give en nøjagtig advarsel; skitserer faktorer, der kan nedsætte din kredsløbskondition; og indeholder valgfri oplysende indhold, som beskriver vigtigheden af maks. VO₂ og de mulige årsager til en notifikation (se figur 3).



Figur 2: Medicin, der kan påvirke pulsen, kan angives under Sundhedsoplysninger i appen Sundhed i iOS 14



Figur 3: Tilmelding til notifikationer om lav kredsløbskondition i appen Sundhed i iOS 14

Udvikling

Studiedesign

Apple indsamler data til design og validering af maks. VO_2 -målingen på tværs af flere studier, der er godkendt af et IRB (Institutional Review Board), og som involverer deltagere, der har givet tilsagn til indsamling og brug af deres data til dette formål.

Studiedeltagere gennemførte maks. VO_2 - og/eller submaks. VO_2 -tests – kaldet kardiopulmonal træningstest (CPET) – mens de bar Apple Watch Series 4. Der blev brugt forskellige CPET-testprotokoller, herunder både løbebånd og cyklusergometer. Hver deltager gennemførte op til seks CPET-tests i løbet af studierne med mindst 10 dage mellem konsekutive tests for at sikre deltagerne tilstrækkelig restitution mellem testene og en tilstrækkelig periode til dataindsamling før og efter hver CPET. CPET-dataene blev brugt til at verificere, at protokollen blev gennemført korrekt, og at deltagerne nåede mindst 60 % af den forudsagte maksimumpuls. Tests, hvor der var en abnormitet i gasudveksling, pulssignal af lav kvalitet, detekteret arythmi, rapporteret smerte eller biomekanisk ineffektivitet, blev udelukket fra alle yderligere analyser. Tests, der bestod af verifikationsstrinnene blev brugt til udvikling af algoritmen. For at opnå reference-maks. VO_2 for hver deltager, blev der lavet lineære projektioner med puls og VO_2 inden for submaks. for at bestemme maks. VO_2 på baggrund af den aldersforudsagte makspuls. Den forudsagte makspuls blev reduceret for brugere, der fik puls begrænsende medicin, f.eks. betablokkere, i overensstemmelse med de publicerede forudsigelser.²⁹

Ud over at bære Apple Watch under proctored CPET'er, bar deltagerne i løbet af studierne Apple Watch og iPhone under deres daglige aktiviteter. Disse aktiviteter omfattede træning, der blev logført af deltagerne. I løbet af denne periode blev der indsamlet data fra forskellige Apple Watch-sensorer (fotoplethysmograph, accelerometer, gyroskop, barometer, GPS), der blev brugt til design af algoritmen til Maks. VO_2 .

Et undersæt af studiedeltagerne blev tilbageholdt fra alle algoritmens designdata for at kunne verificere algoritmens nøjagtighed og sikre mod overfitting. Algoritmens effektivitet blev beregnet ved at sammenligne det sidste gyldige maks. VO_2 -estimat på Apple Watch med de gennemsnitlige submaksimale projektioner fra alle valgte CPET'er for hver deltager, indtil andet blev angivet.

Statiske metoder

Gyldigheden af maks. VO_2 på Apple Watch blev beregnet som middel- og standardafvigelse af fejl mellem det senest gyldige mellestemat for maks. VO_2 på Apple Watch og en middel submaksimal projektion for maks. VO_2 fra alle valgte CPET'er for hver deltager. Pålidelighed, rapporteret som intraclass-korrelationskoefficient (ICC), blev evalueret ved at beregne den absolutte overensstemmelse pr. deltager mellem det senest gyldige maks. VO_2 -estimat på Apple Watch og et tidligere maks. VO_2 på Apple Watch estimeret mindst 28 dage forinden. Konsistensen af maks. VO_2 på Apple Watch udtrykkes som medianen og 90. percentil standardafvigelse pr. deltager for alle maks. VO_2 -estimer på Apple Watch for deltagere, der havde mindst fem estimer. Endelig blev tilgængeligheden af maks. VO_2 på Apple Watch beregnet på to måder: Som procentdelen af alle træninger med udendørs gang over 5,75 minutter fra alle deltagere, der gav et maks. VO_2 -estimat på Apple Watch, og procentdelen af deltagere, der gennemførte mindst 10 træninger med udendørs gang over 5,75 minutter, der nåede mindst ét maks. VO_2 -estimat på Apple Watch efter 10 træninger.

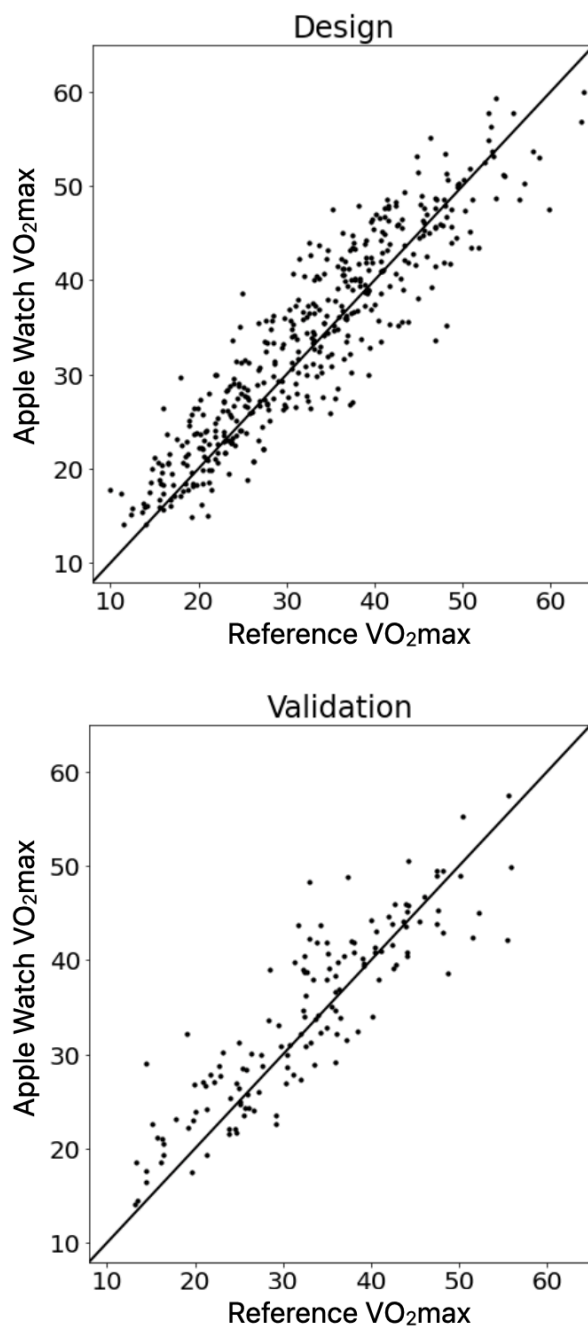
Resultater

Baseline-karakteristika for de deltagere, hvis data blev brugt til design og validering, er opsummeret i tabel 1.

Tabel 1. Deltagerkarakteristika

	Design (N = 534)	Validering (N = 221)
Køn – antal (%)		
Kvinde	191 (36)	94 (43)
Mand	343 (64)	127 (57)
Alder – år* (middel ±SD)	53 ±18	55 ±17
Aldersfordeling – antal (%)		
<45 år	207 (39)	74 (33)
45-54 år	67 (13)	26 (12)
55-65 år	57 (11)	36 (16)
>65 år	203 (38)	85 (38)
Reference maks. VO₂ – ml/kg/min. (middel ±SD)	31,7 ±10,6	29,7 ±10,5
Varighed af observation – dage (middel ±SD)	441 ±137	390 ±138
Komorbiditeter – antal (%)		
Gigt	51 (10)	17 (8)
Diabetes	38 (7)	23 (10)
Sygehistorie med slagtilfælde	9 (2)	5 (2)
Koronararteriesygdom	41 (8)	24 (11)
Sygehistorie med hjerteinfarkt	34 (6)	16 (7)
KOL	4 (1)	3 (1)
Hjertesvigt	10 (2)	5 (2)
Forhøjet blodtryk	121 (22)	47 (21)
Rygerstatus (cigaretter) – antal (%)		
Ryger nu	5 (1)	1 (1)
Tidligere ryger	63 (12)	37 (17)
Aldrig røget	300 (56)	129 (58)
Rygerstatus ukendt	166 (31)	54 (24)
BMI-kategori – antal (%)		
Undervægtig (BMI <18,5)	1 (<1)	2 (<1)
Normalvægtig (18,5 ≤BMI <25,0)	215 (40)	99 (45)
Overvægtig (25,0 ≤BMI <30,0)	220 (41)	77 (35)
Kraftig overvægtig (BMI ≥30,0)	98 (18)	43 (19)
*Baseret på fødselsår.		

Algoritmens effektivitet for design- og valideringsdatasæt rapporteres i tabel 2. Et referenceplot (gennemsnitlig CPET-udledt maks. VO_2 pr. bruger sammenlignet med endeligt Apple Watch-estimeret maks. VO_2) til design og validering af deltagere vises i figur 4. Algoritmens effektivitet blev vurderet for data, der blev indsamlet under træninger. For et undersæt deltagere (132 design og 62 validering) blev maks. VO_2 også estimeret til træning udendørs i perioder med udendørs gang for at vurdere muligheden for at estimere maks. VO_2 , når en træning ikke var blevet startet på Apple Watch. I disse brugssituationer var ikke-træningsrelaterede estimater i gennemsnit 0,32 ml/kg/min. højere end træningsestimater i designgruppen. Der blev ikke registreret nogen betydelig forskel mellem træningsestimater og ikke-træningsrelaterede estimater i valideringsgruppen.



Figur 4: Reference sammenlignet med estimeret maks. VO_2 (ml/kg/min.) for deltagere i design- og valideringssæt

Tabel 2. Effektivitet af maks. VO₂

Måling	Beskrivelse	Design (N = 534)	Validering (N = 221)
Validitet	Fejl (middel estimeret maks. VO ₂ – middel beskyttet submaksimal reference) – ml/kg/min. (middel ±SD)	1,2 ±4,4	1,4 ±4,7
Pålidelighed	ICC A-1-sammenligning af seneste maks. VO ₂ -estimat med data og metadata alene fra denne pågældende session til et maks. VO ₂ -estimat 28 dage tidligere alene med data og metadata fra denne pågældende session – ICC [konfidensinterval]	0,89 [0,86, 0,91]	0,86 [0,80, 0,90]
Konsistens	SD af maks. pVO ₂ pr. bruger – ml/kg/min. (% af maks. pVO ₂)		
	Median	1,2 (3,7 %)	1,2 (3,4 %)
	90. percentil	2,6 (7,6 %)	2,6 (7,2 %)
Tilgængelighed	Procentdelen af alle træninger med udendørs gang over 5,75 minutter får et estimat	79%	78%
	Procentdelen af deltagere, der gennemførte mindst 10 træninger med udendørs gang over 5,75 minutter, der nåede mindst ét estimat inden for deres første 10 træninger	93%	93%

Diskussion

Vurdering af CRF via maks. VO₂ har fået øget opmærksomhed som en slags risikostratificering med fortale for dens overvejelse som et vitalt tegn.⁵ I praksis og til trods for de demonstrerede fordele i brug, forbliver objektiv måling af CRF via CPET sjældent – dette til dels på grund af omkostningerne, deltagerbelastning og begrænset accept som standard for pleje på tværs af flere specialer.³⁰ Nøjagtigt estimat af en brugers maks. VO₂ via bærbar teknologi kan udvide CRF-screening til et stort segment af befolkningen til en lavere pris og kan muliggøre fjernovervågning af patienter mellem klinikbesøg i programmer, f.eks. hjerterehabilitering. Sådanne nøjagtige og tilgængelige estimater af maks. VO₂ kan også bruges til at guide risikostratificering og respons på programmer, der er designet til at reducere risici, f.eks. præoperativ vurdering og rehabilitering.³¹

Den forbedrede algoritme til estimering af maks. VO₂ på Apple Watch, der beskrives her, blev designet og valideret på en population med reference-maks. VO₂, der dækker en bred vifte af kredsløbskonditionsniveauer som vist i figur 4. Næsten halvdelen af studiets deltagere var over 55 år og ca. 10 % havde en kendt koronararteriesygdom. Race og etnisk diversitet i studiepopulationen nærmede sig ikke den amerikanske population; dog har pulsen – der var nøgleinput til maks. VO₂-estimerne på Apple Watch – vist sig at være konsistent nøjagtig på tværs af flere hudfarver i både interne og eksterne studier.³²

Udvidelsen af maks. VO₂-estimer til lavere niveauer i watchOS 7 kombineret med estimat af udendørs træning øger muligheden for denne måling for personer med lav kredsløbskondition. Over 90 % af deltagerne med mindst én udendørs gang, udendørs løb eller vandring over tre minutter, der blev registreret med appen Træning, modtog mindst ét maks. VO₂-estimat på Apple Watch. En forøgelse af antal træninger med udendørs gang øger sandsynligheden og nøjagtigheden af et maks. VO₂-estimat på Apple Watch.

Maks. VO_2 -estimatet fra Apple Watch er nøjagtigt og pålideligt i forhold til almindeligt brugte metoder til måling af maks. VO_2 med en gennemsnitsfejl på under 1 MET og en ICC på mere end 0,85. Nøjagtigheden af maks. VO_2 på Apple Watch nærmer sig nøjagtigheden af referencen; submaksimal træning til testprotokoller er tidligere blevet målt til at have ca. nul middelfejl og en standardfejl på 1 MET.³³ I forhold til pålidelighed ved test og gentest har Maks. VO_2 på Apple Watch en ICC på 0,87 i de validerede data sammenlignet med 0,75 i den submaksimale test på løbebånd.³⁴

Med den nye algoritme får brugere, der tager pulsbegrænsende medicin – f.eks. betablokkere og calcium-blokkere – og angiver disse oplysninger i appen Sundhed på en iPhone, der er pardannet med deres Apple Watch, maks. VO_2 -estimer med forbedret nøjagtighed i forhold til estimer, der blev lavet med tidligere versioner af iOS og watchOS. Håndteringen af medicinen differentierer ikke på dosis, kardioselektivitet eller intern sympatomimetisk aktivitet for visse betablokkere, der til sammen kan udgøre potentielle betydningsfulde input, men har været udeladt til fordel for anvendelighed. Med denne tilgang var nedgangen i de estimerede fejl for valideringskohorten, der tager betablokkere og calcium-blokkere, 11,8 +/-4,0 ml/kg/min. til 1,6 +/-3,1 ml/kg/min., når indstillingerne i Sundhedsoplysninger afspejlede medicinbruget korrekt. Brugere, der tager pulsbegrænsende medicin og ikke angiver disse oplysninger, modtager estimer, der er højere end de faktiske estimer, og brugere, som tager lave doser eller doser efter behov af denne medicin (f.eks. propranolol for præstationsangst), og som ikke konstant reducerer makspulsen, får sandsynligvis mere nøjagtige estimer, hvis de ikke angiver disse oplysninger. I betragtning af den meget udbredte brug af denne medicin³⁵ er det vigtigt at redegøre korrekt for den for at opnå et nøjagtigt estimat af maks. VO_2 særligt for ældre brugere.

Under visse forhold kan en brugers maks. VO_2 -estimat blive unøjagtigt. Brugere, der har angivet forkert alder, køn eller vægt i appen Sundhed, kan konsekvent få forkerte maks. VO_2 -estimer. Normale fysiologiske ændringer i forbindelse med graviditet kan føre til unøjagtige estimer. Individuelle estimer kan være lave, hvis sensordata registreres under adfærd, der øger brugerens arbejde på måder, som ikke kan detekteres nøjagtigt af Apple Watch. Almindelige eksempler på sådan adfærd kan være at bære en tung byrde ud over kropsvægten, f.eks. en tung rygsæk eller et barn, og at gå eller løbe på et underlag, som gør det mere anstrengende for brugeren, f.eks. sand. På samme måde reducerer brugen af hjælpemidler eller skub af en barnevogn tilgængeligheden eller nøjagtigheden af maks. VO_2 -estimer på Apple Watch. Faktorer, der øger pulsen, f.eks. dehydrering, koffeinindtag, ekstrem varme eller nyligt ophold i store højder, kan også medføre underestimer. Maks. VO_2 -nøjagtighed på Apple Watch kan øges med hyppig træning med udendørs gang, ved at opnå højere anstrengelse under træninger og ved at have Apple Watch på hele dagen ud over de typiske træningssessioner.

Brugere med kronotrop inkompetence – en lidelse, hvor pulsen ikke stiger korrekt for at kompensere for behovet,³⁶ – kan få et for højt estimat af maks. VO_2 . Kronotrop inkompetence er primært forbundet med hjertesvigt, som forekommer hos ca. 30-80 % (afhængigt af diagnostiske kriterier) af patienter med lidelsen.³⁷ Den er også blevet kædet sammen med et betydeligt antal patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL),³⁸ lupus,³⁹ og andre autoimmune lidelser.⁴⁰

Ud over kronotrop inkompetence kan andre lidelser også reducere nøjagtigheden af maks. VO_2 -estimer på Apple Watch. Disse omfatter lidelser eller enheder, der afkobler pulsen fra bevægelse eller motion (f.eks. smerter, arytmier, pacemakere eller hjerteassisterende enheder); lidelser, der i alvorlig grad begrænser træningstolerance og forhindrer patienter i at nå en puls, der nærmer sig deres forventede, maksimale puls (f.eks. perifer arteriel sygdom); lidelser, der i væsentlig grad øger vanskelighederne med ambulation, f.eks. knogle- eller neuromuskulære lidelser, der forårsager gangineffektivitet (f.eks. multipel sklerose eller cerebral parese).

Konklusioner

Med watchOS 7 på Apple Watch Series 3 og nyere er maks. VO₂-estimerne udvidet til lavere niveauer af kredsløbskondition, mens brugerne får mulighed for at få en notifikation, hvis deres kredsløbskonditionsniveau ligger lavt i forhold til deres alder og køn. Det udvidede område samt tilgængeligheden af øget estimat og muligheden for, at brugere, der tager pulsbegrænsende medicin, kan modtage mere nøjagtige estimater end tidligere, kan øge forskernes og klinikernes mulighed for at bruge målingen til at registrere konditionen for ældre voksne og i tilfælde af sundhedsmæssige forhold.

Kildehenvisninger

¹Stringer WW. Cardiopulmonary exercise testing: current applications. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2010; 4(2): 179–188. doi: 10.1586/ers.10.8.

²Kaminsky LA, Arena R, Myers J. Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness Measured With Cardiopulmonary Exercise Testing: Data From the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015; 90(11): 1515–1523. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.026.

³American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 167(2): 211–277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.

⁴Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122(2): 191–225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.

⁵Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(24): e653–e699. doi: 10.1161/CIR.0000000000000461.

⁶Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, et al. Physical Fitness and All-Cause Mortality: A Prospective Study of Healthy Men and Women. *JAMA*. 1989; 262(17): 2395–2401. doi: 10.1001/jama.1989.03430170057028.

⁷Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Network Open*. 2018; 1(6): e183605. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3605.

⁸Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F, Jensen MT. Midlife Cardiorespiratory Fitness and the Long-Term Risk of Mortality: 46 Years of Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72(9): 987–995. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.045.

⁹Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 2003; 290(12): 1600–1607. doi: 10.1001/jama.290.12.1600.

¹⁰Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *European Heart Journal*. 2004; 25(16): 1428–1437. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.013.

¹¹Myers J, Nead KT, Chang P, Abella J, Kokkinos P, Leeper NJ. Improved reclassification of mortality risk by assessment of physical activity in patients referred for exercise testing. *The American Journal of Medicine*. 2015; 128(4): 396–402. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.061.

¹²Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301(19): 2024–2035. doi: 10.1001/jama.2009.681.

¹³Nauman J, Nes BM, Lavie CJ, et al. Prediction of Cardiovascular Mortality by Estimated Cardiorespiratory Fitness Independent of Traditional Risk Factors: The HUNT Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017; 92(2): 218–227. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.007.

¹⁴Orimoloye OA, Kambhampati S, Hicks AJ, et al. Higher cardiorespiratory fitness predicts long-term survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Archives of Medical Science*. 2019; 15(2): 350–358. doi: 10.5114/aoms.2019.83290.

¹⁵Begum SSS, Papagiannopoulos K, Falcoz PE, Decaluwe H, Salati M, Brunelli A. Outcome after video-assisted thoracoscopic surgery and open pulmonary lobectomy in patients with low VO₂ max: a case-matched analysis from the ESTS database†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016; 49(4): 1054–1058. doi: 10.1093/ejcts/ezv378.

¹⁶Bhagwat M, Paramesh K. Cardio-pulmonary exercise testing: An objective approach to pre-operative assessment to define level of perioperative care. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2010; 54(4): 286–291. doi: 10.4103/0019-5049.68369.

- ¹⁷Holmes AA, Phillips LM. Cardiopulmonary exercise testing and SPECT myocardial perfusion imaging: Pre-test probability is the key. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019; 26(1): 107–108. doi: 10.1007/s12350-017-0996-7.
- ¹⁸Schutte NM, Nederend I, Hudziak JJ, Bartels M, de Geus EJC. Twin-sibling study and meta-analysis on the heritability of maximal oxygen consumption. *Physiological Genomics*. 2016; 48(3): 210–219. doi: 10.1152/physiolgenomics.00117.2015.
- ¹⁹Bouchard C, An P, Rice T, et al. Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology*. 1999; 87(3): 1003–1008. doi: 10.1152/jappl.1999.87.3.1003.
- ²⁰Zadro JR, Shirley D, Andrade TB, Scurrah KJ, Bauman A, Ferreira PH. The Beneficial Effects of Physical Activity: Is It Down to Your Genes? A Systematic Review and Meta-Analysis of Twin and Family Studies. *Sports Medicine - Open*. 2017; 3(1): 4. doi: 10.1186/s40798-016-0073-9.
- ²¹Laukkanen JA, Zaccardi F, Khan H, Kurl S, Jae SY, Rauramaa R. Long-term Change in Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality: A Population-Based Follow-up Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016; 91(9): 1183–1188. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.014.
- ²²Gist NH, Fedewa MV, Dishman RK, et al. Sprint Interval Training Effects on Aerobic Capacity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2014; 44: 269–279. doi: 10.1007/s40279-013-0115-0.
- ²³Sultana RN, Sabag A, Keating SE, et al. The Effect of Low-Volume High-Intensity Interval Training on Body Composition and Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2019; 49: 1687–1721. doi: 10.1007/s40279-019-01167-w.
- ²⁴Helgerud J, Høydal K, Wang E, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007; 39(4): 665–671. doi: 10.1249/mss.0b013e3180304570.
- ²⁵Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 108(5): 1034–1040. doi: 10.1152/jappphysiol.00977.2009.
- ²⁶Taylor HL. The effects of rest in bed and of exercise on cardiovascular function. *Circulation*. 1968; 38(6): 1016–1017. doi: 10.1161/01.cir.38.6.1016.
- ²⁷Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2001; 33(5): 754–761. doi: 10.1097/00005768-200105000-00012.
- ²⁸Paterson DH, Cunningham DA, Koval JJ, St Croix CM. Aerobic fitness in a population of independently living men and women aged 55–86 years. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1999; 31(12): 1813–1820. doi: 10.1097/00005768-199912000-00018.
- ²⁹Brawner CA, Ehrman JK, Schairer JR, et al. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. *American Heart Journal*. 2004; 148(5): 910–914. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.035.
- ³⁰Forman DE, Myers J, Lavie CJ, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing: Relevant but Underused. *Postgraduate Medicine*. 2010; 122(6): 68–86. doi: 10.3810/pgm.2010.11.2225.
- ³¹Older PO, Levett DZH. Cardiopulmonary Exercise Testing and Surgery. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017; 14(Supplement_1): S74–S83. doi: 10.1513/AnnalsATS.201610-780FR.
- ³²Bent B, Goldstein BA, Kibbe WA, Dunn JP. Investigating sources of inaccuracy in wearable optical heart rate sensors. *npj Digital Medicine*. 2020; 3(1): 18. doi: 10.1038/s41746-020-0226-6.
- ³³Foster C, Jackson AS, Pollock ML, et al. Generalized equations for predicting functional capacity from treadmill performance. *American Heart Journal*. 1984; 107(6): 1229–1234. doi: 10.1016/0002-8703(84)90282-5.
- ³⁴Eng JJ, Dawson AS, Chu KS. Submaximal exercise in persons with stroke: test-retest reliability and concurrent validity with maximal oxygen consumption. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*. 2004; 85(1): 113–118. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00436-2.
- ³⁵Argulian E, Bangalore S, Messerli FH. Misconceptions and Facts About Beta-Blockers. *The American Journal of Medicine*. 2019; 132(7): 816–819. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.039.
- ³⁶Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011; 123(9): 1010–1020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577.
- ³⁷Zweerink A, van der Lingen A-LCJ, Handoko ML, van Rossum AC, Allaart CP. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018; 11(8): e004969. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004969.
- ³⁸González-Costello J, Armstrong HF, Jorde UP, et al. Chronotropic incompetence predicts mortality in severe obstructive pulmonary disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013; 188(2): 113–118. doi: 10.1016/j.resp.2013.05.002.
- ³⁹Prado, DM Leite do, et al. Abnormal chronotropic reserve and heart rate recovery in patients with SLE: a case-control study. *Lupus*. 2011; 20(7): 717–720. doi: 10.1177/0961203310397081.
- ⁴⁰Pecanha T, Rodrigues R, Pinto AJ, et al. Chronotropic Incompetence and Reduced Heart Rate Recovery in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018; 24(7): 375–380. doi: 10.1097/RHU.0000000000000745.