

Supplemental Digital Content 1. Associations between change in metabolites and change in cardiometabolic traits.

Δ Risk Factor	Δ Metabolite	Beta Coefficient	p-Value
CRF (mL/kg/min)	<i>N</i> -Acetyl-L-Glutamic Acid	-0.30	5.20×10^{-4}
	Homogentisic Acid	-0.29	7.14×10^{-4}
	Kynurenic Acid	-0.29	7.68×10^{-4}
	Proline	-0.28	1.54×10^{-3}
	Bilirubin	0.24	3.63×10^{-3}
	Tyrosine	-0.25	3.75×10^{-3}
	Malic Acid	0.24	4.02×10^{-3}
	Pyroglutamic Acid	0.23	4.41×10^{-3}
	Kynurenic Acid	-0.24	4.65×10^{-3}
	1,5-Anhydroglucitol	-0.24	5.88×10^{-3}
	2-Hydroxyglutaric Acid	0.22	6.95×10^{-3}
	Glutamate	-0.24	7.20×10^{-3}
	Ornithine	-0.22	9.78×10^{-3}
	NMMA	-0.22	1.08×10^{-2}
	Histidine	-0.22	1.11×10^{-2}
	Alanine	-0.22	1.13×10^{-2}
ADMA/SDMA	-0.22	1.23×10^{-2}	
Thyroxine	-0.21	1.26×10^{-2}	
Methionine	-0.21	1.39×10^{-2}	
Citrulline	-0.21	1.53×10^{-2}	

	Valine	-0.21	1.93×10^{-2}
	C3-Carnitine	-0.20	2.09×10^{-2}
	Lysine	-0.19	2.10×10^{-2}
	Kynurenine	-0.19	2.76×10^{-2}
	Carnitine	-0.19	2.86×10^{-2}
	Creatine	-0.19	3.01×10^{-2}
	Oxaloacetic Acid	-0.18	3.14×10^{-2}
	Pyruvic Acid	-0.18	3.34×10^{-2}
	Xanthurenic Acid	-0.18	3.41×10^{-2}
	Glutathione Reduced	0.18	3.49×10^{-2}
	Niacinamide	-0.18	3.62×10^{-2}
	Cyclic AMP	-0.16	4.64×10^{-2}
	<i>cis/trans</i> -Hydroxyproline	-0.17	4.68×10^{-2}
	Glutamine	-0.17	4.78×10^{-2}
	C4-Methylmalonyl Carnitine	-0.17	4.83×10^{-2}
Weight	Proline	0.27	1.06×10^{-3}
	Kynurenic Acid	0.26	2.00×10^{-3}
	Pyroglutamic Acid	-0.26	2.08×10^{-3}
	Methionine	0.25	2.30×10^{-3}
	Uridine	0.24	4.44×10^{-3}
	3-Hydroxybutyric Acid	-0.23	7.10×10^{-3}
	Niacinamide	0.22	7.32×10^{-3}
	Creatinine	0.22	9.25×10^{-3}

	Leucine	0.22	9.35×10^{-3}
	1,5-Anhydroglucitol	0.22	9.66×10^{-3}
	Citric Acid/Isocitric Acid	-0.21	1.11×10^{-2}
	C7-Carnitine	0.21	1.11×10^{-2}
	Isoleucine	0.21	1.13×10^{-2}
	Kynurenine	0.21	1.15×10^{-2}
	Histidine	0.21	1.20×10^{-2}
	Taurine	-0.20	1.65×10^{-2}
	Acetoacetic Acid	-0.20	1.89×10^{-2}
	Glycerol	0.19	1.98×10^{-2}
	Arginine	0.19	2.22×10^{-2}
	Thyroxine	0.19	2.23×10^{-2}
	Glycerol-3-Phosphate	0.18	3.45×10^{-2}
	Pyruvic Acid	0.18	3.61×10^{-2}
	Glutathione Reduced	-0.17	3.92×10^{-2}
	Cyclic AMP	0.17	4.02×10^{-2}
	Kynurenic Acid	0.17	4.07×10^{-2}
	Oxaloacetic Acid	0.17	4.09×10^{-2}
	C14-Carnitine	0.17	4.18×10^{-2}
	Bilirubin	-0.17	4.35×10^{-2}
	<i>N</i> -Acetyl-L-Glutamic Acid	0.17	4.37×10^{-2}
	Choline	0.17	4.44×10^{-2}
	Serine	-0.17	4.49×10^{-2}

	Valine	0.17	4.80×10^{-2}
WC	Alanine	0.28	6.26×10^{-4}
	Kynurenic Acid	0.28	7.18×10^{-4}
	Citric Acid/Isocitric Acid	-0.27	9.69×10^{-4}
	Glutamate	0.25	2.57×10^{-3}
	Proline	0.24	3.22×10^{-3}
	Pyroglutamic Acid	-0.24	3.68×10^{-3}
	Glutathione Reduced	-0.24	3.72×10^{-3}
	Methionine	0.23	4.30×10^{-3}
	Carnitine	0.24	4.49×10^{-3}
	Leucine	0.24	4.59×10^{-3}
	Kynurenine	0.23	4.79×10^{-3}
	Arachidonoylglycerol	0.23	4.89×10^{-3}
	3-Hydroxybutyric Acid	-0.22	8.36×10^{-3}
	Creatinine	0.22	8.72×10^{-3}
	Thyroxine	0.21	9.42×10^{-3}
	Uridine	0.21	1.19×10^{-2}
	Arginine	0.21	1.31×10^{-2}
	Histidine	0.21	1.37×10^{-2}
	Homogentisic Acid	0.20	1.54×10^{-2}
	Kynurenic Acid	0.19	2.16×10^{-2}
	Isoleucine	0.19	2.33×10^{-2}
	C3-Carnitine	0.19	2.36×10^{-2}

	NMMA	0.18	2.70×10^{-2}
	Anthranilic-Acid	-0.18	3.16×10^{-2}
	C7-Carnitine	0.18	3.23×10^{-2}
	C4-Methylmalonyl Carnitine	0.17	3.73×10^{-2}
	Oxaloacetic Acid	0.17	3.93×10^{-2}
	Glycerol-3-Phosphate	0.17	4.08×10^{-2}
	Pyruvic Acid	0.17	4.24×10^{-2}
	Serine	-0.17	4.41×10^{-2}
	Alpha-Glycerophosphocholine	0.23	4.41×10^{-2}
	Maleic Acid	-0.17	4.74×10^{-2}
	Bilirubin	-0.16	4.88×10^{-2}
BMI	Pyroglutamic Acid	-0.28	4.94×10^{-4}
	Methionine	0.26	1.05×10^{-3}
	Uridine	0.23	4.62×10^{-3}
	3-Hydroxybutyric Acid	-0.23	5.03×10^{-3}
	Kynurenic Acid	0.22	5.90×10^{-3}
	Niacinamide	0.22	5.95×10^{-3}
	Leucine	0.22	6.60×10^{-3}
	Isoleucine	0.22	6.73×10^{-3}
	Histidine	0.21	9.87×10^{-3}
	Pyruvic Acid	0.21	1.01×10^{-2}
	Glycerol	0.21	1.06×10^{-2}
	Acetoacetic Acid	-0.20	1.23×10^{-2}

	Kynurenine	0.20	1.46×10^{-2}
	Lactic Acid	0.20	1.48×10^{-2}
	Taurine	-0.19	2.09×10^{-2}
	Oxaloacetic Acid	0.18	2.11×10^{-2}
	C7-Carnitine	0.19	2.26×10^{-2}
	Creatinine	0.18	2.37×10^{-2}
	Glycerol-3-Phosphate	0.18	2.52×10^{-2}
	Creatine	0.18	2.63×10^{-2}
	Citric Acid/Isocitric Acid	-0.18	2.73×10^{-2}
	1,5-Anhydroglucitol	0.18	2.80×10^{-2}
	Serine	-0.18	2.85×10^{-2}
	Arginine	0.18	2.87×10^{-2}
	Orotic Acid	-0.18	3.13×10^{-2}
	Thyroxine	0.18	3.15×10^{-2}
	Bilirubin	-0.17	3.17×10^{-2}
	Valine	0.18	3.20×10^{-2}
	Glutathione Reduced	-0.18	3.20×10^{-2}
	Homogentisic Acid	0.17	4.16×10^{-2}
	<i>N</i> -Acetyl-L-Glutamic Acid	0.17	4.36×10^{-2}
	Choline	0.16	4.81×10^{-2}
Fasting Insulin	C8-Carnitine	-0.33	6.09×10^{-4}
	Xanthurenic Acid	0.30	1.91×10^{-3}
	Creatine	0.30	1.94×10^{-3}

	Valine	0.30	2.17×10^{-3}
	C10-Carnitine	-0.29	2.58×10^{-3}
	C12-Carnitine	-0.29	2.92×10^{-3}
	ADP	-0.28	3.63×10^{-3}
	Serine	-0.27	5.19×10^{-3}
	Kynurenic Acid	0.26	6.73×10^{-3}
	Taurocholic Acid	0.26	8.87×10^{-3}
	C16-Carnitine	-0.25	9.21×10^{-3}
	C6-Carnitine	-0.25	1.11×10^{-2}
	Glutamate	0.25	1.21×10^{-2}
	Glycine	-0.24	1.39×10^{-2}
	Tryptophan	0.22	2.25×10^{-2}
	Succinic Acid/Methylmalonic Acid	-0.22	2.42×10^{-2}
	Thyroxine	0.22	2.44×10^{-2}
	C3-Carnitine	0.21	3.03×10^{-2}
	Tyrosine	0.21	3.14×10^{-2}
	C18:1-Carnitine	-0.20	3.72×10^{-2}
	Kynurenic Acid	0.20	3.89×10^{-2}
	Indole-3-Propanoic Acid	-0.20	4.63×10^{-2}
	Cystamine	0.20	4.71×10^{-2}
	Leucine	0.19	4.76×10^{-2}
HOMA IR	UDP-GlcNAc	0.33	6.01×10^{-4}
	C8-Carnitine	-0.32	7.89×10^{-4}

	Creatine	0.30	1.98×10^{-3}
	ADP	-0.29	2.86×10^{-3}
	C10-Carnitine	-0.28	3.20×10^{-3}
	C12-Carnitine	-0.28	3.32×10^{-3}
	Xanthurenic Acid	0.28	3.49×10^{-3}
	Glucose Fructose Galactose	0.27	5.21×10^{-3}
	C16-Carnitine	-0.26	6.00×10^{-3}
	Serine	-0.26	7.18×10^{-3}
	Glycine	-0.26	7.41×10^{-3}
	Kynurenic Acid	0.26	7.56×10^{-3}
	Valine	0.26	8.23×10^{-3}
	Glutamate	0.25	1.09×10^{-2}
	Taurocholic Acid	0.24	1.42×10^{-2}
	C6-Carnitine	-0.23	1.70×10^{-2}
	C18:1-Carnitine	-0.22	2.18×10^{-2}
	Succinic Acid/Methylmalonic Acid	-0.22	2.40×10^{-2}
	Kynurenic Acid	0.21	3.00×10^{-2}
	Indole-3-Propanoic Acid	-0.21	3.05×10^{-2}
	C18:2-Carnitine	-0.20	3.28×10^{-2}
	Thyroxine	0.20	3.77×10^{-2}
	2-Hydroxybutyric Acid	0.20	4.06×10^{-2}
	Hydroxyphenylpyruvic Acid	0.20	4.34×10^{-2}
Insulin AUC	Kynurenic Acid	0.34	9.36×10^{-4}

	ADP	-0.33	1.31×10^{-3}
	Kynurenic Acid	0.31	2.42×10^{-3}
	Creatine	0.30	3.16×10^{-3}
	Alanine	0.28	6.53×10^{-3}
	Thyroxine	0.27	8.34×10^{-3}
	Glycine	-0.27	1.06×10^{-2}
	Serine	-0.26	1.20×10^{-2}
	Citric Acid/Isocitric Acid	-0.26	1.26×10^{-2}
	2-Hydroxybutyric Acid	0.26	1.29×10^{-2}
	Aspartate	0.24	1.79×10^{-2}
	Indole-3-Propanoic Acid	-0.24	1.80×10^{-2}
	Valine	0.24	2.08×10^{-2}
	Glutathione Reduced	-0.23	2.38×10^{-2}
	Methionine	0.22	3.66×10^{-2}
	Indoxyl Sulfate	0.21	3.80×10^{-2}
	Leucine	0.21	4.06×10^{-2}
	Choline	0.21	4.30×10^{-2}
2-Hour Glucose	Glycerol	0.25	5.25×10^{-3}
	C7-Carnitine	0.23	1.10×10^{-2}
	Inosine	-0.22	1.35×10^{-2}
	Kynurenine	-0.22	1.60×10^{-2}
	Thyroxine	0.22	1.62×10^{-2}
	C14-Carnitine	0.22	1.64×10^{-2}

	Indole-3-Propanoic Acid	-0.21	1.95×10^{-2}
	C2-Carnitine	0.21	2.04×10^{-2}
	Anandamide	0.21	2.30×10^{-2}
	Xanthosine	-0.20	2.33×10^{-2}
	2-Hydroxybutyric Acid	0.20	2.84×10^{-2}
	C6-Carnitine	0.19	3.34×10^{-2}
	Malic Acid	-0.19	3.51×10^{-2}
	3-Hydroxybutyric Acid	0.19	3.69×10^{-2}
	2-Amino adipic Acid	0.19	3.86×10^{-2}
	Leucine	0.19	3.96×10^{-2}
	Phosphocholine	0.18	4.26×10^{-2}
	Quinolinic Acid	-0.18	4.97×10^{-2}
SBP	Thymidine	0.22	9.30×10^{-3}
	Cysteamine	0.21	1.26×10^{-2}
	Taurine	-0.21	1.37×10^{-2}
	Trimethylamine- <i>N</i> -Oxide	0.20	1.52×10^{-2}
	Citric Acid/Isocitric Acid	-0.20	1.96×10^{-2}
	Anthranilic Acid	-0.19	2.36×10^{-2}
	1,5-Anhydroglucitol	0.17	4.80×10^{-2}
DBP	Taurine	-0.20	2.03×10^{-2}
	Aminoisobutyric Acid	-0.17	4.81×10^{-2}

AUC, area under the curve; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WC, waist circumference; CRF, cardiorespiratory fitness. Multiple regression adjusted for age, sex and baseline risk factor.

Supplemental Digital Content 2. Associations between baseline metabolites and change in cardiometabolic risk factors.

Δ Risk Factor	Metabolite	Beta Coefficient	p-Value	
CRF (mL/kg/min)	Cyclic AMP	0.26	6.77×10^{-4}	
	ADMA/SDMA	0.26	9.93×10^{-4}	
	Glycerol-3-Phosphate	0.25	2.37×10^{-3}	
	Cytidine	-0.21	1.05×10^{-2}	
	Taurine	0.21	1.15×10^{-2}	
	Citric Acid/Isocitric Acid	-0.18	2.18×10^{-2}	
	Taurine	0.19	2.46×10^{-2}	
	Alpha-Glycerophosphocholine	0.24	2.93×10^{-2}	
	C26-Carnitine	0.18	3.47×10^{-2}	
	AMP	0.16	3.75×10^{-2}	
	NMMA	0.16	3.97×10^{-2}	
	WC	Taurine	-0.25	1.15×10^{-3}
		Cyclic AMP	-0.20	7.09×10^{-3}
Citric Acid/Isocitric Acid		0.202	8.04×10^{-3}	
ADMA/SDMA		-0.16	3.46×10^{-2}	
ADP		-0.15	4.90×10^{-2}	
BMI	Uridine	-0.19	1.25×10^{-2}	
	Taurine	-0.19	1.52×10^{-2}	

	Cyclic AMP	-0.18	2.28×10^{-2}
	D-Gluconic Acid	-0.18	3.82×10^{-2}
	Alanine	-0.16	3.83×10^{-2}
Fasting Insulin	Deoxycholic Acid	0.17	6.79×10^{-3}
	UDP-Glucose/Galactose	0.15	2.00×10^{-2}
	Malonic Acid	-0.14	2.85×10^{-2}
	2-Aminoadipic Acid	0.14	2.89×10^{-2}
	Taurine	-0.14	3.37×10^{-2}
	Allantoin	-0.14	3.46×10^{-2}
	Oxaloacetic Acid	-0.14	3.70×10^{-2}
	C5-Valeryl Carnitines	0.15	4.09×10^{-2}
	Phosphocreatine	0.13	4.32×10^{-2}
	C26-Carnitine	-0.13	4.49×10^{-2}
	Taurine	-0.13	4.84×10^{-2}
HOMA IR	Deoxycholic Acid	0.17	8.43×10^{-3}
	Allantoin	-0.17	1.32×10^{-2}
	C26-Carnitine	-0.17	1.41×10^{-2}
	UDP-Glucose/Galactose	0.14	3.51×10^{-2}
	Taurine	-0.14	3.54×10^{-2}
	Malonic Acid	-0.14	3.71×10^{-2}
	Phosphocreatine	0.13	3.75×10^{-2}
	Oxaloacetic Acid	-0.14	3.87×10^{-2}

	C5-Valeryl Carnitines	0.14	4.72×10^{-2}
	2-Aminoadipic Acid	0.13	4.76×10^{-2}
Insulin AUC	Taurine	-0.20	1.72×10^{-3}
	Allantoin	-0.19	2.97×10^{-3}
	Pseudouridine	-0.18	4.23×10^{-3}
	Arginine	-0.15	1.36×10^{-2}
	ADMA/SDMA	-0.15	1.42×10^{-2}
	Dimethylglycine	-0.15	1.53×10^{-2}
	Choline	-0.14	2.45×10^{-2}
	Creatinine	-0.15	2.91×10^{-2}
	Kynurenic Acid	-0.14	2.93×10^{-2}
	Glyceric Acid	-0.13	3.01×10^{-2}
	NMMA	-0.13	3.56×10^{-2}
	<i>cis/trans</i> -Hydroxyproline	-0.13	4.45×10^{-2}
	Homocysteine	-0.13	4.47×10^{-2}
	Citrulline	-0.13	4.64×10^{-2}
	Phosphocholine	-0.12	4.72×10^{-2}
2-Hour Glucose	<i>cis/trans</i> -Hydroxyproline	-0.22	1.17×10^{-3}
	Hippuric Acid	-0.22	1.88×10^{-3}
	C10-Carnitine	-0.21	1.96×10^{-3}
	C7-Carnitine	-0.22	2.09×10^{-3}
	Creatinine	-0.24	2.16×10^{-3}
	C8-Carnitine	-0.20	3.12×10^{-3}

	Uric Acid	0.23	3.68×10^{-3}
	C14-Carnitine	-0.20	4.53×10^{-3}
	Citrulline	-0.19	5.65×10^{-3}
	C18-Carnitine	-0.21	5.68×10^{-3}
	Taurine	-0.19	6.73×10^{-3}
	C12-Carnitine	-0.19	7.33×10^{-3}
	Glucose/Fructose/Galactose	0.18	9.98×10^{-3}
	C6-Carnitine	-0.18	1.15×10^{-2}
	C5-Glutaryl Carnitine	-0.16	1.86×10^{-2}
	Histidine	-0.16	1.95×10^{-2}
	Hypoxanthine	0.16	2.31×10^{-2}
	C26-Carnitine	-0.16	2.38×10^{-2}
	Inosine	0.16	2.56×10^{-2}
	C16-Carnitine	-0.17	2.59×10^{-2}
	Choline	-0.16	2.74×10^{-2}
	Phosphocholine	-0.15	3.25×10^{-2}
	Keto Isocaproic Acid/Keto Methylvalerate	0.16	3.44×10^{-2}
	Allantoin	-0.15	3.68×10^{-2}
	2-Ketoisovaleric Acid	0.15	3.91×10^{-2}
	Dimethylglycine	-0.14	4.41×10^{-2}
	Glyceric Acid	-0.14	4.69×10^{-2}
	Xanthosine	0.14	4.77×10^{-2}

	Glycine	-0.15	4.82×10^{-2}
SBP	Quinolinic Acid	0.21	6.34×10^{-3}
	2-Hydroxyglutaric Acid	0.21	6.83×10^{-3}
	Anthranilic Acid	0.20	8.66×10^{-3}
	Thiamine	0.18	1.54×10^{-2}
	2-Amino adipic Acid	-0.19	1.68×10^{-2}
	Malonic Acid	0.18	2.01×10^{-2}
	C9-Carnitine	-0.17	2.69×10^{-2}
	C4-Butyryl Carnitines	0.17	2.77×10^{-2}
	Oxalic Acid	-0.17	3.20×10^{-2}
	Kynurenine	0.17	3.31×10^{-2}
	Homocysteine	-0.16	3.47×10^{-2}
	Glutamate	0.17	4.26×10^{-2}
	Kynurenine	0.16	4.47×10^{-2}
DBP	Glutamate	0.29	2.49×10^{-4}
	Thiamine	0.22	2.82×10^{-3}
	Uracil	0.22	3.10×10^{-3}
	Homogentisic Acid	0.21	4.70×10^{-3}
	Pyruvic Acid	0.19	7.54×10^{-3}
	Alpha-Ketoglutaric Acid	0.19	9.83×10^{-3}
	Quinolinic Acid	0.19	1.08×10^{-2}
	C9-Carnitine	-0.18	1.42×10^{-2}
	C10-Carnitine	-0.17	1.79×10^{-2}

	Homocysteine	-0.17	1.98×10^{-2}
	Tyrosine	0.17	2.46×10^{-2}
	Phosphocreatine	-0.16	2.84×10^{-2}
	2-Aminoadipic Acid	-0.16	3.89×10^{-2}
	Oxalic Acid	-0.15	4.42×10^{-2}
	Niacinamide	0.14	4.79×10^{-2}
	Glycochenodeoxycholic Acid	0.15	4.79×10^{-2}

AUC, area under the curve; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WC, waist circumference; CRF, cardiorespiratory fitness. Multiple regression adjusted for age, sex and baseline risk factor.