

REVIEW ARTICLE

Open Access

심리적 스트레스와 세포노화 지표로서의 텔로미어 길이의 연관성: 체계적 문헌고찰



한설빈¹ · 전상은² · 김나현³

계명대학교 간호학과 대학원생¹, 계명대학교 간호학과 부교수², 계명대학교 간호학과, 교수³

Association of Psychological Stress with Telomere Length as a Biomarker of Cellular Aging: A Systematic Review

Han, Seolbin¹ · Jun, Sangeun² · Kim, Nahyun³

¹Graduate Student, College of Nursing, Keimyung University, Daegu, Korea

²Associate Professor, College of Nursing, Keimyung University, Daegu, Korea

³Professor, College of Nursing, Keimyung University, Daegu, Korea

Purpose: This study aimed to synthesize evidence for the association of psychological stress with Telomere Length (TL)-a potential biomarker of cellular aging. **Methods:** A systematic literature search was conducted to identify eligible studies in the Cochrane Library, PubMed, Embase, and CINHALL. In this review, we included all papers published since the initiative's inception and summarized results as of March 2022. Studies that investigated subjective stress using questionnaires and objective stress using biomarkers of adults (aged ≥ 18 years) were included. Ultimately, 20 studies met our selection criteria. The risk of bias was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** Fifteen of the twenty studies (75.0%) reported that individuals with higher psychological stress levels had shorter TL. Eleven of sixteen studies (68.8%) measuring subjective stress and five of eight studies (62.5%) measuring objective stress showed significant associations of psychological stress with TL. However, five studies reported no association between psychological stress and TL shortening. Although the heterogeneous studies limited the ability to draw clear conclusions, it is suggested that psychological stress might accelerate the erosion of telomere ends. **Conclusion:** Our findings indicate that TL could be a useful emerging biomarker for measuring stress-related health outcomes in nursing. Further large-scale longitudinal studies using TL as a genetic biomarker with multidimensional stress measurements are needed to investigate the association between psychological stress and cellular senescence.

Key Words: Stress, Psychological; Telomere; Telomere shortening; Systematic review

서론

1. 연구의 필요성

질병관리청이 발표한 2020년 지역사회건강조사에 따르면,

만 19세 이상 성인의 스트레스 인지율은 26.2%로 나타났으며, 전국 255개 시·군·구 중 스트레스 인지율이 전년 대비 증가한 지역은 151개로 59.2%에 달했다[1]. 심리적 스트레스는 부정적인 감정을 유발할 뿐만 아니라 생리적 스트레스를 초래하며 이에 적응하고 대처하기 위한 행동양식에도 직접적인 영향을

주요어: 심리적 스트레스, 텔로미어, 텔로미어 단축, 체계적 문헌고찰

Corresponding author: Kim, Nahyun <https://orcid.org/0000-0002-3005-2720>

College of Nursing, Keimyung University, 1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea.

Tel: +82-53-258-7654, Fax: +82-53-258-7616, E-mail: drkim@kmu.ac.kr

Received: Jul 28, 2022 / Revised: Oct 2, 2022 / Accepted: Oct 14, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

미쳐 질병 위험을 높인다[2]. 또한, 심리적 스트레스가 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 당뇨병, 염증성 질환, 암, 우울증 등 신체적·정신적 질환의 원인이 될 뿐만 아니라[2,3] 수명에도 영향을 미친다는 사실은 널리 알려져 있지만[4], 상대적으로 스트레스가 어떤 기전으로 우리 신체에 작용하는지에 관해서는 알려진 바가 적다. 한편, 최근 신경계, 내분비계와 면역계 사이의 상호작용을 연구하는 정신신경면역학(psychoneuroimmunology)의 맥락에서, 스트레스가 세포 내 유전자 수준에서 인체에 영향을 미치는 병태생리학적 기전을 규명하기 위한 시도가 이루어지고 있다.

텔로미어(telomere)란 염색체 말단의 5'-TTAGGG-3' 반복 서열로 구성된 DNA-단백질 복합체로, 세포분열 시 염색체를 보호하고 안정성을 유지함으로써 DNA 복제에 필수적인 역할을 한다[5]. 텔로미어 길이(telomere length)의 단축은 암, 심혈관 질환을 비롯한 노화 관련 질환 및 전체 사망률(all-cause mortality)의 증가와 연관이 있으며[6], 연령, 성별, 인종 외 생활양식[7], 생애 초기의 부정적 경험이나 학대[3], 정신질환[8] 등 사회심리학적 요인에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 또한, 텔로미어를 복구하는 효소인 텔로머레이스 활성도(telomerase activity)에 따라 텔로미어 길이를 유지하는 정도가 변화할 수 있다고 보고됨에 따라[9] 최근에는 노화, 질병 위험, 수명에 관한 연구뿐만 아니라 명상, 신체활동 등 건강 증진을 위한 중재의 결과를 평가하기 위한 지표로서도[10] 활발히 연구되고 있는 생물표지자(biomarker) 중 하나이다.

심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성에 대한 연구는 Epel 등[A1]이 만성질환 자녀를 돌보는 어머니가 건강한 자녀를 돌보는 어머니에 비해 지각된 스트레스 수준이 더 높게 나타났을 뿐만 아니라 텔로미어 길이가 더 짧게 나타났음을 처음으로 보고한 이후, 돌봄제공자(caregiver)를 대상으로 한 후속 연구에서도 지지되어 만성적인 스트레스가 세포노화를 가속화할 수 있음을 시사하였다[11]. 그러나 일반 성인을 대상으로 한 다른 연구에서는 지각된 스트레스 수준이 높을수록 반드시 텔로미어 길이가 더 짧게 나타나지는 않았으며, 스트레스와 텔로미어 길이 간의 관계에 영향을 미치는 요인으로 제시한 신경내분비 반응성, 외부 스트레스 요인, 연령을 주요 변수로 고려하여 수행된 이후의 연구결과들은 일관되지 않았다. 이에 심리적 스트레스에 대한 반응으로서 생리적 변화를 함께 사정하고, 텔로미어 길이와의 연관성을 예측 및 설명할 수 있는 통합적 고찰이 필요하다.

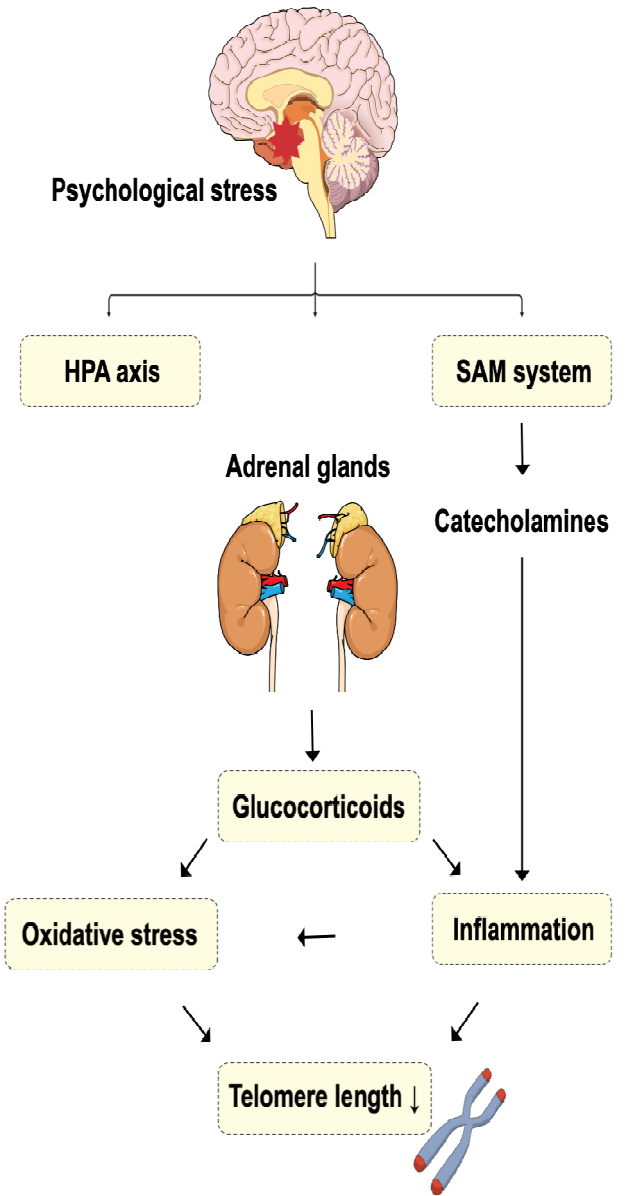
스트레스 반응 시에 활성화되는 첫 번째 생리적 기전은 자율신경계로, 교감-부신수질 체계(sympathetic-adrenal medullar

system) 및 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA axis)을 활성화하여 소화기계, 심장호흡계, 대사계, 면역계 등 다양한 기전에 직·간접적으로 작용한다[12]. 만성적 스트레스로 인한 과도한 생체적응 부하(allostatic load)는 자율신경계의 불균형을 초래하고, HPA axis의 과활성(hyperactivity)을 유발하여 당질코르티코이드(glucocorticoids)인 코티솔(cortisol)의 분비를 증가시킨다[13]. 그 결과, 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine) 분비와 체내 산화 스트레스(oxidative stress)의 증가로 인해 세포노화를 반영하는 텔로미어 길이의 단축 및 노화 관련 질환의 위험성이 높아지는 것으로 알려져 있다[14,15](Figure 1). 이렇듯 스트레스가 인체에 미치는 광범위한 영향을 고려할 때, 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성에 대한 근거를 정립하는 것은 대상자의 스트레스 관련 건강문제를 지금까지 널리 알려진 심리적, 생리적, 생화학적 측면뿐만 아니라 유전적 환경까지 포함한 포괄적인 관점으로 이해하는데 중요하다 할 것이다. 특히, 스트레스는 간호학문 분야에서 다루는 주요 개념으로서 최근 스트레스가 세포내 분자생물학 및 유전적 환경에까지 영향을 미칠 수 있음이 알려지면서 국내 간호학 분야에서 스트레스와 텔로미어에 관한 연구가 보고되기 시작하였다[16].

국외의 선행연구에 따르면, 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성을 본 메타분석 연구 2편이 보고되어 있으나[17,18], 문헌고찰에 포함된 연구논문 중 대다수에서 지각된 스트레스 척도(Perceived Stress Scale, PSS)를 이용하여 스트레스를 측정된 연구만을 대상으로 하였음을 알 수 있었다. 즉, 지각된 스트레스 이외에 심리적 스트레스를 반영할 수 있는 다른 척도는 배제되었으며, PSS는 자기보고식 설문이므로 스트레스 반응을 객관적으로 측정된 연구는 포함되지 않았다. 또한 두 연구 모두 공통적으로 출판편향(publication bias)의 가능성을 시사하고 있어, 포괄적인 문헌고찰을 통해 앞선 연구에서 배제된 문헌들과 함께 최근의 연구들을 종합해 볼 필요가 있다.

따라서 본 연구에서는 체계적 문헌고찰을 통해 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성을 평가하고, 나아가 스트레스 측정 방법에 따른 텔로미어 길이 변화에 차이가 있는지를 고찰함으로써 스트레스가 세포 내 유전자 환경에 영향을 미치는 병태생리학적 기전 및 선행연구결과에 대해 종합하여 소개해 보고자 한다. 이를 통해 향후 스트레스와 관련된 새로운 간호현상을 밝히고 간호중재의 효과가 미치는 범위를 확인하는 데 있어 근거가 될 수 있는 기초자료를 제공하고자 한다.

연구방법



HPA axis=hypothalamic-pituitary-adrenal axis; SAM system=sympathetic-adrenal medullar system.

Figure 1. Summary of physiological pathways linking psychological stress to short telomere length.

2. 연구목적

본 연구의 목적은 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 관련성을 탐색한 연구를 대상으로 연구 관련 특성, 주요 연구결과 및 심리적 스트레스 측정 방법에 따른 텔로미어 길이의 차이를 체계적으로 분석함으로써 간호학적 생물표지자로서의 텔로미어 길이 지표의 활용 방안을 모색하기 위함이다.

1. 연구설계

본 연구는 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성을 평가하고 연구결과를 종합하기 위해 선정기준에 적합한 논문을 추출하여 분석한 체계적 문헌고찰 연구이다. 본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 보고 지침[19]에 의거하여 수행하였다.

2. 핵심 질문

핵심 질문 전략인 Participants, Intervention, Comparison, Outcomes (PICO)에 따라 연구대상(P)은 지역사회에 거주하는 만 18세 이상의 성인이며, 중재(I)는 노출(exposure)로서 심리적 스트레스로 설정하였으며, 결과(O)는 백혈구(leukocyte), 말초 혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell) 등 인체 조직이나 세포의 텔로미어 길이를 측정한 연구를 대상으로 하였다.

3. 자료 검색 및 선정

1) 자료 검색

자료의 검색을 위한 데이터베이스는 미국립의학도서관이 제시한 Core, Standard, Ideal (COSI) 모형[20]에 근거하여 standard search를 위해 Cochrane Library, MEDLINE (PubMed), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)을 선정하였다. 영국 Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)에 의하면, 체계적 문헌고찰 시 검색의 비뚤림을 최소화하는 충족조건으로 MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library의 데이터베이스를 검색할 것을 요구하고 있기 때문이다[21]. 또한, CINAHL은 간호학에 특화된 데이터베이스로서 선행연구에서 포함되지 않았으므로 본 연구의 데이터베이스로 사용하였다. 자료의 검색은 2022년 3월 7일부터 2022년 4월 5일까지 수행되었으며, 2명의 연구자(HS, KN)가 독립적으로 자료를 검색 및 수집하였다. 검색어는 PICO 핵심 질문을 토대로 중재(I) 또는 노출(E)에 해당하는 ‘stress’, ‘psychological stress’, ‘perceived stress’, 결과(O)에 해당하는 ‘telomere’, ‘telomere shortening’, ‘telomere attrition’ 등 주요 개념어

를 도출하여 작성하였다(Appendix 1). 검색어에는 각 데이터베이스의 특성에 따라 의학주제표목(Medical Subject Headings, MeSH) 또는 생명과학 분야 용어색인(Emtree), 자연어를 포함하였으며, 'and'와 'or' 연산자를 이용하여 조합하였다. 검색의 민감도를 높이기 위해 출판 연도의 제한은 설정하지 않았다. 또한, 검색된 문헌의 선별과정에서 연구주제와 관련된 참고문헌을 검토하여 선정기준에 적합한 자료를 추가로 수집하였다.

2) 자료 선정 및 배제 기준

본 연구의 선정기준은 (1) 지역사회에 거주하는 만 18세 이상의 일반 성인을 대상으로 한 연구, (2) 스트레스 요인의 발생 및 측정 기준 시점이 성인기를 포함하는 연구, (3) 스트레스를 직접적으로 측정하는 연구로서 자기보고식 설문을 이용한 주관적 스트레스 또는 생물표지자를 이용한 객관적 스트레스를 측정하는 연구, (4) 언어는 해석이 가능한 한국어와 영어로 출판된 연구로 하였다.

본 연구의 배제기준은 (1) 만 18세 미만의 어린이 또는 청소년을 대상으로 한 연구, (2) 스트레스 요인의 발생 및 측정 기준 시점이 만 18세 이전인 경우만을 포함하는 연구, (3) 스트레스를 직접적으로 측정하지 않은 연구(예: 우울 척도 사용), (4) 암 또는 주요우울증 등의 정신질환을 진단받은 사람을 대상으로 한 연구, (5) 동물실험 또는 전 임상시험 연구, (6) 출판되지 않은 학위논문 및 학술대회 초록 등 전문을 찾을 수 없는 연구, (7) 종설, 체계적 문헌고찰, 메타분석 등 일차문헌이 아닌 연구, (8) 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구로 하여 제외하였다. 본 연구에서 암 또는 정신질환을 진단받은 대상자를 제외한 이유는 암의 경우 기전 자체가 DNA 손상으로 발생할 뿐만 아니라 암 치료과정에서 항암제의 사용으로 DNA 손상을 유발할 수 있고 정신질환의 경우 기존의 정신질환으로 인한 스트레스 연관성을 통제하기 위함이었다.

3) 자료 선정

자료의 선정을 위해 데이터베이스 검색을 통해 확인된 문헌을 서지 관리 프로그램인 EndNote 20 (Clarivate, Philadelphia, PA, United States)을 이용하여 정리하였다. 중복 문헌을 제거한 후, 2명의 연구자(HS, KN)가 각각 독립적으로 논문 제목과 초록을 단계적으로 검토하여 선정 및 배제 기준을 적용하였다. 이후 선별된 문헌의 원문을 동일한 과정으로 검토하여 최종 문헌을 선택하였다. 다른 정보원에서 확인된 추가 문헌이 있거나, 각 연구자가 선정한 문헌이 일치하지 않을 경우에는 회의를

통해 원문을 재검토 후 상호 간 합의를 도출하여 포함 여부를 결정하였다.

4. 문헌의 질 평가

문헌의 질 평가는 비무작위 임상시험 문헌평가 도구인 뉴캐슬-오타와 척도(New Castle-Ottawa Scale, NOS)[22]를 이용하였다. 이 도구는 8개 항목으로 구성된 척도로 환자-대조군 연구 평가와 코호트 연구 평가를 위한 두 종류의 척도로 개발되어 있다. 본 연구에서는 NOS 점수가 7점 이상인 경우 '우수', 5점 이상 7점 미만인 경우 '보통'으로 평가하였다. 문헌의 질 평가 과정은 2명의 연구자(JS, KN)가 각각 독립적으로 수행한 후 평가 결과가 일치하지 않을 경우에는 회의를 통해 질 평가 결과를 재검토하고 적합성 여부를 논의한 후 합의를 도출하였다.

5. 자료분석

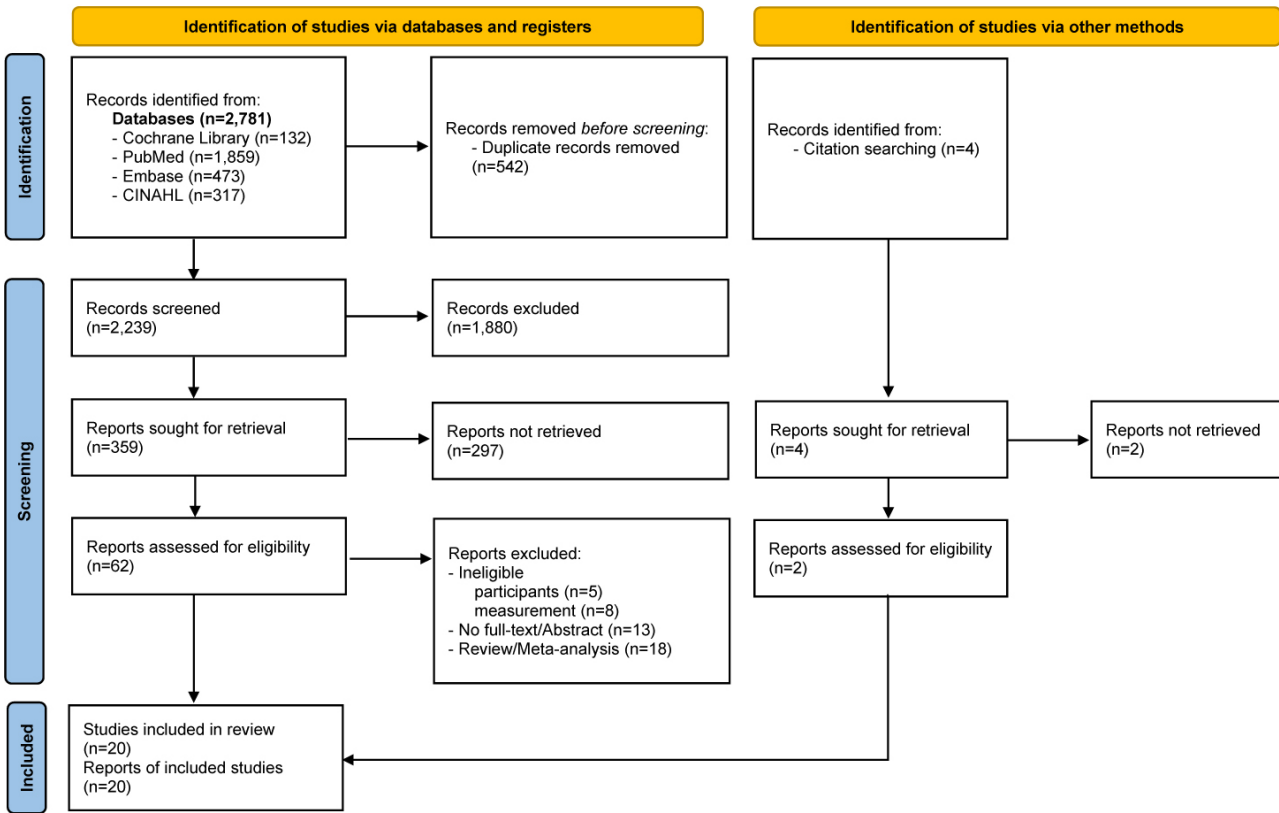
자료분석은 체계적 문헌고찰 대상 연구의 일반적 특성을 분석한 후 내용을 추출하여 구조화된 표로 정리하였으며, 분석에 사용된 코딩 양식은 선행연구[17,18]를 토대로 사전 회의를 거쳐 저자명, 출판 연도, 국가, 연구설계, 표본 수 및 대상자 특성, 연령, 성별, 인종, 스트레스 측정 방법, 텔로미어 길이 분석방법, 주요 결과, 질 평가 결과로 구성하였다.

연구결과

1. 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 검색 및 선정

본 연구의 PRISMA 흐름도에 따른 단계별 문헌의 선택 과정은 다음과 같다(Figure 2). 4개의 데이터베이스 검색을 통해 총 2,781편의 문헌이 검색되었고, 중복된 542편의 문헌을 제외한 총 2,239편의 문헌을 제목과 초록을 주제어 중심으로 개괄적으로 검토하였다. 그 결과, 총 359편의 논문이 1차 선별되었다. 선별된 문헌은 다시 선정 및 배제 기준을 적용하여 기준에 부합하지 않는 297편을 제외하고 총 62편을 2차 선별하였다. 이후 해당 문헌의 원문을 동일한 과정에 따라 검토하였으며, 이 과정에서 대상자가 적합하지 않은 연구 5편, 직접적으로 스트레스를 측정하지 않은 연구 8편, 학술대회 초록 및 전문을 찾을 수 없는 연구 13편, 종설, 체계적 문헌고찰, 메타분석 연구 18편으로 총 44편의 문헌을 배제하였다. 참고문헌 목록을 통해 추가로 수집

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

Figure 2. PRISMA flow diagram of the study.

한 2편의 문헌을 포함하여 최종적으로 총 20편의 연구를 체계적 문헌고찰 대상으로 선정하였다[A1-A20](Appendix 2).

2. 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 일반적 특성

본 연구에서 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성을 파악한 연구 중 최종 선정된 문헌의 일반적 특성은 다음과 같다 (Table 1). 분석에 포함된 연구는 총 20편이었으며, 모두 국외 문헌으로 2004년부터 2019년까지 출판되었다. 연구가 수행된 국가로는 미국에서 실시된 연구가 14편(70.0%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로 캐나다 2편(10.0%)이었고, 유럽 2편(10.0%), 영국, 남아프리카 공화국에서 수행된 연구가 각 1편(5.0%)으로 총 6개국에서 연구가 진행되었다. 연구설계는 모두 양적연구로서 횡단연구가 12편(60.0%)이었고, 종단연구는 7편(35.0%)이었으며 횡단연구와 종단연구설계를 모두 이용한 연구가 1편(5.0%)이었다.

본 연구에 포함된 대상자 수는 연구 간 대상자가 중복되었

음을 명시한 문헌으로부터 중복된 대상자 수 58명을 제외하고[A1,A13], 횡단연구 및 종단연구설계 모두를 사용한 연구[A10]의 경우 모든 수집된 데이터가 존재하는 1,029명만을 포함하여 최종적으로 전체 6,144명이었으며, 최소 19명에서 최대 2,516명으로 다양하게 나타났다. 대상자 특성으로는 대상자 모집 시 지역사회 일반 성인을 대상으로 한 연구가 7편(35.0%)으로 가장 많았다. 다음으로 돌봄제공자를 대상으로 한 연구 6편(30.0%), 질병에 이환된 사람 또는 그 가족을 대상으로 한 연구 4편(20.0%), 특정 스트레스 사건을 경험한 사람을 대상으로 한 연구 3편(15.0%) 순이었다. 대상자의 평균 연령은 30대부터 60대까지 다양하게 나타났다. 성별은 여성을 대상으로 한 연구가 12편(60.0%)으로 가장 많았고, 그 다음으로 남녀 모두를 대상으로 한 연구가 8편(40.0%)으로 나타나 남성을 대상으로 한 연구는 없었다. 연구대상자의 인종으로는 다인종 연구가 13편(65.0%)으로 가장 많았고, 대상자의 인종에 대한 정보를 제시하지 않은 연구가 4편(20.0%)이었으며, 단일 인종을 대상으로 한 연구는 3편(15.0%)으로 나타났다.

Table 1. Characteristics of Included Studies

	Authors (year) country	Study design	N	Sample	Age (year) M±SD	Gender	Ethnicity	Measurement of stress	Type of assay	Outcome	p	NOS
A1	Epel et al. (2004) United States	Cross-sectional	58	Caregiving mothers (n=39) Controls (n=19)	38.00±6.50	F	N/A	PSS	qPCR	PS negatively correlated to TL	r (57)=-.31, p<.010	7
A2	Epel et al. (2012) United States	Cross-sectional	239	Healthy midlife women	57.00±4.40	F	Diverse	PSS	qPCR	N/S	r (238)=-.09, p=.160	6
A3	Georgin-Lavialle et al. (2014) France	Cross-sectional	19	Mastocytosis patients	44.47±16.84	Both	Caucasian	PSS	qPCR	PS negatively correlated to TL	r (19)=-.73, p=.001	5
A4	Hassett et al. (2012) United States	Cross-sectional	88	Fibromyalgia patients (n=66) Controls (n=22)	44.60±12.10 33.50±11.20	F	Diverse	PSS	qPCR	N/S	r (61)=-.21, p=.110	8
A5	Humpreys et al. (2012) United States	Cross-sectional	112	IPV women (n=66) Controls (n=46)	35.10±9.30 27.80±7.80	F	Diverse	PSS WSSI	qPCR	Telomere shortening in the case group	t (102)=2.40, p=.020	8
A6	Jordan et al. (2019) United States	Cross-sectional	2,516	Community-dwelling African Americans	55.30±12.40	Both	African American	PSS WSI MLE	qPCR	N/S	p's > .050	6
A7	O'Donovan et al. (2012) United States	Cross-sectional	50	Dementia caregivers (n=27) Controls (n=23)	62.14±6.10	F	Diverse	PSS Anticipatory Threat Appraisal	qPCR	Higher PS and anticipatory threat in the case group Anticipatory threat appraisal associated with TL	t (47)=7.49, p<.001; β=-.36, p=.006 β=-.32, p=.030	7
A8	Sibille et al. (2012) United States	Cross-sectional	36	Chronic knee osteoarthritis patients	47.00~75.00 (range)	Both	Diverse	PSS	qPCR	Telomere shortening in the chronic pain/high stress group	F (3, 26)=4.33, p=.010	7
A9	Mayer et al. (2019) United States	Longitudinal	175	Caregiving mothers (n=91) Controls (n=84)	42.79±5.66 42.23±4.57	F	Diverse	STRAIN CSC	qPCR	Total stressors associated with TL attrition N/S	β=-.19, p=.041 p=.138	9
A10	Meier et al. (2019) United States	Longitudinal cross-sectional	1,029	Middle-aged individuals	65.44 (mean)	Both	Diverse	Chronic Burden Scale Neighborhood-related stress	qPCR	Change from low to high total stress associated with TL over 10 years	0.05 units; 95% CI=-0.10, -0.01	6
A11	Puterman et al. (2010) United States	Longitudinal	63	Postmenopausal women	61.87±6.51	F	Diverse	PSS	qPCR	PS negatively correlated to TL	r (57)=-.29, p=.030	6
A12	Puterman et al. (2015) United States	Longitudinal	231	Postmenopausal, non-smoking, disease-free women	50.00~65.00 (range)	F	Diverse	MLS	qPCR	Major stressors associated with short TL	B=-0.18, p=.010	6
A13	Epel et al. (2006) United States	Cross-sectional	62	Caregiving mothers (n=40) Controls (n=22)	20.00~50.00 (range)	F	N/A	PSS Cortisol, EPI, NE (U) BP, HR, HRV	qPCR	N/A Shorter TL related to higher stress hormones N/S	- p's < .050 -	8

B=blood; BP=blood pressure; CSC=current stressors checklist; DA=dopamine; EPI=epinephrine; F=female; FMU=first morning urinary; HR=heart rate; HRV=heart rate variability; IPV=intimate partner violence; M=mean; MLE=major life events; MLS=major life stressors; NE=norepinephrine; NOS=Newcastle-Ottawa scale; N/A=not applicable; N/S=not significant; PS=perceived stress; PSS=perceived stress scale; qPCR=quantitative real-time polymerase chain reaction; S=saliva; SD=standard deviation; SLE=stressful life events; SRRS=social readjustment rating scale; STRAIN=stress and adversity inventory; TL=telomere length; U=urine; WSSI=Wheaton's social stress indicators; WSI=weekly stress inventory.

Table 1. Characteristics of Included Studies (Continued)

	Authors (year) country	Study design	N	Sample	Age (year) M±SD	Gender	Ethnicity	Measurement of stress	Type of Assay	Outcome	p	NOS
A14	Lopizzo et al. (2017) Italy	Cross-sectional	53	SLE (n=21) Controls (n=32)	37.33±12.98 35.77±11.74	Both	Diverse	SLE SRRS Cortisol (B)	qPCR	Telomere shortening in the case group N/S	p=.030 p=.220	8
A15	Parks et al. (2009) United States	Cross-sectional	647	Women who had at least one sister diagnosed with breast cancer	35.00~74.00 (range)	F	Diverse	PSS Cortisol (U) EPI, NE, DA (U)	qPCR	PS associated with TL shortening in ages 55 years and older N/S PS associated with TL shortening with higher EPI, NE, DA	-289bp; 95% CI=-519, -59 -484bp; 95% CI=-709, -259 (e.g. EPI)	7
A16	Tomiyama et al. (2012) United States	Cross-sectional	23	Postmenopausal women	62.00±6.46	F	Diverse	PSS Cortisol (S) Cortisol (U)	qPCR	N/A Greater cortisol response related to shorter TL Total nocturnal urinary cortisol related to short TL	- B=-1.14, p=.014 B=-357.85, p=.026	8
A17	Barha et al. (2017) Canada	Longitudinal	55	Child mortality mothers (n=25) Controls (n=30)	41.50±5.00 38.40±6.00	F	Mayan	Cortisol (U)	qPCR	FMU cortisol associated with shorter TL regardless of child mortality	B=-0.77, p=.007	9
A18	Starnino et al. (2016) Canada	Longitudinal	132	Healthy individuals	45.34±11.60	Both	N/A	Cortisol (S) BP, HR, HRV	qPCR	N/S	r=-.16, p=.072 r=-.16, p=.065	8
A19	Steptoe et al. (2016) United Kingdom	Longitudinal	411	Cortisol responders (n=156) Controls (n=255)	63.60±5.70 63.10±5.60	Both	N/A	Cortisol (S)	qPCR	Telomere shortening in the case group at 3-year follow-up	β=-.06, p=.029	9
A20	von Känel et al. (2017) South Africa	Longitudinal	203	School teachers in South Africa	49.77±8.67	Both	Diverse	Cortisol (B)	qPCR	N/S	β=-.12, p=.070	6

B=blood; BP=blood pressure; CSC=current stressors checklist; DA=dopamine; EPI=epinephrine; F=female; FMU=first morning urinary; HR=heart rate; HRV=heart rate variability; IPV=intimate partner violence; M=mean; MLE=major life events; MLS=major life stressors; NE=norepinephrine; NOS=Newcastle-Ottawa scale; N/A=not applicable; N/S=not significant; PS=perceived stress; PSS=perceived stress scale; qPCR=quantitative real-time polymerase chain reaction; S=saliva; SD=standardized deviation; SLE=stressful life events; SRRS=social readjustment rating scale; STRAIN=stress and adversity inventory; TL=telomere length; U=urine; WSSI=Wheaton's social stress indicators; WSI=weekly stress inventory.

스트레스의 측정 방법에 따라 살펴보면, 자기보고식 설문만을 이용하여 주관적 스트레스를 측정한 연구가 12편(60.0%)을 차지하였으며, 객관적 지표를 이용하여 스트레스를 측정한 연구 8편(40.0%) 중 자기보고식 설문 및 객관적 지표를 함께 이용한 연구 4편, 객관적 지표만을 이용한 연구 4편으로 나타났다. 주관적 스트레스의 측정도구는 전체 20편 중 PSS가 12편(60.0%)으로 과반수 이상의 연구에서 사용되었다. 주요생활사건(Major Life Events, MLE)을 측정한 연구는 6편(30.0%)이었으며 이 중 4편의 연구에서 각기 다른 MLE 척도를 사용하였고, 2편의 연구에서 PSS와 MLE 척도를 함께 이용하였다.

객관적 스트레스를 측정한 연구의 경우 8편 모두 신경내분비 지표로서 코티솔을 측정하였고, 검체 유형은 각각 소변 3편(37.5%), 혈청 2편(25.0%), 타액 2편(25.0%), 타액 및 소변 1편(12.5%)이었다. 카테콜아민(catecholamines)으로서 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepinephrine), 도파민(dopamine)을 측정한 연구는 2편(25.0%)이었으며, 검체 유형은 모두 소변을 이용하였다. 스트레스 반응의 자율신경계 지표인 혈압, 맥박, 심박변이도(heart rate variability)를 측정한 연구는 2편(25.0%)으로 확인되었다. 텔로미어 길이의 측정을 위한 분석방법으로는 전체 20편의 연구 모두 정량적 실시간 중합

(65.0%)이었으며, 3편[A9,A17,A19]의 연구가 9점, 6편[A4,A5,A13,A14,A16,A18]의 연구가 8점, 4편[A1,A7,A8,A15]의 연구가 7점으로 평가되었다(Appendix 3). 또한, '보통'으로 평가한 연구는 총 7편(35.0%)이었으며, 6편[A2,A6,A10-A12,A20]의 연구가 6점, 1편[A3]의 연구가 5점으로 평가되었다. 본 연구에서 funnel plot 및 Egger's regression test를 통해 PSS를 사용한 연구 12편 중 효과크기를 산출할 수 없는 2편을 제외하고 총 10편에 대해 출판편향을 확인한 결과, 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($t=-0.24$, $df=8$, $p=.816$). MLE 척도를 사용한 연구 5편과 객관적 스트레스를 측정된 연구 8편 중 효과크기를 산출할 수 없었던 1편을 제외한 7편에 대해서는 연구의 수가 적어 Egger's regression test를 통해 산출하지 못하였다.

논 의

본 연구는 심리적 스트레스와 세포노화를 반영하는 텔로미어 길이의 연관성을 평가하고, 체계적 문헌고찰을 통해 개별 연구결과를 종합함으로써 간호학적 생물표지자로서의 텔로미어 길이 지표의 활용을 위한 기초자료를 제공하고자 하였다. 최종 선정된 총 20편의 문헌을 대상으로 일반적 특성 및 스트레스 측정 방법에 따라 내용을 분석하였고, 주요 연구결과를 토대로 다음과 같이 논의하고자 한다.

본 연구 분석에 포함된 연구는 Epel 등[A1]이 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성에 대해 최초 보고 이후 2022년 3월까지 수행된 연구를 대상으로 하였는데, 2010년대에 출판된 연구가 대다수를 차지하였다. 2009년 엘리자베스 블랙번(Elizabeth Blackburn) 연구팀이 텔로미어와 텔로미어를 복제하는 효소인 텔로머레이스(telomerase)가 염색체를 보호하는 원리를 발견한 이래로 심리적 스트레스가 인체에 영향을 미치는 기전을 규명하는 데 있어 세포 내 유전자 수준에서 일어나는 현상에 대한 관심이 점점 높아지고 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나 전체 20편의 연구 중 복미에서 수행된 연구가 14편(70.0%)으로 편중된 경향을 보였는데, 국내에서도 관련 연구가 이루어지기는 하였으나, 신체활동 및 운동중재와 텔로미어 길이의 연관성에 관한 연구가 대부분으로[23] 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성에 대한 연구 진행도는 아직 초기에 머물러 있음을 알 수 있었다. 특히, 간호학 분야에서는 2010년 이후부터 텔로미어를 사회심리적, 환경적, 행동적 생물표지자로 측정해 오고 있으나[24] 이에 대한 논문이 수 편에 불과하고 국내의 경우에는 1편에 불과한 실정이다[16]. 따라서 심리적 스트레스를 포함한 다양한 심리사회적 요인들을 주요 개념

으로 다루는 간호학 분야에서 텔로미어는 이러한 심리사회적 요인들이 유전생물학(gene biology)에 미치는 영향력을 검증하는데 유용한 생행동 지표로 적극 활용할 필요가 있겠다[24].

본 연구에 포함된 연구의 대상자 수는 총 6,144명이었으며 규모가 다양하게 나타났으나, 지각된 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성에 대해 메타분석을 수행한 선행연구[17,18]에서 각 연구의 저자와 교신하여 기술한 바에 따르면, 본 연구에서 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌 중 5편[A1,A7,A13,A15,A16]이 대상자가 중복되어 있음을 밝혔으며 이러한 대상자 중복 문제를 해결하기 위해 해당 연구들을 모두 제외하고 양적 합성을 수행하였다. 보다 포괄적인 연구동향을 제시하기 위하여 본 연구에서는 문헌에서 직접적으로 명시된 대상자 중복을 제외하고 가능한 선정기준에 부합하는 연구를 모두 포함하여 질적 합성을 수행하였으므로 본 연구결과의 해석 시 주의가 필요하다.

한편, 본 연구에 포함된 대상자의 특성에서 몇 가지 흥미로운 점을 발견할 수 있었다. 먼저 대상자의 성별에 있어 남성만을 대상으로 수행된 연구는 없는 것으로 확인되었다. 그 원인으로 첫째, 일반적으로 여성이 남성에 비해 지각된 스트레스 수준이 더 높게 보고되고 있으므로[25] 여성을 목표집단으로 설정하여 더 많은 연구가 이루어졌을 것이라고 추측해 볼 수 있다. 둘째, 일반적으로 사람에서는 남성이 여성에 비해 텔로미어 길이가 더 짧은 것으로 알려져 있다[26]. 이러한 차이가 나타나는 원인에 대해서는 논의가 진행중이나, 에스트로겐의 작용이 텔로머레이스의 생성을 자극하고 활성산소종에 의한 손상을 보호하는 것으로 알려져 있으므로[26], 호르몬의 차이로 인한 영향을 통제하기 위해 여성을 대상으로 연구를 진행하였을 것이라 추측할 수 있다. 셋째, 신체활동, 흡연, 음주 등 생활양식이 텔로미어 길이와 연관되어 있음이 보고된 바 있고[7], 남성이 여성에 비해 상대적으로 흡연율이 높게 나타나므로[27] 변수를 통제하기 용이한 점이 그 이유 중의 하나일 수도 있다.

대상자의 인종 역시 총 20편 중 13편의 연구에서 다양한 인종을 포함하여 텔로미어 길이를 측정하였으나 각 인종별 텔로미어 길이를 비교하여 제시한 연구는 1편[A20]이었으며, 회귀분석 시 공변량으로 하여 수치를 제시한 연구는 3편[A9,A12,A15]이었다. 흑인의 경우 백인에 비해 심리적 스트레스가 더 높고, 텔로미어 길이 또한 더 짧은 것으로 보고되었다[A20]. 이는 인종 간 문화와 행동양식의 차이로 인해 텔로미어 길이가 다르다는 사실을 지지하지만[7], 본 연구에서 1편에서만 차이를 보고하고 있으므로 추후 연구를 통해 확인이 필요해 보인다. 따라서 텔로미어 길이를 측정지표로 하여 연구수행 시 인종 및 문화적 요인에 대한 고려도 필요한 것으로 보인다.

본 연구에서 주관적 스트레스 측정도구는 PSS가 12편, MLE 척도가 6편으로 PSS가 많았으나 MLE 척도 역시 일반적으로 사용되는 스트레스 측정도구임을 알 수 있었다. 따라서 주관적 스트레스와 관련된 문헌고찰 연구 시 PSS로 측정된 연구로 제한할 경우[17,18] 주요 문헌이 누락될 가능성을 배제할 수 없다. 객관적 스트레스 측정도구로는 코티솔이 8편으로 가장 많았으나 이 중 50.0%만이 텔로미어 길이와 연관성을 나타낸 데 비해 카테콜아민 지표는 2편 모두 유의하게 관련이 있는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 선행연구들에서 코티솔을 혈액, 타액, 소변 등 다양한 검체물에서 측정하였다는 점과 코티솔은 일주기 변동성이 크다는 측면을 고려할 때[28], 측정방법과 측정시간 등의 차이로 인해 텔로미어와의 관련성이 정확하게 반영되지 못하였을 가능성을 배제할 수 없다, 반면에 카테콜아민은 코티솔에 비해 심리적 스트레스 상태를 반영하는 보다 안정된 지표일 가능성이 있다. 그러나 스트레스 관련 순환계 지표(혈압, 맥박, 심박변이도)는 텔로미어 길이와 관련이 없는 것으로 나타나, 추후 객관적 스트레스 지표의 일관성과 타당성에 대한 보다 심도있는 연구가 필요한 것으로 보인다. 한편, 스트레스 측정도구로 최종 선정된 문헌 20편을 스트레스 측정 방법에 따라 나누어 분석한 결과, 68.8%(11편)에서 주관적 스트레스가 높을수록 텔로미어 길이가 짧은 것으로 나타났고 객관적 스트레스 측정도구를 사용한 연구의 62.5%(5편)에서 스트레스 측정값이 높을수록 텔로미어 길이가 유의하게 단축되는 것으로 확인되었다. 비록 2가지 스트레스 측정 방법에 따른 텔로미어 길이의 변화 정도에 약간의 차이는 있었으나 그 차이는 크지 않음을 알 수 있었다. 다시 말해, 스트레스 수준이 높을수록 텔로미어 길이가 단축된다는 사실은 스트레스와 텔로미어의 관계를 분석한 선행 메타분석 연구결과와[17,18] 맥락을 같이 한다 하겠다. 즉, 앞서 설명한 바와 같이 심리적 스트레스는 생리적 스트레스를 유발하여 체내 카테콜아민과 코티솔 분비를 증가시키고[12,13] 그 결과 염증성 사이토카인의 생성 및 산화 스트레스가 증가하면서 세포노화를 유발하게 되어 결국 텔로미어를 손상시키는 것으로[14,15] 설명할 수 있다.

그러나 본 연구결과만으로 심리적 스트레스가 텔로미어 길이의 단축과 연관되어 있다는 결론을 내리는 데에는 신중하여야 한다. 그 이유로는 첫째, 스트레스 측정 방법에 따른 차이를 들 수 있다. 먼저 주관적 스트레스로서 생활사건을 측정하기 위한 도구는 각 연구마다 다양하게 나타나 결과를 동일선상에서 비교하기 어려웠으며, 도구에 대한 신뢰도와 타당도를 제시하지 않은 연구도 있었기 때문이다. 또한, 객관적 스트레스 측정에 있어서 코티솔의 경우 검체의 종류에 따라 텔로미어 길이와

의 연관성이 다르게 나타나는 양상을 보였는데, 일 메타분석 연구결과 타액, 소변, 혈액 모두에서 기저(basal) 코티솔 수준은 텔로미어 길이는 관련이 없었으나, 급성 스트레스 상황에 대한 타액 코티솔 반응성(reactivity)과 텔로미어 길이 간의 상관관계가 있음을 보고한 바 있다[29]. 따라서, 향후 심리적 스트레스를 반영하는 생물표지자를 이용하여 텔로미어 길이와의 관련성을 탐색하는 연구 수행 시 본 연구에서 분석한 결과를 바탕으로 자료수집의 시점, 검체의 종류와 분석방법 등을 고려할 것을 제안하는 바이다. 또한, 어떤 평가방법도 한 가지로는 각 개인의 스트레스 상태를 정확하게 평가할 수 없으므로 가능한 여러 가지 방법을 사용하여 포괄적인 평가를 실시하는 것이 중요하다[30]. 따라서 자기보고식 척도와 생물표지자를 함께 이용한 연구를 통해 심리적 스트레스가 텔로미어 길이에 미치는 영향을 통합하여 분석하는 연구가 필요해 보인다.

둘째, 본 연구에서는 스트레스 요인의 발생 및 측정 기준 시점이 성인기를 포함하는 연구를 중심으로 고찰하였으나, 기존의 연구에서 스트레스를 경험한 시점에 따라 텔로미어 길이의 상반된 결과를 보고하고 있기 때문이다. 생애 초기의 부정적 경험이나 학대가 성인기의 더 짧은 텔로미어 길이와 연관이 있음이 보고된 반면[3], 다른 연구에서는 어린 시절의 역경(adversity)이나 외상(trauma)은 텔로미어 길이 단축과 관련이 없었다고 보고한 연구도 있다[31]. 이외에도 많은 후성유전적 연구를 통해 생애 초기의 후성유전적 변이가 이후에 역전될 수 있으며, 부정적인 후성유전적 영향을 완화함으로써 생애 초기의 부정적인 경험에 뿌리를 둔 건강 문제를 예방 및 치료할 수 있다는 가능성을 보여주고 있다[32]. 또한, 최근 연구에 따르면 텔로미어가 스트레스에 적응하는 과정에서 종양의 형성을 예방하거나, DNA 전사 조절 및 미토콘드리아 기능과 상호작용하는 등 텔로미어 길이의 단축이 특정 상황 하에서는 인체에 유익한 호르메시스(hormesis) 효과가 될 수 있다는 가설이 제기된 바 있다[33]. 이에 향후 급성 및 만성 스트레스가 각각 텔로미어 길이에 어떻게 다르게 작용하는지에 대한 기전을 규명할 수 있도록 종단적 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 첫째, 스트레스의 다양한 측면 중에서도 스트레스 대처 방식과 같은 교류(transaction)로서의 스트레스를 반영하지 못하였다. 둘째, 연구결과의 해석에 있어 대상자 중복으로 인한 문제가 여전히 남아 있어 주의가 필요하다. 셋째, 언어를 해석이 가능한 한국어와 영어로 제한하였으나 최종 선정된 문헌 20편 모두 영어로 출판된 논문으로 구성되어 있어 출판 편향의 위험성을 내포하고 있다. 이러한 제한점에도 불구하고, 선행연구에서 심리적 스트

레스의 지표로 사용한 PSS는 지난 한 달 간의 스트레스를 측정하는 도구이며, 단기간의 스트레스는 텔로미어에 일시적인 영향만을 주는 것으로 알려져 있어[34] 스트레스의 장기적인 영향에 대해 설명하기 어려웠다. 또한, 양적 분석을 위해 단일한 방법으로 측정된 결과만을 이용하여 스트레스 반응으로 나타나는 객관적 지표의 변화는 다루지 않았다는 한계가 있었다. 본 연구에서는 기존의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에서 다루지 않았던 자극(stimulus)으로서의 스트레스인 생활사건 측정 및 객관적 스트레스로서 객관적 지표를 측정하는 연구에 대한 분석을 포함하였다. 이를 통해 심리적 스트레스와 세포 내 유전적 환경의 연관성을 통합적으로 제시하고, 스트레스가 신체에 미치는 영향에 대한 병태생리 기전의 관점을 확장하여 설명함으로써 생행동적 측면에서의 간호에 대한 이해 증진 및 최신 간호학 지식체 구축에 기여하고자 한 점에서 의의가 있다. 심리적 스트레스를 평가하는 데 있어 텔로미어 길이를 새로운 생물표지자로 제안함으로써 객관적 스트레스 측정뿐만 아니라 향후 간호학 연구 분야의 지평을 넓히는 데에도 간호학적 의의가 있을 것이라고 생각한다. 마지막으로, 간호실무 측면에서 스트레스를 경험하는 간호대상자에게 보다 적극적인 중재가 필요한 근거와 동시에 간호중재의 효과를 유전적 수준에서도 측정하고 설명이 가능함을 제시하였다고 본다.

결론 및 제언

본 연구에서 심리적 스트레스와 텔로미어 길이의 연관성을 파악한 연구논문을 체계적 문헌고찰을 통해 분석한 결과, 다수의 연구에서 심리적 스트레스 수준이 높을수록 텔로미어 길이가 단축되는 것으로 보고하였으며, 주관적 스트레스와 객관적 스트레스는 유사한 수준으로 텔로미어 길이에 영향을 미치는 것을 확인하였다. 그러나 심리적 스트레스와 텔로미어 길이 간 관련성이 없다는 연구결과도 보고되어 있으므로 본 결과를 일반화하는 데에 신중하여야 하며, 심리적 스트레스 측정 시 신뢰도와 타당도가 입증된 도구의 사용 및 스트레스의 기간과 시점을 고려한 종단적 연구를 제언한다.

스트레스와 텔로미어 길이 간 연관성에 관한 최초 연구는 2004년도로 비교적 근래에 이루어졌으며, 현재까지 텔로미어 길이는 인종, 성별, 연령 차이가 있음에도 불구하고 그 값들의 표준치까지는 제시되고 있지는 못하고 있는 점, 그리고 생의학적 지표로서의 텔로미어 길이가 우리나라에서 근래에 소개되고 있다는 점 등이 간호학 분야에서 아직 텔로미어 길이를 생의학적 지표로 도입하는 데 어려움이 있는 것으로 보인다. 그러나

텔로미어 길이는 간호현상과 간호결과를 가시적으로 드러내 줄 수 있는 유용하고 설득력 있는 새로운 생의학적 지표라고 사료된다.

비록 본 연구에서 분석한 문헌들의 임상적, 방법론적 다양성으로 인해 명확한 결론을 내리기에는 제한점이 있었으나, 개별 연구에서 제시한 결과를 종합하여 심리적 스트레스와 텔로미어 길이 단축의 연관성을 제시함으로써 향후 심리적 스트레스로 인한 건강상태를 반영하는 새로운 생물표지자로서 텔로미어 길이의 유용성과 활용 가능성을 소개했다는 점에서 의의를 찾아볼 수 있을 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

AUTHORSHIP

Study conception and design acquisition - KN; Data collection - HS and KN; Analysis and interpretation of the data - HS and JS; Drafting and critical revision of the manuscript - HS, JS, and KN.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (Ministry of Science and ICT) (No. 2020R1A2C1006590).

REFERENCES

1. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Korea community health at a glance 2020: Korea Community Health Survey. Health Survey Report. Cheongju: KDCA, 2021 April. Report No.: 11-1790387-000034-10.
2. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *The Journal of the American Medical Association*. 2007;298(14):1685-7. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>
3. Tyrka AR, Price LH, Kao HT, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL. Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biological Psychiatry*. 2010;67(6):531-4. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.014>
4. Robinson KL, McBeth J, Macfarlane GJ. Psychological distress and premature mortality in the general population: a prospective study. *Annals of Epidemiology*. 2004;14(7):467-72. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2003.11.007>
5. Blackburn EH, Szostak JW. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annual Review of Biochemistry*. 1984;53(1):163-94.

- <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.001115>
6. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(6265):1193-8. <https://doi.org/10.1126/science.aab3389>
 7. Vyas CM, Ogata S, Reynolds CF, Mischoulon D, Chang G, Cook NR, et al. Telomere length and its relationships with lifestyle and behavioural factors: variations by sex and race/ethnicity. *Age and Ageing*. 2021;50(3):838-46. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa186>
 8. Darrow SM, Verhoeven JE, Revesz D, Lindqvist D, Penninx BWJH, Delucchi KL, et al. The association between psychiatric disorders and telomere length: a meta-analysis involving 14,827 persons. *Psychosomatic Medicine*. 2016;78(7):776-87. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000356>
 9. Lin J, Epel E, Blackburn E. Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2012;730(1-2):85-9. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.08.003>
 10. Qiao S, Jiang Y, Li X. The impact of health promotion interventions on telomere length: a systematic review. *American Journal of Health Promotion*. 2020;34(6):633-47. <https://doi.org/10.1177/0890117120906958>
 11. Damjanovic AK, Yang Y, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Nguyen H, Laskowski B, et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *The Journal of Immunology*. 2007;179(6):4249-54. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.6.4249>
 12. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(7):374-81. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
 13. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*. 2008;583(2-3):174-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>
 14. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(9):625-32. <https://doi.org/10.1038/nri3042>
 15. Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: insights from cellular mechanisms. *Ageing Research Reviews*. 2022;73:101507. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101507>
 16. Kim AY. Association of serum cortisol, telomere length, and mitochondrial DNA copy number according to perceived stress score [master's thesis]. Daegu: Keimyung University; 2021.
 17. Mathur MB, Epel E, Kind S, Desai M, Parks CG, Sandler DP, et al. Perceived stress and telomere length: a systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016;54:158-69. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.002>
 18. Schutte NS, Malouff JM. The relationship between perceived stress and telomere length: a meta-analysis. *Stress and Health*. 2016;32(4):313-9. <https://doi.org/10.1002/smi.2607>
 19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 20. Bidwell S, Jensen MF. Using a search protocol to identify sources of information: the COSI model. In: Topfer LA, Auston I, editors. *Etext on Health Technology Assessment(HTA) information resources*. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine; 2002.
 21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN). A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2019 [cited 2022 September 30]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/sign-50-a-guide-line-developers-handbook/>
 22. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2008 [cited 2022 April 30]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 23. Jeon YK, Shim KE. Research trends of telomere for wellness life. *Journal of the Korean Society for Wellness*. 2021;16(2):327-34. <https://doi.org/10.21097/ksw.2021.05.16.2.327>
 24. Starkweather AR, Alhaeeri AA, Montpetit A, Brumelle J, Filler K, Montpetit M, et al. An integrative review of factors associated with telomere length and implications for biobehavioral research. *Nursing Research*. 2014;63(1):36-50. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000009>
 25. American Psychological Association. Stress in America 2020: a national mental health crisis [Internet]. Washington, DC: American Psychological Association; 2020 [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/interactive-graphics>
 26. Aviv A. Telomeres, sex, reactive oxygen species, and human cardiovascular aging. *Journal of Molecular Medicine*. 2002;80(11):689-95. <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0377-8>
 27. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Health at a glance 2021: OECD indicators [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2021 [cited 2022 May 9]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/sites/ae3016b9-en/1/3/4/1/index.html?itemId=/content/publication/ae3016b9-en&csp__=ca413da5d44587bc56446341952c275e&itemIGO=oecd&ite

- mContentType=book#indicator-d1e1893
28. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*. 2015;48(4):209-16. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>
 29. Jiang Y, Da W, Qiao S, Zhang Q, Li X, Ivey G, et al. Basal cortisol, cortisol reactivity, and telomere length: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:163-72. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.022>
 30. Shin HC. Measuring stress with questionnaires. *Journal of the Korean Medical Association*. 2013;56(6):485-95. <https://doi.org/10.5124/jkma.2013.56.6.485>
 31. Verhoeven JE, van Oppen P, Puterman E, Elzinga B, Penninx BW. The association of early and recent psychosocial life stress with leukocyte telomere length. *Psychosomatic Medicine*. 2015;77(8):882-91. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000226>
 32. Rice VH, editor. *Handbook of stress, coping, and health: implications for nursing research, theory, and practice*. 2nd ed. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications; 2011.
 33. Jacome Burbano MS, Gilson E. The power of stress: the telomeres hypothesis. *Cells*. 2021;10(5):1156. <https://doi.org/10.3390/cells10051156>
 34. Cai N, Chang S, Li Y, Li Q, Hu J, Liang J, et al. Molecular signatures of major depression. *Current Biology*. 2015;25(9):1146-56. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.03.008>

Appendix 1. Search Strategies

Database	n	Descriptor	Hits	
Cochrane Library	132	ID	Search	
		#1	MeSH descriptor: [Stress, Psychological] explode all trees	6,707
		#2	"stress"	68,499
		#3	"psychological stress"	1,251
		#4	"perceived stress"	3,054
		#5	MeSH descriptor: [Telomere] explode all trees	65
		#6	"telomere"	435
		#7	MeSH descriptor: [Telomere Shortening] explode all trees	19
		#8	"telomere shortening"	80
		#9	"telomere attrition"	25
		#10	MeSH descriptor: [Telomere Homeostasis] explode all trees	28
		#11	"telomere homeostasis"	56
		#12	"telomere length"	366
		#13	#1 or #2 or #3 or #4	68,672
		#14	#5 or #6	435
		#15	#7 or #8 or #9	98
		#16	#10 or #11 or #12	368
#17	#13 and (#14 or #15 or #16)	132		
PubMed	1,859	((("stress, psychological"[MeSH Terms] OR "stress"[Title/Abstract] OR "psychological stress"[Title/Abstract] OR "perceived stress"[Title/Abstract]) AND ("telomere"[MeSH Terms] OR "telomere"[Title/Abstract] OR ("telomere shortening"[MeSH Terms] OR "telomere shortening"[Title/Abstract] OR "telomere attrition"[Title/Abstract]) OR ("telomere homeostasis"[MeSH Terms] OR "telomere homeostasis"[Title/Abstract] OR "telomere length"[Title/Abstract]))) AND (humans[Filter]))		
CINAHL	317	AB ((stress or "stress") or (psychological stress or "psychological stress") or (perceived stress or "perceived stress")) AND ((telomere or "telomere") or (telomere shortening or "telomere shortening") or (telomere attrition or "telomere attrition") or (telomere homeostasis or "telomere homeostasis") or (telomere length or "telomere length"))		
Embase	473	('mental stress'/exp OR 'mental stress':ti,ab,kw OR 'psychological stress'/exp OR 'psychological stress':ti,ab,kw OR 'perceived stress'/exp OR 'perceived stress':ti,ab,kw) AND ('telomere'/exp OR 'telomere':ti,ab,kw OR 'telomere shortening'/exp OR 'telomere shortening':ti,ab,kw OR 'telomere attrition'/exp OR 'telomere attrition':ti,ab,kw OR 'telomere homeostasis'/exp OR 'telomere homeostasis':ti,ab,kw OR 'telomere length'/exp OR 'telomere length':ti,ab,kw)		

Appendix 2. List of Included Studies

- A1. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(49):17312-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101>
- A2. Epel ES, Puterman E, Lin J, Blackburn E, Lazaro A, Mendes WB. Wandering minds and aging cells. *Clinical Psychological Science*. 2012;1(1):75-83. <https://doi.org/10.1177/2167702612460234>
- A3. Georgin-Lavialle S, Moura DS, Bruneau J, Chauvet-Gélinier JC, Damaj G, Soucie E, et al. Leukocyte telomere length in mastocytosis: correlations with depression and perceived stress. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;35:51-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.07.009>
- A4. Hassett AL, Epel E, Clauw DJ, Harris RE, Harte SE, Kairys A, et al. Pain is associated with short leukocyte telomere length in women with fibromyalgia. *Journal of Pain*. 2012;13(10):959-69. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.003>
- A5. Humphreys J, Epel ES, Cooper BA, Lin J, Blackburn EH, Lee KA. Telomere shortening in formerly abused and never abused women. *Biological Research for Nursing*. 2012;14(2):115-23. <https://doi.org/10.1177/1099800411398479>
- A6. Jordan CD, Glover LM, Gao Y, Musani SK, Mwasongwe S, Wilson JG, et al. Association of psychosocial factors with leukocyte telomere length among African Americans in the Jackson Heart Study. *Stress Health*. 2019;35(2):138-45. <https://doi.org/10.1002/smi.2848>
- A7. O'Donovan A, Tomiyama AJ, Lin J, Puterman E, Adler NE, Kemeny M, et al. Stress appraisals and cellular aging: a key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012;26(4):573-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.01.007>
- A8. Sibille KT, Langaee T, Burkley B, Gong Y, Glover TL, King C, et al. Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Molecular Pain*. 2012;8:12. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-12>
- A9. Mayer SE, Grather AA, Puterman E, Lin J, Arenander J, Coccia M, et al. Cumulative lifetime stress exposure and leukocyte telomere length attrition: the unique role of stressor duration and exposure timing. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;104:210-8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.002>
- A10. Meier HCS, Hussein M, Needham B, Barber S, Lin J, Seeman T, et al. Cellular response to chronic psychosocial stress: ten-year longitudinal changes in telomere length in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;107:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.04.018>
- A11. Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, Epel E. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS ONE*. 2010;5(5):e10837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010837>
- A12. Puterman E, Lin J, Krauss J, Blackburn EH, Epel ES. Determinants of telomere attrition over 1 year in healthy older women: Stress and health behaviors matter. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(4):529-35. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.70>
- A13. Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, Wolkowitz OM, Cawthon R, Adler NE, et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(3):277-87. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.08.011>
- A14. Lopizzo N, Tosato S, Begni V, Tomassi S, Cattane N, Barcella M, et al. Transcriptomic analyses and leukocyte telomere length measurement in subjects exposed to severe recent stressful life events. *Translational Psychiatry*. 2017;7(2):e1042. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.5>
- A15. Parks CG, Miller DB, McCanlies EC, Cawthon RM, Andrew ME, Deroo LA, et al. Telomere length, current perceived stress, and urinary stress hormones in women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2009;18(2):551-60. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0614>
- A16. Tomiyama AJ, O'Donovan A, Lin J, Puterman E, Lazaro A, Chan J, et al. Does cellular aging relate to patterns of allostatics? an examination of basal and stress reactive HPA axis activity and telomere length. *Physiology & Behavior*. 2012;106(1):40-5. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.016>
- A17. Barha CK, Salvante KG, Hanna CW, Wilson SL, Robinson WP, Altman RM, et al. Child mortality, hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cellular aging in mothers. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177869>
- A18. Starnino L, Busque L, Tardif JC, D'Antonio B. Psychological profiles in the prediction of leukocyte telomere length in healthy individuals. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165482>
- A19. Steptoe A, Hamer M, Lin J, Blackburn EH, Erusalimsky JD. The longitudinal relationship between cortisol responses to mental stress and leukocyte telomere attrition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(3):962-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3035>
- A20. von Känel R, Bruwer EJ, Hamer M, de Ridder JH, Malan L. Association between objectively measured physical activity, chronic stress and leukocyte telomere length. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2017;57(10):1349-58. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.16.06426-4>

Appendix 3. Quality Assessment

	Authors (year)	Study design	Selection	Comparability	Exposure/outcome	score
A1	Epel et al. (2004)	Case-control	★★★ [†]	★★	★★	7
A2	Epel et al. (2012)	Cohort	★★	★★	★★	6
A3	Georgin-Lavialle et al. (2014)	Cohort	★★★	-	★★	5
A4	Hassett et al. (2012)	Case-control	★★★★	★★	★★	8
A5	Humpreys et al. (2012)	Case-control	★★★★	★★	★★	8
A6	Jordan et al. (2019)	Cohort	★★	★	★★★★	6
A7	O'Donovan et al. (2012)	Case-control	★★★	★★	★★	7
A8	Sibille et al. (2012)	Case-control	★★★	★★	★★	7
A9	Mayer et al. (2019)	Case-control	★★★★	★★	★★★★	9
A10	Meier et al. (2019)	Cohort	★★	★	★★★★	6
A11	Puterman et al. (2010)	Cohort	★★★	★	★★	6
A12	Puterman et al. (2015)	Cohort	★★	★	★★★★	6
A13	Epel et al. (2006)	Case-control	★★★	★★	★★	7
A14	Lopizzo et al. (2017)	Case-control	★★★★	★	★★★★	8
A15	Parks et al. (2009)	Cohort	★★★	★★	★★	7
A16	Tomiyaama et al. (2012)	Case-control	★★★★	★★	★★	8
A17	Barha et al. (2017)	Cohort	★★★★	★★	★★★★	9
A18	Starnino et al. (2016)	Cohort	★★★	★★	★★★★	8
A19	Steptoe et al. (2016)	Case-control	★★★★	★★	★★★★	9
A20	von Känel et al. (2017)	Case-control	★★	★★	★★	6

[†]Identify 'high' quality choices with a 'star'.