



Apple Watchを使用した最大酸素 摂取量による心肺機能の推定

2021年5月

目次

| | |
|-----------------------------------|----------|
| 概要..... | 3 |
| はじめに | 3 |
| 定義..... | 3 |
| 測定と推定..... | 3 |
| 有用性 | 3 |
| 遺伝的要素 | 3 |
| 介入..... | 4 |
| Apple Watchでの心肺機能の測定 | 4 |
| 指標の説明..... | 4 |
| 開発 | 7 |
| 試験計画..... | 7 |
| 統計的手法 | 7 |
| 結果..... | 8 |
| 考察 | 10 |
| まとめ..... | 11 |
| 参考文献 | 11 |

概要

watchOS 7を搭載したApple Watch Series 3以降のApple Watchでは、更新されたアルゴリズムを使用してユーザーの心肺機能レベルが推定されます。心肺機能レベルは最大酸素摂取量 (VO₂ max)、つまり個人が吸気から取り込める酸素の最大量で測定されます。今回の更新では、最大酸素摂取量の推定がより低い範囲まで拡張され、さらにこの指標の可用性も広がっています。さらに、watchOS 7.2の搭載により、ユーザーは、iPhoneのヘルスケアAppで自分の心肺機能レベルが年齢層と性別に基づいてどのように分類されているかを確認し、低い範囲に分類された場合には通知を受け取ることができます。本書では、これらの機能を使ってできることについて、試験と検証も含めて詳しく説明します。

はじめに

定義

最大酸素摂取量は、個人が吸気から取り込み、細胞代謝によって消費できる酸素の最大量です。したがって、最大酸素摂取量は、複数の器官系が関係しており、呼吸から末端器官での酸素消費に至る経路のさまざまな地点で多数の要因の影響を受けるため、心肺機能 (CRF) 全体の良い指標となります¹。最大酸素摂取量の値は通常、体重に対して正規化され、1分間の体重1 kgあたりの酸素量がミリリットル単位 (ml/kg/分) で報告されます。この値は通常、年齢が上がると低下し、集団レベルでは生物学上の性別によっても異なります²。

測定と推定

最大酸素摂取量の測定は、心肺運動負荷試験 (CPET) 中に行います。CPETでは、被験者にフェースマスクを着用した状態で自転車エルゴメーターに乗るかまたはトレッドミルで歩行してもらい、徐々に強度レベルを上げて、吸気と呼気に含まれる酸素量を直接測定します³。多くの場合、個人が試験中に消費する酸素の量は、仕事率を上げていってもある時点で増加しなくなります。この時点の値を最高酸素摂取量 (VO₂ peak) と見なします。真の最大値に達しているという確証はありませんが、この値を最大酸素摂取量として使用します⁴。

実際には、最大酸素摂取量または心肺機能は、最大下運動負荷時の測定値から推定するのが一般的です。これらの試験は、最大負荷を使用するCPETと比べると低コストで時間もかからず、必要な運動負荷が低いため被験者の負担が少なくなります。

最大下運動負荷時の結果から最大酸素摂取量を導き出せるという有意な証拠もあります⁵。

有用性

最大酸素摂取量、または密接に関連する代謝当量 (MET、1 MET = 約3.5 ml/kg/分) によって測定される心肺機能は、30年以上前から、男性と女性の全死因死亡および心血管死亡、さらに心血管系事象の予測因子であると繰り返し指摘されてきました^{6, 7, 8}。一部の研究において、心肺機能は、高血圧、肥満、高コレステロール血症などの、心血管死亡および全死因死亡のよく知られたリスク要因に依存しておらず、これらのリスク要因より高い予測性能を示すことがわかっています^{9, 10, 11}。

こうした予後的有用性により、医学界および科学界では、フラミンガム研究などの従来のリスクモデルを補助する¹²、さらにはそれに代わるものとして¹³、心肺機能レベル測定の通常の診療への導入が提唱されています。この予測的有用性は、心不全の患者など、一般集団以外の疾患別コホートにも該当します¹⁴。また、周期管理^{15, 16}、心臓リハビリテーションのための照会¹⁷など、特定の事象に関連する臨床的判断においてもその予測的有用性が認められています。こうした有用性の実証に応じる形で、米国心臓協会 (AHA) は2016年に心肺機能のバイタルサイン (生命兆候) としての機能を認め、心肺機能の評価をより日常的に行うことを提唱しています⁵。

遺伝的要素

遺伝的要素と、個人の最大酸素摂取量および運動による最大酸素摂取量の変化には強い相関があります。基準として、個人間に見られる最大酸素摂取量の差の約50%~70%^{18, 19}、運動トレーニングによる最大酸素摂取量の改善に見られる差異の約20%~60%が、遺伝的要因によって決まると言われています^{5, 20}。

介入

最大酸素摂取量を経時的に改善または維持することは、死亡率の低下と強い関連があります。Laukkanen氏らによって500人を超える男性を対象に11年にわたって行われた研究では、最大酸素摂取量が1 ml/kg/分増加するごとに死亡リスクが9%低下することがわかっています²¹。研究レベルで最大酸素摂取量が最も改善したのは高強度インターバルトレーニングです^{22, 23, 24}。6週間から12週間のプログラム期間の間に、ほとんどの場合、最大酸素摂取量に約5%~10% (ml/kg/分単位) の改善が見られました。重要なのは、最大酸素摂取量は活動量低下または運動不足により、それがプログラム期間と比べてかなり短期間 (2週間から3週間) であっても同程度以上に低下 (最大27%低下) すると報告されていることです^{25, 26}。最大酸素摂取量が増加した人と増加していない人との比較では、身体活動が増えていても最大酸素摂取量が改善していなければ、同じ生存利益が得られないと見られています²⁷。

Apple Watchでの心肺機能の測定

本書では、心肺機能の指標の開発と検証、Apple Watchを使用した最大酸素摂取量の推定値について説明します。本書の対象読者は、この推定値の業務への使用に関心のある研究者、医療従事者、開発者、そして最大酸素摂取量とそのApple Watchを使用した測定および検証方法について詳しく知りたいとお客様です。Apple Watchで最大酸素摂取量の推定値を設定および表示する方法の詳細は、support.apple.com/ja-jp/HT211856を参照してください。

指標の説明

Apple Watchに表示される心肺機能は、身体活動に応じたユーザーの心拍数の測定に基づく、ユーザーの最大酸素摂取量の推定値 (ml/kg/分) です。watchOS 7で最大酸素摂取量の推定に使用されるアルゴリズムが更新されたことにより、Apple Watch Series 3以降を使用している場合は、心肺機能の推定範囲がより低い範囲まで拡張 (14~60 ml/kg/分) されています。iOS 14のヘルスケアAppでは、最大酸素摂取量は図1に示すように「心肺機能」に表示されます。最大酸素摂取量の値は、GPS、心拍信号の品質が十分な状態で屋外の比較的平坦な (上りと下りの斜面の勾配が5%未満の) 地面で行うウォーキング、ランニング、またはハイキングの後、および運動 (安静時から最大値までの心拍数の上昇率が約30%) の後に生成されます。ユーザーがこのようなワークアウトを初めて行う際には推定値は生成されません。また、ユーザーは最初の推定値が生成されるまで1日間、Apple Watchを装着しておく必要があります。

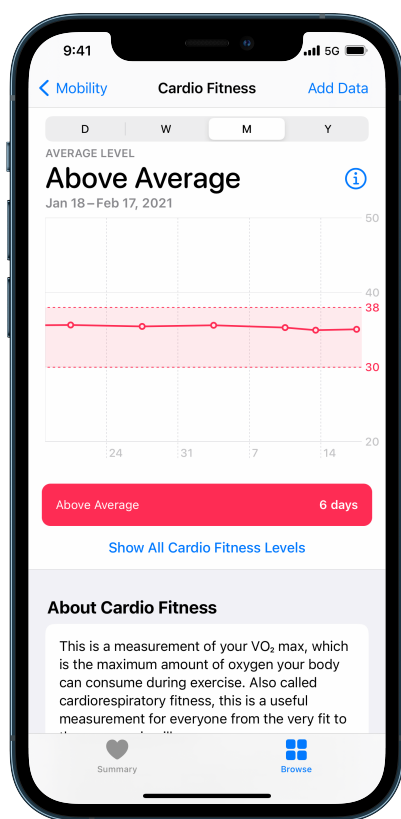


図1:iOS 14のヘルスケアAppの心肺機能表示

こうした最大酸素摂取量の推定は、最高酸素摂取量ではなく、最大酸素摂取量の最大下予測値に基づいて行われています。したがって、ユーザーは推定値を得るために最高心拍数を達成する必要はありませんが、概念としての最高心拍数は必要になります。この理由から、最高心拍数を下げる可能性のある薬を服用しているユーザーは、ヘルスケアAppの「ヘルスケアの詳細」でそうした薬の服用を示すことによって、最大酸素摂取量のより正確な推定値を得られるようになります(図2を参照)。

iOS 14.3で導入された機能として、20歳以上のユーザーは、最大酸素摂取量の推定値によって測定された心肺機能レベルが一貫して明確に低く、長期的な健康上の問題のリスクまたは現時点での日常活動の制限を示唆している場合に通知を受けるオプションを使用できます。20～59歳のユーザーの場合、この通知のしきい値は、Fitness Registry and Importance of Exercise National Database²で決められている性別と年代別の5つの区分のうち最も低い区分になります。60歳以上のユーザーの場合、最大酸素摂取量の絶対しきい値として、高齢の男性および女性が自立した生活を送るためのしきい値であることを示唆するデータに基づいて、男性には18 ml/kg/分、女性には15 ml/kg/分が使用されます²⁸。心肺機能レベルが低い場合に通知を受け取りたいユーザーは、この機能の使用に同意しなければなりません。これには、ヘルスケアAppでオンボーディング(使用開始ガイド)を完了する必要があります。オンボーディングでは、機能の説明が示され、アラートを正確に表示させるために必要な年齢、性別、関連する薬などの情報が収集されます。さらに、心肺機能を低下させる可能性のある要因の概要が表示され、最大酸素摂取量の重要性と通知が発生する原因を説明する、オプションの教育コンテンツが表示されます(図3を参照)。

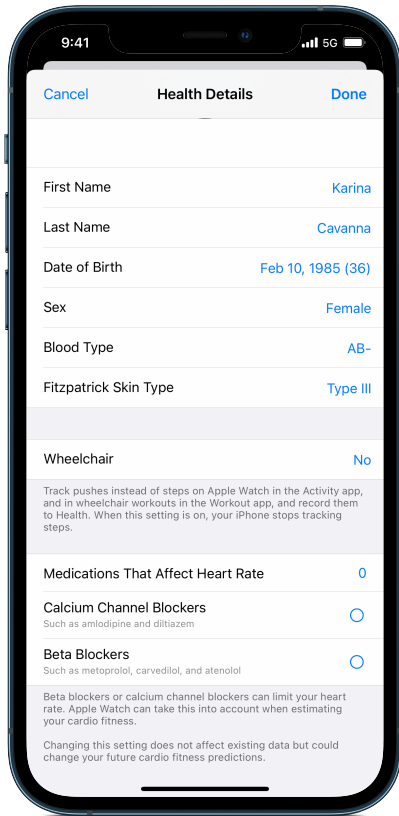


図2: iOS 14のヘルスケアAppの「ヘルスケアの詳細」で「心拍数に影響を与える薬」を設定できる

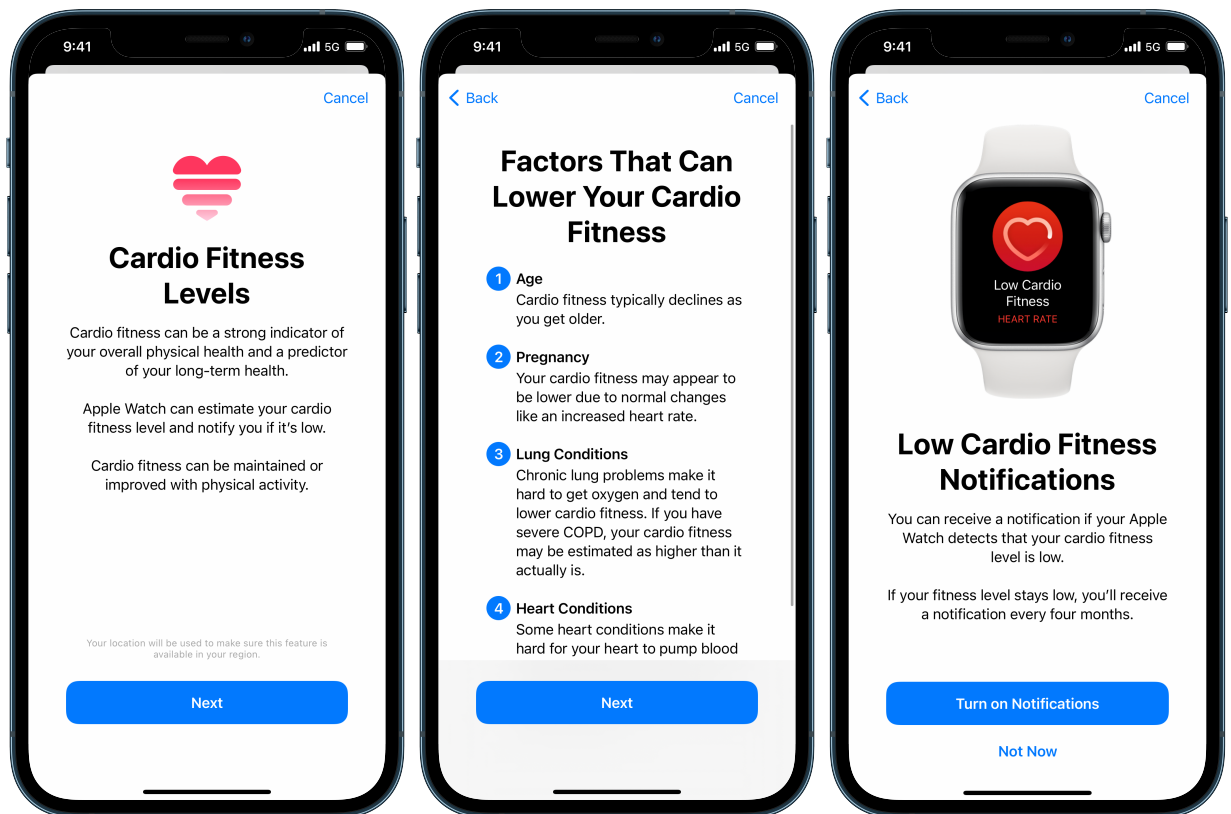


図3: iOS 14のヘルスケアAppの「心肺機能レベル低下の通知」のオンボーディング

開発

試験計画

Appleは、米国治験審査委員会 (IRB) の承認を受け、この目的のために自分のデータを収集および使用することに同意した被験者の協力を得て、複数の試験を通して最大酸素摂取量の指標を設計および検証するためのデータを収集しました。

被験者は、Apple Watch Series 4を装着した状態で、心肺運動負荷試験 (CPET) と呼ばれる、最大酸素摂取量試験、最大下酸素摂取量試験、またはその両方を実施しました。トレッドミルと自転車エルゴメーターを含む、CPETのさまざまな試験プロトコールが使用されました。各被験者は、試験期間中に最大6回のCPETを実施しました。連続した試験の間には10日以上の間隔を置き、被験者が試験と試験の間に十分な休息時間を取ったり、各CPETの前後に十分なデータ収集期間を確保したりできるようにしました。CPETのデータを使用して、プロトコールが正しく実施されており、被験者の心拍数が予測される最大心拍数の60%以上に到達していることを確認しました。ガス交換異常や低品質の心拍信号、不整脈の検出、痛みの報告、生体力学的非効率性が見られた試験データは、その後のすべての分析から除外しました。アルゴリズムの開発には、検証ステップに合格した試験データを使用しました。各被験者の最大酸素摂取量の基準値を得るために、最大下範囲の心拍数と酸素摂取量を使用して線形予測を行い、年齢から予測される最大心拍数に基づいて最大酸素摂取量を求めました。β遮断薬などの心拍数を抑える薬を服用しているユーザーについては、公開されている予測値に応じて、最大心拍数の予測値を低下させました²⁹。

被験者は、監督官の立ち会いの下で行われるCPET中にApple Watchを装着することに加えて、試験期間中の日常活動でもApple Watchを装着し、iPhoneを携帯しました。これらの活動には、被験者によって記録されるワークアウトも含まれます。この期間にApple Watchのさまざまなセンサー (光電式容積脈波センサー、加速度センサー、ジャイロスコップ、気圧計、GPS) からのデータを収集し、最大酸素摂取量のアルゴリズムの設計に使用しました。

アルゴリズムの精度を検証し、過剰適合を避けるために、一部の被験者についてはすべてのデータをアルゴリズムの設計に使用することを控えました。別途記載している場合を除き、アルゴリズムのパフォーマンスは、各被験者について得られた、Apple Watchでの前回の有効な最大酸素摂取量の推定値と、すべての選別されたCPETに基づく最大下予測値の平均を比較することによって計算しました。

統計的手法

Apple Watchでの最大酸素摂取量の妥当性は、各被験者のApple Watchでの前回の有効な最大酸素摂取量の推定値の平均とすべての選別されたCPETに基づく最大酸素摂取量の最大下予測値の平均について、これらの平均間の誤差の平均と標準偏差として計算しました。信頼性は、Apple Watchでの前回の有効な最大酸素摂取量の推定値とApple Watchでの28日より前の最大酸素摂取量の推定値との間の、被験者ごとの絶対一致度を計算することによって評価し、級内相関係数 (ICC) として報告しました。Apple Watchでの最大酸素摂取量の一貫性は、5つ以上の推定値が生成された被験者のApple Watchでのすべての最大酸素摂取量の推定値についての、被験者あたりの中央値と90パーセントイルの標準偏差として表されます。最後に、Apple Watchでの最大酸素摂取量の可用性を、Apple Watchで最大酸素摂取量の推定値が生成されたすべての被験者の5.75分より長い屋外での歩行ワークアウトの割合、および5.75分より長い屋外での歩行ワークアウトを10回以上実施し、10回のワークアウト後にApple Watchでの最大酸素摂取量の推定値を1回以上受け取った被験者の割合という、2つの方法で計算しています。

結果

設計と検証にデータを使用した被験者の基本特性を表1に示します。

表1. 被験者の特性

| | 設計 (N = 534) | 検証 (N = 221) |
|--|--------------------|--------------------|
| 性別 — 人数 (%) | | |
| 女性 | 191(36) | 94(43) |
| 男性 | 343(64) | 127(57) |
| 年齢 — 歳* (平均±標準偏差) | 53 ± 18 | 55 ± 17 |
| 年齢分布 — 人数 (%) | | |
| 44歳以下 | 207(39) | 74(33) |
| 45~54歳 | 67(13) | 26(12) |
| 55~65歳 | 57(11) | 36(16) |
| 66歳以上 | 203(38) | 85(38) |
| 最大酸素摂取量の基準値 — ml/kg/分 (平均±標準偏差) | 31.7 ± 10.6 | 29.7 ± 10.5 |
| 観察期間 — 日数 (平均±標準偏差) | 441 ± 137 | 390 ± 138 |
| 併存疾患 — 人数 (%) | | |
| 関節炎 | 51(10) | 17(8) |
| 糖尿病 | 38(7) | 23(10) |
| 脳卒中の既往歴 | 9(2) | 5(2) |
| 冠動脈疾患 | 41(8) | 24(11) |
| 心筋梗塞の既往歴 | 34(6) | 16(7) |
| COPD | 4(1) | 3(1) |
| 心不全 | 10(2) | 5(2) |
| 高血圧 | 121(22) | 47(21) |
| 喫煙状態(たばこ) — 人数 (%) | | |
| 現喫煙者 | 5(1) | 1(1) |
| 元喫煙者 | 63(12) | 37(17) |
| 喫煙経験なし | 300(56) | 129(58) |
| 喫煙状態不明 | 166(31) | 54(24) |
| BMI分類 — 人数 (%) | | |
| 低体重 (BMI < 18.5) | 1(<1) | 2(<1) |
| 標準体重 (18.5 ≤ BMI < 25.0) | 215(40) | 99(45) |
| 過体重 (25.0 ≤ BMI < 30.0) | 220(41) | 77(35) |
| 肥満 (BMI ≥ 30.0) | 98(18) | 43(19) |
| *生年に基づく。 | | |

設計データセットと検証データセットに対するアルゴリズムのパフォーマンスを表2に示します。設計および検証の被験者の基準値のプロット(CPETから得られた最大酸素摂取量のユーザーごとの平均値とApple Watchでの最終的な最大酸素摂取量の推定値との比較)を図4に示します。アルゴリズムのパフォーマンスは、ワークアウト中に収集されたデータに対して評価しました。一部の被験者(設計グループ132名、検証グループ62名)については、屋外でのウォーキング中のワークアウト以外でも最大酸素摂取量の推定を行い、Apple Watchでワークアウトが開始されていない場合に最大酸素摂取量を推定する能力の評価も行いました。これらのユーザーのうち、設計グループでは、ワークアウトを行っていないときの推定値が、ワークアウト中の推定値より平均で0.32 ml/kg/分高くなっていました。検証グループでは、ワークアウト中とワークアウトを行っていないときの推定値の間に有意な差は検出されませんでした。

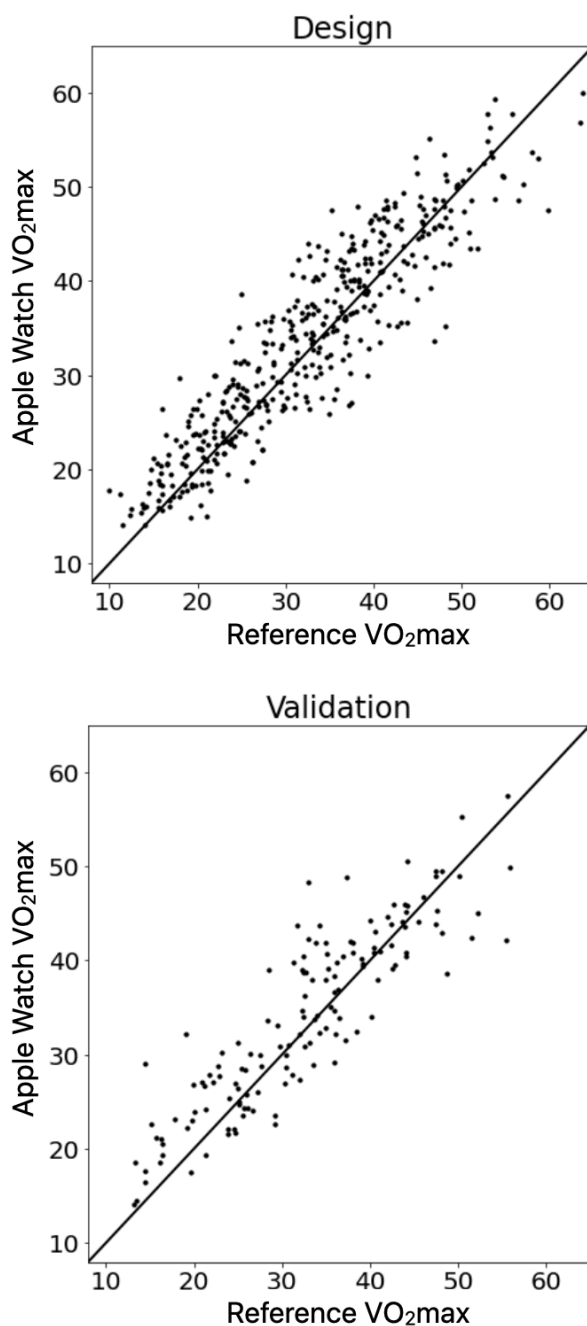


図4：設計セットと検証セットの被験者の最大酸素摂取量の基準値と推定値 (ml/kg/分) の比較

表2. 最大酸素摂取量のパフォーマンス

| 指標 | 説明 | 設計 (N = 534) | 検証 (N = 221) |
|-----|---|-------------------|-------------------|
| 妥当性 | 誤差 (最大酸素摂取量の推定値の平均 - 最大下予測基準値の平均) — ml/kg/分 (平均±標準偏差) | 1.2 ± 4.4 | 1.4 ± 4.7 |
| 信頼性 | 当該セッションのデータおよびメタデータのみを使用した前回の最大酸素摂取量の推定値と、当該セッションのデータおよびメタデータのみを使用した28日より前の最大酸素摂取量の推定値とのICC A-1の比較 — ICC [信頼区間] | 0.89 [0.86, 0.91] | 0.86 [0.80, 0.90] |
| 一貫性 | ユーザーあたりの最大酸素摂取量の推定値の標準偏差 — ml/kg/分 (最大酸素摂取量の推定値の割合 (%)) | | |
| | 中央値 | 1.2 (3.7%) | 1.2 (3.4%) |
| | 90パーセンタイル | 2.6 (7.6%) | 2.6 (7.2%) |
| 可用性 | 推定値を受け取った、5.75分より長い屋外での歩行ワークアウトの割合 | 79% | 78% |
| | 5.75分より長い屋外での歩行ワークアウトを10回以上実施し、最初の10回のワークアウトで1つ以上の推定値を受け取った被験者の割合 | 93% | 93% |

考察

最大酸素摂取量を使用した心肺機能の評価は、リスク層別化の手段として注目度が高まっており、中にはバイタルサインとして使用できると主張する研究者もいます⁵。実際には、用途におけるメリットが実証されているにもかかわらず、CPETを使用した心肺機能の客観的測定は、費用がかかる、被験者に負担がかかる、複数の専門科での標準治療としての採用が限定的であるといった理由で、広く利用されるには至っていません³⁰。ウェアラブル技術によりユーザーの最大酸素摂取量を正確に推定できれば、心肺機能のスクリーニングを、より低コストで多くの人々に拡大できる可能性があります。また、心臓リハビリテーションなどのプログラムで、病院での次の診察までの期間に患者の遠隔モニタリングを行うことができるかもしれません。このように正確で可用性のある最大酸素摂取量の推定値を使用して、リスク層別化や、リスクを低減するよう設計されたプログラムへの反応に対する指針とすることもできます。たとえば、術前評価やリハビリテーションが挙げられます³¹。

本書に示すApple Watchで最大酸素摂取量を推定する改善されたアルゴリズムは、図4に示すように最大酸素摂取量の基準値が幅広い心肺機能レベルに分布している集団を対象として設計と検証が行われました。被験者の半数近くが55歳を超えており、約10%が冠動脈疾患の既往歴がありました。試験対象集団の人種と民族の多様性は米国の人口を近似するものではありませんでしたが、Apple Watchで最大酸素摂取量の推定値を求めるための重要な入力データである心拍数は、内部と外部のどちらの試験でも、複数の皮膚の色に対して一貫した精度を示すことが示されています³²。

watchOS 7で最大酸素摂取量の推定範囲がより低い範囲まで拡張されたこと、またワークアウト中以外でも推定できるようになったことにより、心肺機能の低い方に対するこの指標の可用性が高まっています。3分より長い、屋外でのウォーキング、屋外でのランニング、またはハイキングのワークアウトを1回以上行い、ワークアウトAppを使用して追跡している被験者のうち、Apple Watchで最大酸素摂取量の推定値を1回以上受け取った方は90%を超えました。屋外での歩行のワークアウトの回数が増えると、Apple Watchで最大酸素摂取量の推定が行われる可能性と精度も高まります。

Apple Watchによる最大酸素摂取量の推定は、平均誤差が1 MET未満で、ICCが0.85を上回り、一般的に使用されている最大酸素摂取量の測定方法と比較して正確で信頼性が高いと言えます。Apple Watchでの最大酸素摂取量の精度は、基準値の精度とほぼ等しい数値を示しています。最大下運動負荷試験のプロトコールによる事前の測定では、誤差の平均はほぼゼロ、標準誤差は1 METとなっています³³。試験-再試験信頼度の観点では、最大下トレッドミル試験でのICCが0.75であるのに対し、Apple Watchでの最大酸素摂取量の検証データでのICCは0.87です³⁴。

新しいアルゴリズムにより、β遮断薬やカルシウムチャネル遮断薬など、心拍数を抑える薬を服用し、Apple WatchとペアリングされたiPhoneのヘルスケアAppでこの情報を報告しているユーザーは、以前のバージョンのiOSとwatchOSによる推定より精度の高い、最大酸素摂取量の推定値が得られるはずですが、これらの薬の扱いでは、一部のβ遮断薬の用量、心臓選択性、または内因性交感神経刺激作用による区別は行っていません。これらはいずれも有意な入力データとなる可能性があります、使いやすさを優先して除外しています。このアプローチでは、「ヘルスケアの詳細」設定に薬の服用が適切に反映されている場合、β遮断薬やカルシウムチャネル遮断薬を服用している検証コホートのユーザーについての推定誤差が、 11.8 ± 4.0 ml/kg/分から 1.6 ± 3.1 ml/kg/分に減少しています。心拍数を抑える薬を服用し、この情報を入力していないユーザーは、実際の推定値より高い値を受け取っています。これらの薬（パフォーマンス不安に対するプロプラノロールなど）を低用量または必要な用量で服用しているが、最大心拍数を常に低下させているわけではないユーザーは、この情報を入力しないほうが、より正確な推定値が得られる可能性が高くなります。これらの薬は幅広く使用されているため³⁵、特に高齢のユーザーの場合、最大酸素摂取量を正確に推定するには、これらの点について適切に説明することが重要です。

条件によっては、ユーザーの最大酸素摂取量の推定が不正確になることがあります。ヘルスケアAppに入力している年齢や性別、体重が正しくないユーザーについては、最大酸素摂取量の推定値が一貫して不正確になる可能性があります。妊娠に関連する通常の生理学的変化も、不正確な推定の原因となることがあります。Apple Watchによって正確に検出できない方法でユーザーの負荷が高まる行動をしている間にセンサーデータが記録された場合、個々の推定値が低くなる場合があります。このような行動の一般的な例としては、重いバックパックや子供などの自重以外の重量物の運搬、ユーザーの負荷が高まる砂などの地面でのウォーキングやランニングが挙げられます。同様に、補助器具の使用やベビーカーを押す行動も、Apple Watchでの最大酸素摂取量の推定値の可用性や精度を低下させることがあります。脱水症、カフェインの摂取、高温、高高度への直近の移動など、心拍数を上昇させる要因によって推定値が低くなることもあります。Apple Watchでの最大酸素摂取量の精度を高めるには、屋外での歩行ワークアウトを頻繁に行う、ワークアウト中の運動量を高くする、Apple Watchを一般的なワークアウトセッション中以外でも1日中装着するなどの方法があります。

心拍数を適切に上昇させて酸素需要を補うことができない病態である変時性不全³⁶を抱えるユーザーは、最大酸素摂取量の推定値が高くなる場合があります。変時性不全は主に心不全と関連しており、この病態が見られる患者の約30%~80%（診断基準によって異なります）が心不全を発症しています³⁷。さらに、慢性閉塞性肺疾患（COPD）³⁸、エリテマトーデス（紅斑性狼瘡）³⁹などの自己免疫疾患についても、高い割合の患者に関連性が認められています⁴⁰。

変時性不全に加えて、ほかの病状によってもApple Watchでの最大酸素摂取量の推定値の精度が低下する可能性があります。これには、心拍数が動作や運動から切り離される病状や医療機器（痛み、不整脈、ペースメーカー、心臓補助装置など）、運動耐性を大幅に制限し、患者の心拍数が予測される最大心拍数に近づくことを妨げる病状（末梢動脈疾患など）、非効率な歩き方の原因となる骨格や神経筋の状態など、歩行障害を大幅に悪化させる病状（多発性硬化症、脳性麻痺など）が含まれます。

まとめ

watchOS 7を搭載したApple Watch Series 3以降のApple Watchでは、最大酸素摂取量の推定範囲が心肺機能のより低い範囲まで拡張されており、同時に心肺機能レベルがユーザーの年齢と性別に対して低い場合に通知を受け取るオプションが用意されています。このような範囲の拡張に加えて、推定の可用性が向上し、心拍数を抑える薬を服用しているユーザーが以前より正確な推定値を受け取るオプションを使用できるようになったことで、研究者と医師が、高齢者や併存症状のある患者の健康状態の追跡に、この指標を使用できる可能性が高まると考えられます。

参考文献

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.