



Använda Apple Watch för att beräkna kondition med VO_2 max

Maj 2021

Innehåll

Översikt	3
Introduktion.....	3
Definition	3
Mätning och beräkning	3
Verktyg.....	3
Ärftlighet.....	4
Interventioner.....	4
Kondition i Apple Watch	4
Beskrivning av mätvärden.....	4
Utveckling	7
Studiedesign.....	7
Statistiska metoder	7
Resultat	8
Diskussion	10
Slutsatser	12
Referenser	12

Översikt

Med watchOS 7 använder Apple Watch Series 3 och senare en uppdaterad algoritm för att göra en beräkning av användarens kondition mätt genom en persons maximala syreupptagningsförmåga, VO_2 max. Denna uppdatering gör att VO_2 max kan beräknas för lägre intervaller och även att tillgängligheten för det här mätvärdet utökas. Med watchOS 7.2 kan användarna dessutom se hur konditionsnivån klassificeras utifrån åldersgrupp och kön i appen Health på iPhone och de kan få en notis om den ligger i det nedre intervallet. I det här dokumentet ges en utförlig beskrivning av hur de här funktionerna fungerar samt hur de har testats och validerats.

Introduktion

Definition

VO_2 max är den maximala volymen syre en person kan ta upp vid inandning och konsumera genom cellernas ämnesomsättning. VO_2 max är en god övergripande indikator för konditionsnivån (CRF) eftersom flera organsystem ingår och påverkas av en rad olika faktorer längs vägen från andning till syresättning av det slutliga organet.¹ VO_2 max-värde är typiskt normaliserade för kroppsmassa och rapporteras som milliliter syre per kilo kroppsmassa på en minut (ml/kg/min). De minskar normalt med ökande ålder och skiljer sig på biologisk nivå mellan biologiska kön.²

Mätning och beräkning

VO_2 max mäts vid konditionstestning (CPET), som genomförs genom att en person ombeds cykla på en träningscykel eller röra sig på ett löpband med ökande intensitetsnivåer. Personen förses med en ansiktsmask som direkt mäter hur mycket syre som andas in och ut.³ I de flesta fall mäts den förbrukade syrevolymen som personer förbrukar vid vissa platåer trots ökad ansträngning och denna platå, eller VO_2 -topp, antas vara och refereras till som VO_2 max, trots att det är osäkert om ett maximalt värde verkligen har uppnåtts.⁴

I praktiken mäts VO_2 max eller CRF vanligtvis vid submaximal ansträngning eftersom sådana tester är billigare och mindre tidskrävande än maximal CPET, det kräver mindre ansträngning och är mer bekvämt för personen som testas och det finns signifikanta evidens för att möjliggöra beräkning av VO_2 max utifrån submaximal ansträngning.⁵

Verktyg

CRF, mätt med VO_2 max eller den närbesläktade metaboliska ekvivalenten (MET) – med 1 MET = ~3,5 ml/kg/min – har upprepade gånger under de senaste 30 åren visat vara en indikator på dödlighet av alla orsaker och kardiovaskulär dödlighet, liksom kardiovaskulära händelser för män och kvinnor.^{6,7,8} I vissa studier var CRF oberoende av och mer förutsägbar än välkända riskfaktorer för kardiovaskulär dödlighet och dödlighet av alla orsaker, såsom högt blodtryck, fetma och hyperkolesterolemi.^{9,10,11}

Detta prognostiska värde har medfört att företrädare för forskarvärlden och medicinska kretsar förespråkat att konditionsmätningar ska inkluderas rutinmässigt i läkarundersökningar som ett tillägg¹² till, eller till och med i stället för, traditionella riskmodeller som Framingham.¹³ Detta prognostiska värde gäller även i kohorter med specifika sjukdomar utanför den vanliga populationen, som personer med hjärtsvikt,¹⁴ och vid beslutsfattande i kliniska situationer, som till exempel perioperativ omvårdnad¹⁵ 16 och remittering till hjärtrehabilitering.¹⁷ Som en reaktion på detta och andra bevis för nyttovärdet, förespråkade American Heart Association (AHA) 2016 en merrutinmässig kontroll av konditionen för att den ska kunna användas som en vitalparameter.⁵

Ärftlighet

Ärftlighet har ett starkt samband med en persons VO_2 max och förändringar i VO_2 max som svar på träning. Man tror att ärftlighetsfaktorer står för mellan 50 till 70 procent av skillnaderna i VO_2 max mellan individer vid baslinjen¹⁸ 19 och 20 till 60 procent av variationen i förbättringar i VO_2 max som ett resultat av motionsträning.^{5,20}

Interventioner

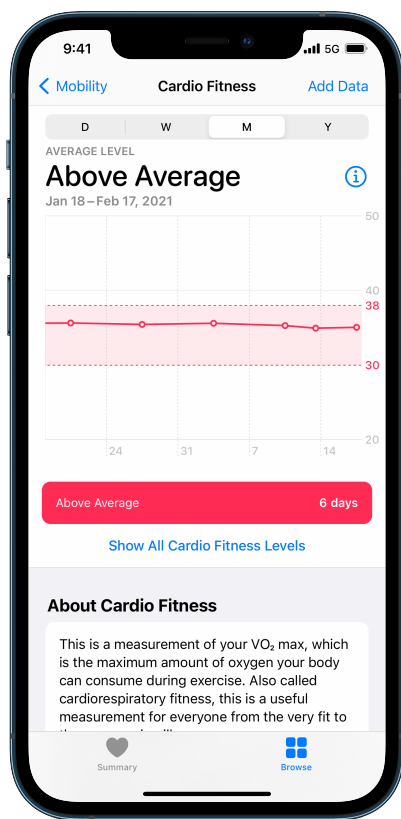
Att förbättra eller bibehålla VO_2 max över tid har ett starkt samband med minskad mortalitet. Laukkanen et al. fann i en studie med fler än 500 män som följdes upp i 11 år att för varje ökning med 1 ml/kg/min i VO_2 max, minskade risken för dödsfall med 9 procent.²¹ I studier ger högintensitetsintervallträning de största förbättringarna i VO_2 max.^{22,23,24} Under program som sträckte sig från 6 till 12 veckor var förbättringarna av VO_2 max i allmänhet cirka 5 till 10 procent (i ml/kg/min). Det är viktigt att uppmärksamma att minskningar i VO_2 max i samband med minskad aktivitet eller inaktivitet har rapporterats vara liknande eller större (upp till 27 procents minskning) under mycket kortare tidsperioder (2 till 3 veckor).^{25,26} En ökning av de fysiska aktiviteten utan förbättring i VO_2 max verkar inte ge samma överlevnadsfördel hos dem vars VO_2 max ökar jämfört med dem vars VO_2 max inte gör det.²⁷

Kondition i Apple Watch

Det här dokumentet beskriver utvecklingen och valideringen av konditionsvärden, en beräkning av VO_2 max med hjälp av Apple Watch. Dokumentet vänder sig till forskare, vårdgivare och utvecklare som kan ha intresse av att använda beräkningen i sitt arbete, såväl som kunder som vill veta mer om VO_2 max och hur man mäter och validerar detta med Apple Watch. Ytterligare information om hur man ställer in och får information om beräkningar av VO_2 max i Apple Watch finns på support.apple.com/sv-se/HT211856.

Beskrivning av mätvärden

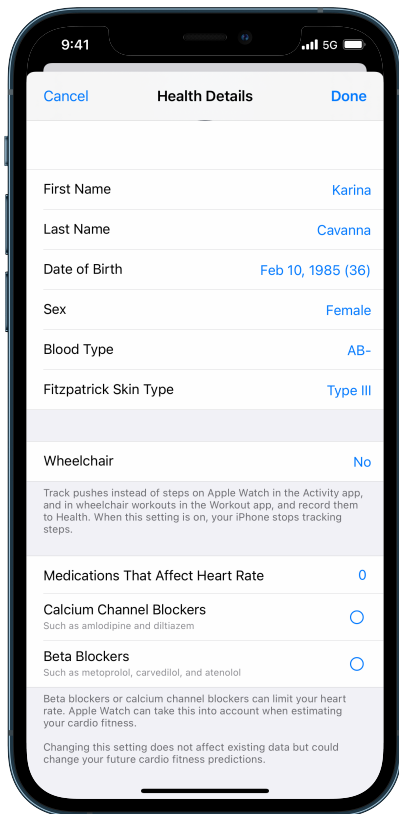
Kondition i Apple Watch beräknar användarens VO_2 max i ml/kg/min genom att mäta hur användarens puls svarar på fysisk aktivitet. Algoritmen som används för att beräkna VO_2 max i watchOS 7 har uppdaterats för att även omfatta kondition vid lägre intervaller (14 till 60 ml/kg/min) för användare av Apple Watch Series 3 eller senare. En bild av VO_2 max i appen Health i iOS 14 under Kondition visas i figur 1. Ett VO_2 max-värde kan skapas efter promenader, löprundor eller vandringssturer utomhus på ett någorlunda platt underlag (d.v.s. mindre än 5 procent lutning) med adekvat GPS, kvalitet på pulssignal och ansträngning (en ungefärlig ökning om 30 procent inom intervallet vilopuls till maxpuls). Vid användarens första träningspass skapas inte en beräkning och användaren ska ha haft på sig sin Apple Watch under en dag innan den första beräkningen kan skapas.



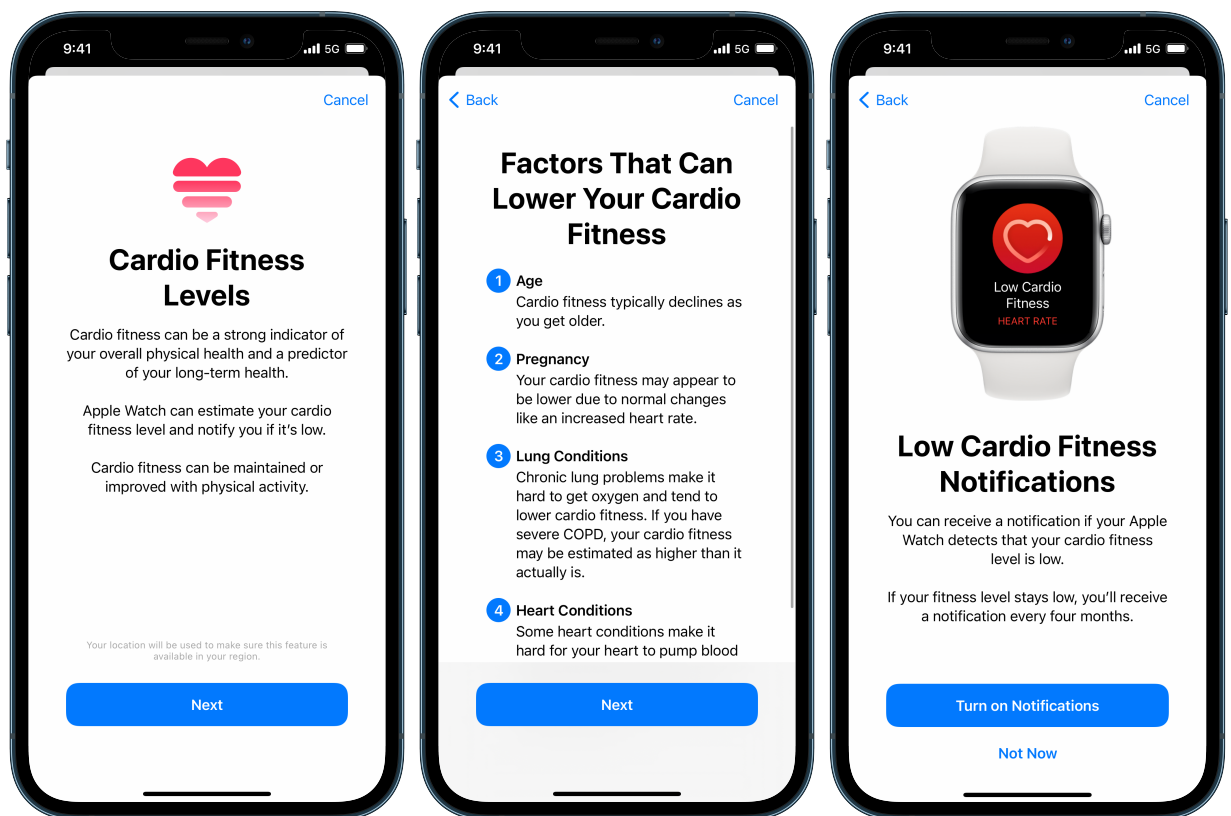
Figur 1: Konditionsträning i appen Health på iOS 14

Dessa beräkningar av VO_2 max baseras på submaximala värden av VO_2 max snarare än högsta VO_2 . Användare behöver inte uppnå högsta puls för att få ett värde, men det behövs en indikation på högsta pulsvärdet. På grund av detta kan användare som tar läkemedel som kan sänka sin högsta hjärtfrekvens ange i Hälsouppgifter i appen Health att de tar detta läkemedel för att möjliggöra mer exakta VO_2 max-uppskattningar (se figur 2).

I iOS 14.3 introducerades möjligheten för användare 20 år och äldre att få en notis om konditionsnivån enligt beräkning av VO_2 max konsekvent och pålitligt uppvisat ett så lågt resultat att det troligtvis föreligger en risk för långsiktiga hälsoproblem eller att dagliga aktiviteter begränsas. För användare i åldrarna 20 till 59 är gränsvärdet den lägsta kvintilen med avseende på kön och ålder enligt databasen Fitness Registry and Importance of Exercise National Database². För användare 60 år och äldre används VO_2 max absoluta gränsvärden på 18 och 15 ml/kg/min för män respektive kvinnor vilket baseras på data som tyder på att dessa utgör gränsvärden för självständigt boende vid högsta ålder för båda könen.²⁸ Användare som vill få notiser om låg kondition måste göra vissa inställningar i appen Health, där funktionen beskrivs. Den samlar in nödvändig information om ålder, kön och läkemedelsbehandling för att kunna skapa en korrekt varning, den beskriver faktorer som kan sänka din kondition och ger information som beskriver vikten av VO_2 max och potentiella orsaker till en notis (se figur 3).



Figur 2: Läkemedel som påverkar pulsen kan noteras i Hälsuppgifter i appen Health i iOS 14



Figur 3: Få meddelanden om låga konditionsnivåer i appen Health i iOS 14

Utveckling

Studiedesign

I syfte att utforma och validera mätvärdena för VO_2 max samlade Apple in data från en mängd studier, som godkännts av en etikprövningsnämnd, i vilka deltagarna samtyckte till att data samlades in och användes för detta ändamål.

Studiedeltagarna fullföljde tester för att mäta VO_2 max, VO_2 sub-max, eller båda, så kallad konditionstestning eller CPET och hade samtidigt på sig Apple Watch Series 4. En mängd protokoll för konditionstestning användes, däribland både löpband och ergometercyklar. Varje deltagare genomförde upp till sex konditionstester under studierna, med minst tio dagars mellanrum mellan på varandra följande tester för att säkerställa att deltagarna hade tillräckligt med tid att vila mellan testerna och för att ha tid att samla in data före och efter enskilda konditionstestmoment. Data från konditionstestningen användes för att verifiera att protokollet genomfördes korrekt och att deltagarna uppnådde minst 60 procent av förväntad maximal puls. Tester där man fann onormalt gasutbyte, dålig pulssignal, arytm, smärta eller biomekanisk ineffektivitet exkluderades från alla vidare analyser. Tester som godkändes i kontrolltapperna användes för att utveckla algoritmen. För att ta fram referensvärdet för VO_2 max hos var och en av deltagarna gjordes linjära prognoser utifrån puls och VO_2 i intervallen submax i syfte att bestämma VO_2 max baserat på beräknad maximal puls för åldern. Förväntad maximal puls sänktes för användare som använde pulsreducerande läkemedel, till exempel betablockerare, i enlighet med litteraturen.²⁹

Deltagarna hade på sig Apple Watch och tog med sig iPhone både vid konditionstesterna och vid dagliga aktiviteter under hela studien. I dessa aktiviteter ingick träningspass som registrerades av deltagarna. Data från flera sensorer i Apple Watch (fotopletysmograf, accelerometer, gyroskop, barometer och GPS) samlades in under den här perioden och användes i utformningen av VO_2 max-algoritmen.

En undergrupp av studiedeltagarna deltog inte i insamlingen av data för att skapa algoritmen i syfte att kontrollera algoritmens exakthet och undvika överanpassning. Algoritmens prestanda beräknades genom att jämföra den sista giltiga beräkningen av VO_2 max i Apple Watch med genomsnittet av submaximala prognoser från alla kontrollerade konditionstester hos var och en av deltagarna, om inget annat anges.

Statistiska metoder

Validiteten för VO_2 max på Apple Watch beräknades med medelvärdet och standardavvikelsens felvärde mellan den sista medelvärdesberäkningen av VO_2 max på Apple Watch och medelvärdet för prognosen av submaximal VO_2 max från alla kontrollerade konditionstester för var och en av deltagarna. Rehabiliteringen, rapporterad som ICC (inomklasskorrelationskoefficient), utvärderades genom att beräkna den absoluta överensstämmelsen per deltagare mellan den sista giltiga beräkningen av VO_2 max på Apple Watch och en tidigare VO_2 max på Apple Watch som beräknats minst 28 dagar tidigare. Konsistensen för VO_2 max på Apple Watch uttrycks som medianen och standardavvikelsen vid den 90:e percentilen per deltagare av alla beräkningar av VO_2 max på Apple Watch för deltagare som hade minst fem beräknade värden. Tillgängligheten av VO_2 max på Apple Watch beräknas på två olika sätt: då procentandelen träningsstillfällen till fots utomhus längre än 5,75 minuter från alla deltagare som producerade en beräkning av VO_2 max på Apple Watch och då procentandelen deltagare som slutförde minst 10 träningsstillfällen till fots längre än 5,75 minuter som producerade minst en VO_2 max beräkning på Apple Watch efter 10 träningsstillfällen.

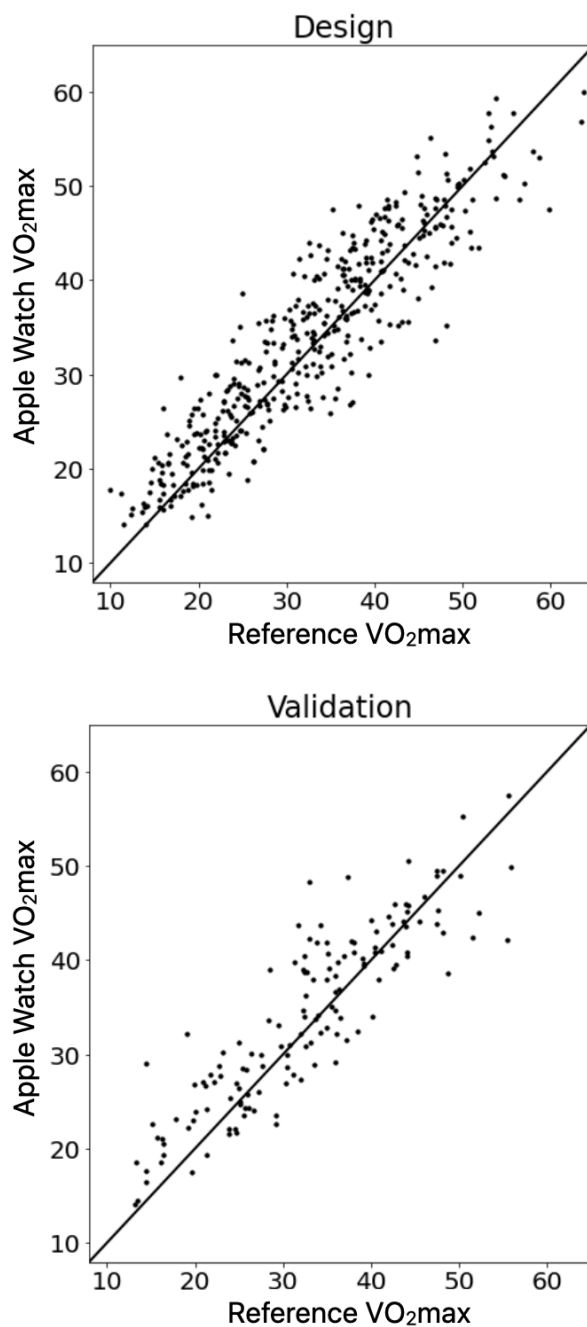
Resultat

I tabell 1 redovisas deltagarnas egenskaper och utgångsvärden för de data som användes vid design och validering.

Tabell 1. Deltagaregenskaper

	Utformning (N = 534)	Utvärdering (N = 221)
Kön – antal (%)		
Kvinna	191 (36)	94 (43)
Man	343 (64)	127 (57)
Ålder – år* (medelvärde ± SD)	53 ± 18	55 ± 17
Åldersfördelning – antal (%)		
<45 år	207 (39)	74 (33)
45–54 år	67 (13)	26 (12)
55–65 år	57 (11)	36 (16)
Äldre än 65 år	203 (38)	85 (38)
Referensvärde VO₂ max – ml/kg/min (medelvärde ± SD)	31,7 ± 10,6	29,7 ± 10,5
Observationsperiodens längd – dagar (medelvärde ± SD)	441 ± 137	390 ± 138
Komorbiditeter – antal (%)		
Artrit	51 (10)	17 (8)
Diabetes	38 (7)	23 (10)
Tidigare stroke	9 (2)	5 (2)
Kransartärsjukdom	41 (8)	24 (11)
Tidigare myokardinfarkt	34 (6)	16 (7)
KOL	4 (1)	3 (1)
Hjärtsvikt	10 (2)	5 (2)
Högt blodtryck	121 (22)	47 (21)
Rökningsstatus (cigaretter) – antal (%)		
Nuvarande rökare	5 (1)	1 (1)
Tidigare rökare	63 (12)	37 (17)
Aldrig rökt	300 (56)	129 (58)
Okänd rökningsstatus	166 (31)	54 (24)
BMI-kategori – antal (%)		
Underviktig (BMI < 18,5)	1 (<1)	2 (<1)
Normalviktig (18,5 ≤ BMI < 25,0)	215 (40)	99 (45)
Överviktig (25,0 ≤ BMI < 30,0)	220 (41)	77 (35)
Fet (BMI ≥ 30,0)	98 (18)	43 (19)
*Baserat på födelseår.		

Algoritmprestanda för datauppsättningar som användes vid design och validering redovisas i tabell 2. I figur 4 visas ett referensdiagram (medelvärdet för VO₂ max från konditionstester per användare jämfört med den slutliga VO₂ max beräknad av Apple Watch) för de deltagare som ingick i design och validering. Algoritmprestanda bedömdes med data som samlades in vid träningstillfällen. För deltagare i en undergrupp (132 design och 62 validering), beräknades även VO₂ max vid promenader utomhus som inte var träningstillfällen i syfte att bedöma kapaciteten för bedömning av VO₂ max när Workout (träningstillfälle) inte hade startats på Apple Watch. Hos dessa användare var beräkningarna för icke-träningstillfällen i medeltal 0,32 ml/kg/min högre än beräkningarna vid träningstillfällen i designgruppen. Ingen signifikant skillnad upptäcktes mellan beräkningarna vid träningstillfällen och icke-träningstillfällen i valideringsgruppen.



Figur 4: Referens jämfört med uppskattat VO₂ max (ml/kg/min) för deltagare i utformnings- och utvärderingsgrupperna

Tabell 2. VO₂ maximal prestanda

Mätvärde	Beskrivning	Utformning (N = 534)	Utvärdering (N = 221)
Giltighet	Fel (beräknat medelvärde för VO ₂ max – prognostiserade referensmedelvärdet för sub-max) – ml/kg/min (medelvärde ± SD)	1,2 ± 4,4	1,4 ± 4,7
Tillförlitlighet	Jämförelse av ICC A-1 med senaste beräkningen av VO ₂ max med data och metadata från endast det tillfället till en beräkning av VO ₂ max mer än 28 dagar tidigare då endast data och metadata från det tillfället användes – ICC [konfidensintervall]	0,89 [0,86, 0,91]	0,86 [0,80, 0,90]
Enhetlighet	Standardavvikelse för pVO ₂ max per användare – ml/kg/min (% av pVO ₂ max)		
	Median	1,2 (3,7 %)	1,2 (3,4 %)
	90:e percentilen	2,6 (7,6 %)	2,6 (7,2 %)
Tillgänglighet	Procentandel träningstillfällen till fots utomhus längre än 5,75 minuter för vilket en skattning gjorts	79 %	78 %
	Procentandel deltagare som fullgjort minst 10 träningstillfällen till fots utomhus som pågick längre än 5,75 minuter och för vilka minst en skattning gjordes under de första 10 träningstillfällena	93 %	93 %

Diskussion

Bedömning av CRF med hjälp av VO₂ max har uppmärksammats alltmer som ett sätt att stratifiera risk och det förespråkas i viss mån att det ska anses som ett vitaltecken.⁵ I praktiken, och trots att fördelarna har belagts vid användning, är objektiv mätning av CRF med hjälp av CPET ovanligt, delvis beroende på kostnad, svårigheter för deltagarna och lägre acceptans som omvårdnadsstandard inom många specialiteter.³⁰ En precis beräkning av en användares VO₂ max kan utöka CRF-screening genom bärbar teknik av ett större segment av befolkningen till ett lägre pris och kan göra det möjligt att övervaka patienter på distans mellan vårdbesök, till exempel vid hjärtrehabilitering. Tillgängligheten av sådana korrekta beräkningar av VO₂ max kan även användas till vägledning vid riskstratifiering och som svar på program som utformats för riskreducering, till exempel vid preoperativa bedömningar och rehabilitering.³¹

Den förbättrade algoritmen för beräkning av VO₂ max på Apple Watch som beskrivs här, designades för och validerades med en population med referensvärden för VO₂ max som täcker ett brett urval av konditionsnivåer, se figur 4. Nästan hälften av studiedeltagarna var över 55 år och cirka 10 procent hade känd kransartärsjukdom. Studiepopulationen uppvisade inte samma rasliga och etniska mångfald som i den amerikanska populationen, men pulsen, som är en ingående nyckelparameter vid beräkning av VO₂ på Apple Watch, har dock visat sig vara genomgående korrekt för flertalet olika hudfärger, både i interna och externa studier.³²

Utvidgningen till beräkning av VO₂ max till lägre intervall i watchOS 7 kombinerat med beräkningar vid icke-träningstillfällen ökar tillgängligheten för detta värde hos personer med låg kondition. Över 90 procent av deltagarna med minst en promenad utomhus, en löprunda utomhus eller en vandringstur som varade längre än tre minuter och som mätts med appen Workout, fick minst en beräkning av VO₂ max

i Apple Watch. En ökning av antalet träningstillfällen till fots utomhus kommer att öka sannolikheten och exaktheten för beräkningarna av VO_2 max i Apple Watch.

Beräkning av VO_2 max i Apple Watch är exakt och pålitlig jämfört med andra metoder att mäta VO_2 max, med ett felmedelvärde på mindre än 1 MET och ett ICC på mer än 0,85. Exaktheten för VO_2 max i Apple Watch uppnår nästan precisionen hos referensvärdet. Tidigare har submaximala konditionstestprotokoll visat sig ha cirka noll i felmedelvärde och ett standardfel på 1 MET.³³ Test-omtest reliabiliteten för VO_2 max i Apple Watch visar ett ICC-värde på 0,87 i valideringsdatan jämfört med 0,75 i submaximala löpbandstester.³⁴

Med den nya algoritmen uppskattar VO_2 max för användare som tar pulsreducerande läkemedel – som betablockerare och kalciumkanalblockerare – och rapporterar detta i appen Health på en iPhone som är parkopplad till Apple Watch, borde uppskattningarna vara mer exakt relativa till uppskattningar gjorda i tidigare versioner av iOS och watchOS. Hanteringen av dessa medicinska behandlingar gör inte skillnad på dos, kardioselektivitet eller inneboende sympatomimetisk aktivitet hos vissa betablockerare, vilka potentiellt skulle kunna vara av värde, men som har uteslutits till fördel för användarvänligheten. Därför minskade det beräknade felvärdet för användare i valideringskohorten som tar betablockerare och kalciumkanalblockerare från 11,8 +/- 4,0 ml/kg/min till 1,6 +/- 3,1 ml/kg/min när Hälsouppgiftsinställningarna bättre avspeglade deras användning av läkemedel. Användare som tar puls begränsande läkemedel och inte anger denna information får högre uppskattningar än de faktiska värdena. De som tar låga doser eller doser efter behov av dessa läkemedel som inte konsekvent minskar maximal puls (till exempel propranolol för prestationsångest) kommer sannolikt att få mer korrekta uppskattningar om de inte anger denna information. Eftersom användningen av dessa läkemedel är mycket utbredd,³⁵ är det av avgörande betydelse för att korrekt kunna beräkna VO_2 max, i synnerhet för äldre användare.

Under vissa förhållanden kan beräkningen av en användares VO_2 max vara felaktig. Användare som har angett felaktiga uppgifter avseende ålder, kön eller vikt i appen Health kan få konsekvent felaktiga värden för VO_2 max. Normala fysiologiska förändringar under graviditeten kan leda till felaktiga värden. Enskilda uppskattningar kan vara låga om sensordata registreras under beteenden som ökar användarens arbete på sätt som Apple Watch inte kan upptäcka exakt. Vanliga typer av sådana beteenden kan vara att bära stora vikter utöver kroppsvikten, till exempel en tung ryggsäck eller ett barn, och att gå och springa på underlag som ökar användarens ansträngning, till exempel på sand. På liknande vis kan ett hjälpmedel eller en barnvagn minska tillgängligheten eller precisionen för beräkningen av VO_2 max på Apple Watch. Faktorer som ökar pulsen, som uttorkning, koffein, extrem värme eller att nyligen ha förflyttat sig till höga höjder kan också leda till underskattningar. Precisionen för VO_2 max på Apple Watch kan ökas genom att ofta gå promenader utomhus, genom att öka den fysiska ansträngningen vid träningstillfällena och genom att konsekvent ha på sig Apple Watch hela dagen även när ingen träning sker.

Användare med oförmåga att höja pulsen för att kompensera vid ansträngning,³⁶ kan få överskattningar av VO_2 max. Oförmåga att höja pulsen är främst associerad med hjärtsvikt, som förekommer hos cirka 30 till 80 procent (beroende på diagnostiska kriterier) av patienter med tillståndet.³⁷ Det har också kopplats till betydande proportioner av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL),³⁸ lupus,³⁹ och andra autoimmuna tillstånd.⁴⁰

Förutom kronotropisk inkompetens kan andra medicinska tillstånd också minska noggrannheten för VO_2 max-uppskattningar på Apple Watch. Dessa inkluderar medicinska tillstånd eller anordningar som avkopplar hjärtfrekvensen från rörelse eller träning (till exempel smärta, arytmier, pacemakers eller hjärthjälpmedel), medicinska tillstånd som allvarligt begränsar träningstolerans, vilket förhindrar att patienter når hjärtfrekvenser nära deras förväntade maximala hjärtfrekvens (till exempel perifer arteriell sjukdom) och medicinska tillstånd som signifikant ökar svårigheten att gå, såsom skelett- eller neuromuskulära tillstånd som orsakar gångineffektivitet (till exempel multipel skleros eller cerebral pares).

Slutsatser

Med watchOS 7 på Apple Watch Series 3 och senare har beräkningarna av VO₂ max utökats till lägre konditionsintervall och samtidigt erbjuds användarna möjligheten att få en notis om deras konditionsnivå är låg för deras ålder och kön. Det utökade gränsvärdet, tillsammans med en ökad beräkningskapacitet och att användare som tar läkemedel som minskar hjärtfrekvensen har möjlighet att få mer precisa beräkningar än tidigare, kan öka forskares och klinikers användning av detta mätvärde för att mäta konditionen hos äldre och vid multipla sjukdomstillstånd.

Referenser

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 VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology*. 1999; 87(3): 1003–1008. doi: 10.1152/jap.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/jap.2009.108.5.1034.
- 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.
- ³⁷Zweierink 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.