

성인간호연구에서의 생물표지자 ‘텔로미어 길이’의 이해와 활용: 종설연구



한설빈¹ · 민지희² · 김대광³ · 공인덕⁴ · 김나현⁵

계명대학교 간호학과 박사과정생¹, 국립암센터 선임연구원², 계명대학교 의과대학 교수³, 연세대학교 원주의과대학 교수⁴, 계명대학교 간호대학 교수⁵

The Understanding and Application of Telomere Length as an Emerging Biomarker in Adult Nursing Research: A Review

Han, Seolbin¹ · Min, Jihee² · Kim, Dae-Kwang³ · Kong, In Deok⁴ · Kim, Nahyun⁵

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

²Associate Scientist, National Cancer Survivorship Center, National Cancer Center, Goyang, Korea

³Professor, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

⁴Professor, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

⁵Professor, College of Nursing, Keimyung University, Daegu, Korea

Purpose: This study aimed to provide an overview of telomere length (TL) as an emerging biomarker in adult healthcare. Additionally, some measurement considerations and future directions for its application in adult nursing research were described. **Methods:** A comprehensive literature review was conducted. **Results:** TL is a widely known indicator of aging and aging-related diseases at the molecular level. Throughout the literature, TL has been established as a useful biomarker that is indicative of aging-related diseases such as cancer, metabolic diseases, and psychological distress and their resulting health conditions. The main pathway of TL shortening appears as an interaction between genetic and environmental factors through a mechanism commonly known as oxidative stress and inflammation. TL attrition may be slowed down, stopped, or even lengthened by interventions such as mindfulness, meditation, exercise, lifestyle modifications, and cognitive behavioral therapy, which have been demonstrated to have a positive effect on TL. As these interventions have been widely applied in adult nursing research, the value and scope of adult nursing science can be expanded by using TL in such research. **Conclusion:** TL has been shown to be associated with age-related diseases, which are mainly studied in adult nursing research. Therefore, it is necessary to explore various nursing phenomena using TL as a biomarker through adult nursing research and to develop nursing interventions that have a positive effect on TL.

Key Words: Telomere; Biomarker; Adult; Nursing; Review

서 론

1. 연구의 필요성

사람의 평균수명이 연장되어감에 따라 노화와 수명과 관련

된 건강 관련 분야 연구에서 세포의 생물학적 시계(biological clock)로 불리는 텔로미어(telomere)에 관한 관심이 높아져 가고 있다. 텔로미어의 구조는 1938년에 Hermann Muller에 의해 처음으로 인식되었으며, 2009년 Elizabeth Blackburn, Carol Greider와 Jack Szostak이 노화 관련 유전자로서의 텔

주요어: 텔로미어, 생물표지자, 성인, 간호학, 종설

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: Jan 25, 2023 / Revised: Feb 7, 2023 / Accepted: Feb 9, 2023

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.

로미어의 역할을 규명하여 공동으로 노벨 생리의학상을 수상한 이후 텔로미어와 질병 간의 관련성이 더욱 주목을 받게 되었다. 텔로미어는 인간을 포함한 모든 척추동물의 염색체 말단에 위치하는 Deoxyribo Nucleic Acid (DNA)-단백질 복합체로 5'-TTAGGG-3' 반복서열로 구성된 비암호화 부분(non-coding segment)으로 세포분열시 재조합(combination), 융합(fusion), 분해(degradation)로부터 염색체를 보호하여 염색체의 안정성과 염색체의 완전한 복제를 촉진하는데 매우 중요한 구조이다[1].

텔로미어는 세포가 한번 분열할 때마다 그 길이가 조금씩 짧아지는 특성으로 인해 세포노화와 세포사멸로 이어지는데, 이 과정에서 정상적인 텔로미어 길이를 유지하기 위해 텔로미어 DNA를 합성하는 텔로머레이스(telomerase) 효소가 작용하여 건강한 세포 기능이 유지될 수 있는 것이다[2]. 따라서 텔로미어 길이는 세포노화와 세포 손상, 그리고 유전적 안정성을 반영하므로 수명은 물론 다양한 질환과의 관련성을 탐색하는 주요 생물표지자(biomarker)로 주목받고 있다[2,3]. 현재까지 텔로미어 길이 단축(attrition)이나 기능장애는 생물학적 노화는 물론, 노화 관련 질환(암, 심혈관질환, 당뇨, 치매 등)과 심리적 디스트레스의 위험요인, 발병기전, 예측 및 예후 인자 등으로 보고되고 있으며[2,4], 심지어 총 사망률(all-cause mortality) 증가와 사망률 예측 지표로 설명되고 있다[4,5].

정상적으로 세포가 분열할 때마다 텔로미어 길이가 짧아지는 기전은 세포분열 시마다 텔로미어의 일정 부분이 복제되지 못하여 50~200 DNA 염기가 소실되기 때문이며, 이로 인해 세포는 매 주기마다 8~10 base pairs (bp) 정도 짧아지게 된다[6]. 이로 인해 염색체 말단의 불안정성 증가로 기능장애가 나타나면 세포주기 점검점(checkpoint)에서 이를 오류로 감지하여 DNA 합성이 이루어지는 S기로 진입할 수 없게 되는데 이러한 현상을 세포의 노화(senescence)라고 한다. 텔로미어의 길이 단축은 대표적인 세포노화의 결과로, 세포는 약 50번의 분열 후에는 세포노화로 인해 결국 세포사멸(apoptosis)에 이르게 된다[1,2].

일반적으로 텔로미어 길이는 연령(chronological age)이 증가할수록 점차 감소하나[7], 연령은 텔로미어 길이 변이를 약 10% 이내로 설명하며[2], 그 외 유전적 요인, 성별, 인종, 생활습관, 건강 수준, 사회 심리적 요인 등 다양한 요인에 의해서 영향을 받는 것으로 알려져 있다[8]. 즉, 텔로미어 길이의 약 30~80%는 유전적 기전으로 짧아지는 것으로 추정되지만, 나머지 상당 부분의 길이 단축은 환경적 혹은 생활습관 관련 요인에 의해 가속화될 수 있다[2].

주요 병태생리적 기전은 산화스트레스(oxidative stress)와 항산화 기능 손상, 염증, 텔로머레이스 활성도 감소, 그리고 자율신경 불균형 등이 있다[9-12]. 이중 산화스트레스에 의한 텔로미어 손상이 가장 설득력이 있는데[12], 산화스트레스란 반응성 활성산소(Reactive Oxygen Species, ROS)의 생성과 분해의 불균형 상태를 의미한다. 만성적인 산화스트레스에 노출되면 텔로미어 DNA 손상을 초래함과 동시에 짧아진 텔로미어 길이를 복구시키는 텔로머레이스의 활성을 억제하므로 세포분열 시 텔로미어의 감손을 촉진한다[12,13]. 또한, 염증반응은 백혈구의 교체율을 증가시킴으로써 텔로미어 감손을 촉진하고[12,14], 염증지표인 C-반응성 단백질(C-reactive protein) 및 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)은 세포노화와 세포사멸과정에 영향을 주어 텔로미어 길이를 단축시키는 것으로 보고되고 있다[9]. 자율신경 불균형은 생리적 스트레스 체계의 기능장애를 의미하며, 이러한 상태는 시상하부-뇌하수체-부신축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA axis)과 교감신경 과활성, 부교감신경 위축 등을 초래하여[11] 텔로머레이스 활성도를 저하시킬 수 있다[15]. 뿐만 아니라, 자율신경 불균형은 결과적으로 염증성 사이토카인 및 산화스트레스를 증가시키므로 이로 인한 텔로미어 손상이 초래될 수 있다[16].

이처럼 텔로미어 길이에 영향을 미치는 요인들이 매우 다양하며, 이들 요인에 의해 텔로미어 길이 단축을 지연시키거나 가속화할 수 있으며, 텔로미어를 복구하는 효소인 텔로머레이스 활성도에 따라 텔로미어 길이를 유지하는 정도가 달라질 수 있다[16]. 그뿐만 아니라 텔로미어 길이는 짧아지기도 하지만, 반대로 길어질 수도 있다는 사실이 알려지면서[2] 최근에는 다양한 건강문제의 개선을 위한 중재의 효과를 평가하는 지표로도 활발하게 연구되고 있다[17]. 텔로미어 길이에 영향을 미칠 수 있는 중재방법으로는 마음챙김(mindfulness), 명상(meditation), 인지행동요법(Cognitive Behavioral Therapy, CBT), 운동, 식이, 수면 등을 포함한 생활습관 교정 등이 널리 적용되고 있다[18-21]. 이 중에서 신체활동이나 유산소 운동 중재는 텔로미어 길이를 더 길어지게 하는 것으로 알려져 있다[20,22]. 유사한 맥락으로 앉아있는 시간이 길어질수록 텔로미어 길이가 단축된다는 최근의 체계적 문헌고찰 결과도[23] 신체활동이 텔로미어 길이에 미치는 영향의 중요성을 지지하고 있다. 이상의 내용을 포함하여 텔로미어 길이와 노화 및 노화 관련 질환의 관련성에 관한 설명을 Figure 1과 같이 요약하였다.

한편, 간호학 분야에서 텔로미어에 관심을 두기 시작한 시기는 대략 2010년대 초반부터이며, 이 시기에 심리적 디스트레스와 텔로미어 길이의 관련성, 생행동 연구(biobehavioral research)

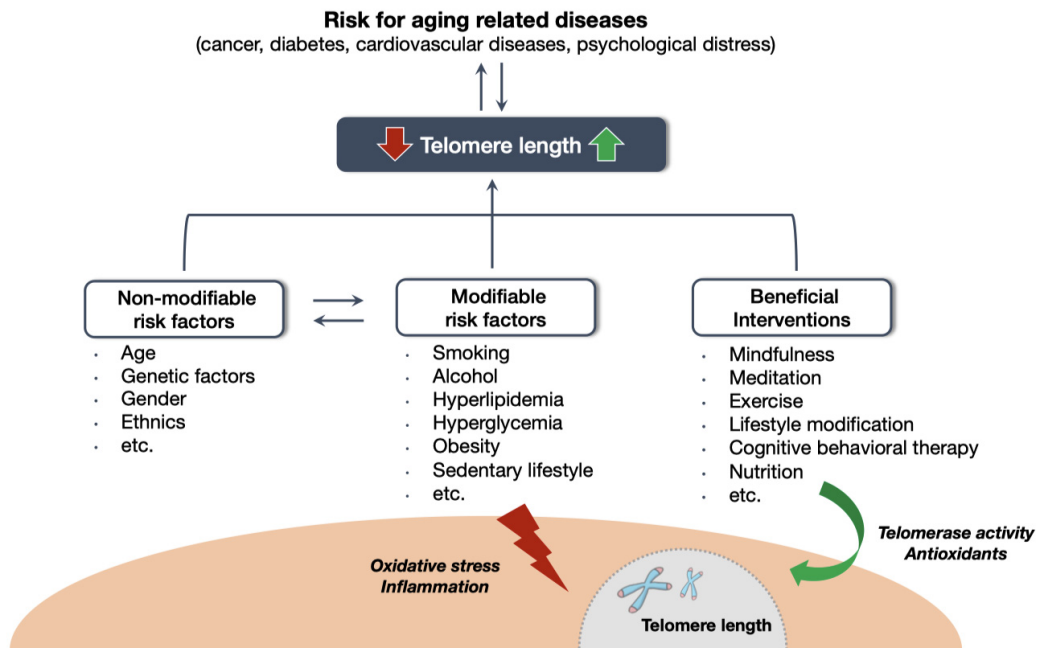


Figure 1. Relationship of telomere length to aging-related diseases.

를 위한 텔로미어에 대한 이해와 텔로미어 길이 측정 등이 소개된 이후[3] 다수의 연구가 수행되어왔다. 특히, Lyon 등[24]은 텔로미어를 엑스포좀(exposome, exposure+chromosomes)의 중심 개념인 후성유전학적(epigenetic) 기전과 결부시켜 텔로미어는 유전자-환경 상호작용(gene-environment interaction)의 효과를 제시할 수 있는 새롭고 유용한 계층 측정지표로 설명하였다. 그러나 국내에서는 의학, 심리, 체육 등의 분야에서 텔로미어 길이를 건강 관련 지표로 일부 활용하고 있으며, 간호계에서는 최근에 이르러 텔로미어 관련 연구가 보고되기 시작하였다[25,26]. 이에 본 연구에서는 노화 및 노화 관련 질환은 물론, 수명, 나아가 포괄적 건강 상태와 관련된 글로벌 생행동 지표인 텔로미어를 활용한 선행연구를 고찰하고, 성인간호연구 분야에서의 활용방안과 제한점 등을 소개함으로써 텔로미어 길이를 활용한 간호연구를 촉진하는 데 도움이 되고자 한다.

2. 연구목적

본 종설의 목적은 생물표지자 텔로미어 길이를 활용한 선행 문헌을 포괄적으로 고찰함으로써 텔로미어 길이에 대한 간호학적 이해의 폭을 확장하고 성인간호연구 분야에서의 활용방안과 고려해야 할 논점을 제시하여 간호학적 탐색과 간호중재 접근의 효과를 유전학적 수준에서 제시할 수 있도록 안내하기 위함이다.

본 론

1. 텔로미어 길이와 노화/수명

텔로미어 길이는 노화의 특징(hallmarks)을 반영하는 주요 지표 중 하나로, 다양한 종(species)의 정상적인 노화 과정에서 길이가 단축되는 것을 볼 수 있다[27]. 노화는 복잡적이고 다요인적 과정으로 항상성의 불균형과 병리적 특성을 동반한다. 생물학적 관점에서 노화는 노쇠, 장애, 노화 관련 질환의 이환율을 증가시켜 궁극적으로 사망률을 증가시키거나 수명에 영향을 미치는 일련의 과정으로 정의된다. 역학 연구에 따르면, 출생 시 사람의 백혈구 텔로미어 평균 길이는 11 kilo bp (kbp)이나 노인의 경우 4 kbp로[28] 매년 평균 20~60 bp씩 감소하는 것으로 조사되었다[29]. 텔로미어와 수명의 연관성이 보고되면서, 텔로미어 길이 단축을 일으키는 기전을 규명하는 기초연구와 함께 노화로 인한 질환 위험 및 사망 위험 예측인자로서 텔로미어의 활용 가능성을 조사하는 역학 연구들 또한 다각적으로 수행되고 있다[5,30]. 최근 메타분석 결과에 따르면, 텔로미어 길이 단축은 사망 위험을 13%(Hazard Ratio=1.13, 95% 신뢰구간 1.07~1.19) 증가시키는 것으로 보고하였으며[5], 심혈관질환[30], 당뇨 등 노화로 인한 만성질환 유병 위험과 음의 상관성을 나타내는 것으로 조사되었다[31].

다수의 연구에서 질병의 발생은 연령이 아니라 텔로미어 길

이로 반영되는 생물학적 연령(biological age)와 관련이 있으며, 생물학적 노화의 속도는 유전적 소인뿐만 아니라 사회경제적 요인과 생활 방식 등과 같은 외부의 환경적 요인에 의해 결정된다[27]. 문헌에 따르면 텔로미어 길이에 직접적으로 영향을 미치는 주요 요인으로 산화 스트레스와 염증은 텔로미어 길이를 단축시키고[9,10,12], 반면에 텔로머레이스 효소는 짧아진 텔로미어 길이를 다시 복구하거나 연장시키는데, 유전적 및 환경적 요인들이 이러한 요인을 조절하는 것으로 알려져 있다. 우선, 짧아진 텔로미어가 노화를 유발한다는 사실은 실험적으로 검증이 되었는데, 텔로머레이스 구성 단백질 혹은 텔로미어 보호 단백질 관련 유전자를 제거한 실험용 마우스에서 특징적으로 노화가 가속화되었으며, 텔로미어 조절 관련 유전자의 차이에 따라 텔로미어 길이 및 노화 특성의 개별적 차이가 나타났다[2]. 또한, 텔로미어 관련 단일유전자의 돌연변이는 다양한 비정상적 질환을 유발하고, 이들 질환에서 공통적으로 현저하게 짧은 텔로미어가 관찰된 사실 등에서 확인할 수 있으며[32], 텔로미어 단축 관련 유전자의 돌연변이는 현재까지 11가지 종류가 알려져 있다[2]. 이외에도 출생 시 텔로미어 길이는 태아기 텔로미어 길이와 유사하고, 이는 성인기 텔로미어 길이[33]와 노년기 노화 관련 질환을 예측할 수 있는 지표가 될 수 있다는 점도[34] 텔로미어 길이가 유전적 요인에 의해 영향을 받는다는 것을 간접적으로 반영한다고 볼 수 있다. 최근에는 미토콘드리아 DNA 손상도 텔로미어 길이와 함께 생물학적 노화를 설명하는 기전으로 포함하고 있다[27]. 미토콘드리아는 세포 성장과 사멸을 조절하는 에너지 공장으로서, 연령이 증가할수록 에너지 생성 효율은 감소하는 반면, ROS를 많이 만들어 산화 스트레스를 증가시킴으로써 텔로머레이스를 통한 텔로미어 길이 유지 및 감소 시연을 약화시킨다[35]. 또한 ROS의 축적은 미토콘드리아 DNA 손상뿐 아니라 다양한 염증반응을 일으키며 이로 인해 백혈구의 세포분열을 가속하고 결과적으로 텔로미어 감소 및 기능부전을 야기한다[12,13].

한편, 텔로미어 길이에 영향을 미치는 환경적 요인들에 관한 문헌은 주로 생활습관 관련 요인들에 초점을 두어 연구되어왔다. 운동, 식이, 흡연, 수면 및 체질량 등과 같은 생활습관 관련 요인은 텔로머레이스 활성화, 산화 스트레스와 염증상태를 변화시키는 기전을 통하여 텔로미어 길이에 영향을 미치는 것으로 설명되고 있다[18]. 즉, 비활동과 과식, 불면, 흡연 등과 같은 생활습관은 텔로미어 길이 단축을 가속화하여 노화를 촉진하지만, 건강한 생활습관은 산화 스트레스와 염증 상태를 개선하여 텔로미어 길이 단축을 억제하며, 특히 중강도에서 고강도의 규칙적인 운동은 텔로머레이스 활성도를 증가시켜[28,36] 텔

로미어 길이 단축을 중지 혹은 연장할 수 있다[23]. 또한 지중해 식단과 소식, 비타민, 미네랄, 오메가-3 등의 섭취는 항산화 작용, 염증반응, 텔로머레이스 효소 반응, DNA 수복과 염색체 통합성 증진 등을 통해 텔로미어 길이 단축을 완화한다[18,37]. 생활습관 이외에도 산화 스트레스를 유발할 수 있는 다양한 요인들(대기오염이나 방사능 노출 등) 역시 텔로미어 길이 단축을 촉진시키는 것으로 보고되고 있다.

2. 텔로미어 길이와 암

암은 연령이 증가함에 따라 발병위험이 커지는 특성으로 인해 노화 관련 질환으로 간주하기도 한다. 이에 따라 암과 텔로미어 길이 간 관련성에 관한 연구가 다수 보고되고 있다. 그러나 텔로미어 길이와 암의 연관성은 텔로미어의 이중역할로 여전히 논쟁의 여지가 있다. 일부 선행연구에 따르면, 짧은 텔로미어 길이는 유방암 위험을 증가시키는 것으로 보고하였으며[38], 유방암 재발과 관련이 높은 Breast Cancer Susceptibility Gene 2 (BRCA2) 돌연변이와 관련이 있는 것으로 조사되었다[39]. 그러나 다른 선행연구에서는 반대의 결과가 보고되거나 연관성이 없는 것으로 나타나기도 하였다[40]. 일부 역학 연구에서는 텔로미어 길이 증가와 결장암 발생률 간 연관성이 보고되었으나, Kroupa 등[41]은 대장암 조직의 텔로미어 길이가 주변 정상 점막보다 짧다고 보고하였으며, 암 진행 정도에 따른 텔로미어 길이 차이를 확인하여 상반된 결과를 나타냈다. 이처럼 텔로미어 길이와 암의 관련성에 관한 연구결과가 일관되지 않는 이유로 암 발생 과정에서 특정 시점에 텔로머레이스가 유도되기 때문으로 설명하고 있다. 즉, 초기에는 암 환자의 텔로미어 길이 단축 속도가 정상인보다 빠르지만[42], 암 진단이 가능할 정도로 종양이 성장하면 텔로미어 길이 단축 속도가 느려지다가 어느 시점부터 텔로머레이스가 활성화되어 텔로미어 길이가 길어진다는 것이다. 즉, 텔로미어 길이 단축은 암의 개시(Initiation)를 촉발하고 이후에 텔로머레이스를 활성화한다는 것이다[28]. 텔로머레이스가 활성화될 경우, 상대적으로 더 많은 세포분열을 허용함으로써 세포 불멸성을 촉진하며 결과적으로 비정상적인 세포증식 및 종양 형성의 원인이 된다[43]. 또한, 종양의 종류에 따라 텔로미어와 암의 연관성은 가변적이며[43], 항암 및 방사선 치료와 같은 종양 치료 역시 텔로미어 길이에 직접적인 영향을 미친다[44]. 이 때문에 텔로미어와 암의 관계를 명확히 이해하기 위해서는 개별 연구들의 이질성(heterogeneity)을 충분히 고려한 연구설계가 요구되고 있다.

암과 텔로미어 관계를 설명하는 기전은 아직 명확히 규명되

지는 않았으나 대표적으로 유전적 요인, 산화 스트레스로 인한 미토콘드리아 기능부전, 환경적 요인 등으로 설명되고 있다. 특히, 생활습관 요인은 암으로 인한 텔로미어 기능부전을 완화하거나 지연시키는 데 중요한 것으로 보고되고 있다. 선행연구에 따르면, 유방암 환자를 대상으로 마음챙김 기반 지지적 중재를 시행한 결과, 대조군보다 텔로미어 길이 유지[19]와 텔로머레이스 활성도 증가에 효과가 있었으며[45], 전립선암 생존자를 대상으로 3개월간 식이, 운동, 스트레스 관리를 포함한 생활습관 중재는 5년 뒤 텔로미어 길이에 긍정적 영향을 미치는 것으로 나타났다[20]. 이외에도 생활습관의 개선은 텔로머레이스 활성도를 증가시키며 세포사멸과 관련된 단백질 발현을 억제할 뿐만 아니라, 산화 스트레스와 염증상태를 감소시켜 대사 균형을 유지하고 궁극적으로 텔로미어 감손을 예방 및 지연시키는 것으로 보고되고 있다[36].

3. 텔로미어 길이와 대사성 질환/만성질환

대부분의 대사성 질환 및 만성질환의 발생은 유전적 소인이 의 70~90%에 달하는 환경적인 요인과 밀접하게 연관되는데, 텔로미어 길이 단축 역시 유전자-환경 간 상호작용의 결과를 반영하는 유용한 지표이므로[2,24] 대사성 질환이나 만성질환의 발생 위험요인, 경과, 합병증, 예후 등을 예측하는데 텔로미어 길이가 널리 활용되고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 텔로미어 길이 단축의 분자생물학적 주요 기전이 산화 스트레스와 염증인데, 이러한 기전은 비만, 당뇨, 심혈관질환 등과 같은 주요 만성질환의 공통된 유발 기전이기도 하므로[46] 건강 관련 분야에서 대사성 질환과 텔로미어 길이 단축은 병태생리적 맥락에서 서로 연속되는 일련의 과정으로 살펴볼 여지도 있어 보인다.

최근 연구에 따르면 대사성 질환의 공통되는 소인들(비만, 이상지질혈증, 고혈압 및 고혈당)을 모두 포함하는 대사증후군은 노화 과정과 심혈관질환 및 당뇨병 등과 같은 노화 관련 질환의 발생을 가속화 하므로[6] 대사증후군은 급속한 노화의 징후로 간주되고 있다[47]. 이러한 가설은 대사증후군과 텔로미어 길이와의 관련성을 살펴본 연구를 통해서도 확인되고 있는데, 대사증후군을 가진 사람이 그렇지 않은 사람에 비해 텔로미어 길이가 유의하게 짧은 것으로 나타났으며[48], 그 기전은 체내 대사조절 장애가 산화 스트레스와 염증을 유발하여 텔로미어 길이를 단축시키는 것으로 설명되고 있다[10]. 즉, 염증성 사이토카인의 생성은 인슐린 저항성을 높여 대사증후군을 유발하고, 산화 스트레스는 세포내 단백질, 지질 및 핵산을 손상

시켜 세포 내 에너지 대사, 세포주기 신호전달 이상, 유전자 이상, 면역, 염증, 기타 전반적인 생물학적 활성도를 변화시키고 세포기능 장애를 일으킴으로써 다양한 만성질환을 초래하게 된다[12,13]. 산화 스트레스와 염증은 대사장애로 인해 유발되기도 하지만 이들 요인이 다시 대사장애를 가속화하여[49] 결과적으로 유전자 수준에서 DNA 가닥, 염기/핵산의 손상을 초래하게 된다[50]. 즉, 텔로미어 길이 단축은 노화와 관련된 만성질환의 주된 기전이라 할 수 있다[14].

대사성 질환 중에서도 당뇨병과 텔로미어 길이에 관한 연구가 다양하게 전개되고 있는데, 수 편의 횡단적 연구에 의하면 당뇨병의 종류와 관계없이 당뇨병을 앓는 사람의 텔로미어 길이는 정상인에 비해 짧은 것으로 조사되었으며[31], 일 메타분석 연구에 따르면 제2형 당뇨병이 제1형 당뇨병보다, 그리고 젊은 당뇨병 환자일수록 텔로미어 길이 단축이 더욱 현저한 것으로 나타났다[51]. 또한, 텔로미어 길이는 당뇨병과 관련된 다양한 만성적 합병증을 예측하는 새로운 주요 지표로 제시되고 있다[31]. 또 다른 메타분석 연구에서도 제2형 당뇨병에서 텔로미어 길이 단축과 관련성이 높은 것으로 보고하였다[52]. 제2형 당뇨병과 텔로미어 길이 간 관련성에 대한 기전으로 당뇨병과 텔로미어 길이 단축은 공통으로 유전적 소인과 후천적 환경적 요인의 상호작용 결과로 노화가 가속화되는 상태로 설명될 수 있다[31]. 뿐만 아니라, 텔로미어 길이는 산화 스트레스 정도를 반영하는 주요 표지자이기도 한데, 당뇨병에 수반되는 인슐린 저항성과 고혈당은 산화 스트레스를 초래하며[47] 특히 산화 스트레스와 고혈당은 텔로미어 말단의 손상을 초래하고 텔로머레이스 발현을 억제하여 텔로미어 길이를 단축시킨다[31]. 짧아진 텔로미어는 췌장의 베타세포의 노화를 촉진하여 당내성 변화, 인슐린 분비 감소, 고혈당 상태를 악화시켜 당뇨를 유발하는 것으로 설명되고 있다[49]. 그외 당뇨병의 병태생리적 기전과 관련된 염증 과정과 C-peptide 상승 역시 텔로미어 길이 단축을 초래할 수 있는데[2], C-peptide의 상승은 인슐린 저항성, 고인슐린혈증과 관련이 있으며 인슐린 저항성은 산화 스트레스를 초래하여 텔로미어 길이를 단축시키는 것으로 설명하고 있다[53]. 그러나 일부 연구에서는 텔로미어 길이와 당뇨병이 관련이 없거나 약한 관련성을 보이기도 하는데, 이는 표본의 크기, 연구설계, 그리고 측정방법의 다양성 때문으로 추측하였다[31].

한편, 텔로미어 길이와의 관련성 연구가 많이 이루어진 또 다른 대사성 질환은 심혈관질환이다. 심혈관질환은 전 세계적으로 유병률과 사망률이 높아 질환의 조기 발견과 위험요인 예방에 관한 관심이 높은 만큼 심혈관질환과 관련된 잠재적인 생

물표지자를 탐색하려는 노력이 꾸준히 이루어져 왔다. 최근에는 유전적인 지표와 심혈관질환과의 관련성에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 특히 노화가 심혈관질환의 주요 위험요인만큼 심혈관질환과 텔로미어와의 관련성에 관한 관심이 증폭되고 있다. 구체적으로 텔로미어와 죽상경화증[54], 관상동맥질환[55,56], 심근경색증[52,57], 심혈관질환으로 인한 사망률[58], 그 외 다양한 심혈관질환 위험인자들(흡연, 비만, 고지혈증, 고혈압, 체질량지수 등)과도 관련성이 있는 것으로 보고되어 있다[59].

텔로미어와 심혈관질환의 관련성에 대한 기전 역시 산화 스트레스와 염증으로 설명되며, 이들 요인에 의해 초래된 노화된 세포의 축적은 만성 염증을 심화시키고 이는 다시 텔로미어 기능장애와 세포노화를 가속하는 악순환의 과정을 통해 노화와 노화 관련 심혈관질환의 발생을 촉진한다[57]. 그러나 당뇨병에서와 마찬가지로 심혈관질환과 텔로미어 길이 간의 관련성에 관한 결과가 모두 일치하지는 않았으며[56], 그 이유는 텔로미어 길이에 영향을 미치는 혼동변수들이 많기 때문으로 보인다[34]. 이상과 같이 당뇨병과 심혈관질환은 텔로미어 길이 단축과 관련되는 대표적인 대사성 질환으로, 노화와 수명에 밀접한 영향을 미치며 동일한 연령대에서도 개인차가 크다는 점에서 연령보다 건강상태를 더 잘 반영해준다고 볼 수 있다[60].

4. 텔로미어와 심리적 디스트레스

심리적 디스트레스가 위에서 언급한 다양한 노화 관련 질환의 위험인자임은 널리 알려진 사실이나 유전적 환경에까지 영향을 미칠 수 있다는 사실이 보고되면서 텔로미어 길이는 이들 간의 관련성을 반영해주는 유용한 지표로 여겨지고 있다[61]. 텔로미어 길이와 심리적 디스트레스에 관한 연구는 Epel 등[62]이 지각된 스트레스가 높을수록 텔로미어 길이가 짧게 나타났다고 보고한 이후 스트레스는 물론, 우울, 불안, 외상후 스트레스장애(Post Traumatic Stress Disorder, PTSD), 중독 등 다양한 정신 심리적 상태와의 관련성이 규명되어 왔다[63]. 선행문헌에 의하면 개인의 심리적 특성은 텔로미어 길이에 영향을 미칠 수 있으며, 다양한 심리적 디스트레스와 텔로미어 길이 단축과의 관련성에 대해서는 수편의 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 확인되어 왔다. 특히, 지각된 심리적 스트레스와 텔로미어 길이에 관한 연구가 활발히 전개되어 왔는데, 이에 관한 20편의 횡단 및 종단적 문헌을 포함한 최근의 체계적 문헌고찰 연구에 의하면 심리적 스트레스는 텔로미어 길이 단축과 관련이 있는 것으로 나타났다[25]. 그 기전으로는 심리적 스트레

스가 변연계를 통해 생리적 스트레스를 유발하며, 이로 인한 카테콜아민과 HPA axis의 과활성화는 산화 스트레스 및 염증반응의 증가로 이어지며, 항산화 기전과 텔로머레이스 활성도를 감소시켜 텔로미어 길이를 단축시키는 것으로 설명하고 있다[62]. 이러한 기전은 스트레스, 우울, 불안, PTSD, 중독 등과 텔로미어 길이 단축을 설명하는데 있어 공통적으로 적용되며 심리적 디스트레스간에도 상호 관련성이 높은 것으로 알려져 있다[64]. 심리적 디스트레스와 텔로미어 간의 유의한 관련성은 심리적 스트레스 측정방법을 달리 하였을 경우에도(설문지 혹은 코티졸, 카테콜아민, 혈압 등) 대체로 일관되게 나타났다[65]. 스트레스와 텔로미어 길이 단축의 관련성을 최초로 보고한 Epel 등[62]은 심리적 스트레스가 위와 같은 세포수준의 병태생리 기전을 통해 텔로미어 길이 단축을 유발함으로써 노화 관련 질환의 조기 발생을 촉진할 수 있다고 하였다.

이와 같은 기전은 우울, 불안, PTSD, 중독 등 다양한 심리적 디스트레스에서도 공통적으로 적용될 수 있으며, 이로 인해 텔로미어 길이 단축이 촉진된다[66]. 특히 어린 시절의 부정적인 경험이나 학대와 같은 심리적 디스트레스는 텔로머레이스 활성도에 영향을 미쳐 성인이 된 이후까지 텔로미어 길이 단축과 세포노화를 촉진하여 여러 만성질환과 정신질환을 유발하게 된다[33]. 우울, 불안 및 PTSD와 텔로미어 길이는 수편의 메타분석 연구를 통해서 관련성이 확인되었으며 효과의 크기 또한 유의한 것으로 보고되었다[66,67]. 비록 대부분의 문헌에서 심리적 디스트레스가 텔로미어 길이를 단축시키는 것으로 보고하고 있지만 인과관계를 제시하지는 못하였으며[67], 주로 심리적 디스트레스의 병태생리 기전으로 텔로미어 길이가 단축되는 것으로 설명하지만 역으로 텔로미어 길이 단축이 심리적 디스트레스의 위험요인으로 작용한다는 주장도 제기되고 있다[66]. 또한, 심리적 디스트레스가 매우 복합적인 심리적-행동적 측면을 내포하고 있어 디스트레스 자체가 텔로미어 길이에 영향을 미치기 보다는 복합적인 상황이 텔로미어 손상을 촉진하였을 가능성과[66] 심리적 디스트레스는 다른 질환과 동반되어 나타나는 경우가 많으므로 다양한 혼동변수가 개입되었을 가능성도 제기되고 있다[67]. 일부 문헌에서는 심리적 디스트레스와 텔로미어 간 관련성이 없다는 보고도 있으므로[61] 텔로미어와 심리적 디스트레스 간의 관련성에 대해서도 추후 연구를 통해 좀 더 명확히 규명될 필요가 있다.

한편, 출생 시 텔로미어 길이는 점차 단축되어 가지만 특정 중재에 의해 길어질 수도 있는 역동을 가지고 있음이 알려지면서[2] 일찍이 심리적 스트레스 수준이 높은 대상자에게 중재를 제공한 후 텔로미어 길이 변화를 탐색한 연구가 수편 보고되어

있다. Epel 등[68]이 우울, 불안, 스트레스 수준이 높은 대상자들에게 8주간의 마음챙김 명상 중재를 적용한 후 텔로미어 길이에 긍정적인 영향을 미침을 보고한 이후, 수 편의 연구에서 마음챙김 중재 결과 텔로미어 길이가 유지되거나[19] 텔로미어 활성도가 증가하는 것을 확인한 바 있다[69]. 명상 중재가 텔로미어 길이에 미치는 효과를 분석한 최근의 일 메타연구에서도 명상은 긍정적 인지과정을 촉진시킴으로써 생리적 스트레스 반응을 완화시켜[21,68] 텔로미어 활성 증가[69], 텔로미어 길이 유지 등 텔로미어 생물학에 영향을 미치는 것으로 나타났다[21]. 이외에도 운동, 식이, 수면, CBT 역시 텔로미어 길이 유지에 긍정적인 효과가 있으며[70], 스트레스에 대한 회복탄력성과 건강한 생활습관은 텔로미어 길이 단축을 예방하는 효과가 있다[20].

5. 생물표지자로서의 텔로미어 길이 측정 및 활용의 제한점

텔로미어 길이와 텔로미어 활성은 생물학적 노화와 다양한 노화 관련 질환의 발생, 경과 및 이로 인한 사망률을 예측할 수 있는 지표로 제안되고 있으나 유용성과 타당성을 약화시키는 몇 가지 제한점을 가진다. 우선 대부분의 연구가 횡단적 관찰 혹은 조사연구로 텔로미어 길이 단축과 노화 관련 질환의 관련성을 인과관계로 설명할 수 없다는 점이다[55,66,67]. 이로 인해 텔로미어 길이 단축은 다양한 노화 관련 질환의 위험요인, 발병기전, 혹은 예측인자로 보고되고 있으나 역으로 특정 질병의 결과로 텔로미어 길이 단축이 유발될 수 있다는 해석도 있다[2,5,6]. 뿐만 아니라, 최근에는 텔로미어 길이 단축 기전이 복합적인 과정으로 유발되므로 특정 질환과의 관련성에 있어서 일방향으로만 설명할 수 없으며, 양방향의 관계가 있다는 주장도 제시되고 있다[47]. 예를 들어, 대사성 질환의 경우 비만, 고혈압, 고지혈증 등이 기저 동반질환으로 나타나며 이러한 상태가 텔로미어 길이를 감소시키지만, 짧아진 텔로미어로 인해 대사과정이 저해되고 이는 다시 텔로미어 길이를 단축시키는 양방향적 악성 주기를 초래하기도 한다[49]. 따라서 노화 및 노화 관련 질환의 발생에 텔로미어와 텔로미어 활성의 역할을 명료화하기 위해서는 종단적인 연구나 전향적인 연구가 필요하며, 또한 텔로미어 길이가 연령이 증가함에 따른 자연적으로 감소하는 특징을 고려하여 단일 측정보다는 반복 측정이 필요하다[55]. 텔로미어 길이 외에 텔로미어의 생물학적 특성을 측정할 수 있는 또 다른 지표를 탐색하는 노력도 함께 필요하다는 주장이[28] 설득력을 얻고 있다.

둘째, 텔로미어 길이가 노화, 암, 대사성 질환 및 심리적 스트레스 등 다양한 질병이나 불건강상태와 높은 관련성을 나타낸다는 사실이 대부분의 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 확인되고 있지만 이와 상반되는 결과도 적지 않다는 점이다. 문헌에서 보고된 연구결과가 일관되지 않은 몇 가지 이유를 들자면, 우선 텔로미어 길이 측정에 있어 표준화된 방법이나, 합의된 공통적인 참고치 및 연령별, 성별 참고치가 아직 확립되어 있지 않다는 점이다[28,47]. 이러한 이유로 현재 텔로미어 길이는 본 연구팀을 포함하여[26] 대부분의 문헌에서 절댓값을 측정하기 보다는 형광염료를 이용해 DNA를 증폭하여 텔로미어 길이를 산출하는 실시간 중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reaction) 방법을 이용하고 있지만, 이 또한 실험실에서 설정된 표준에 따라 상대적으로 값을 추출하기 때문에 연구자마다 약간씩 다른 기준치가 적용된다는 한계를 가진다[3]. 또한 텔로미어 길이는 연령, 성별, 인종, 흡연, 체질량지수, 생활습관 등 다양한 요인에 의해 영향을 받는데[8,63] 대상자 선정 과정에서 이러한 요소들을 충분히 고려하지 못했기 때문에 대상자 이질성의 문제와 작은 표본으로부터 결과를 보고하고 있기 때문이다[47,52].

셋째, 일반적으로 나이가 들어가면서 텔로미어 길이는 짧아지고 사망률은 증가하지만 연령은 텔로미어 길이 단축 원인의 10% 미만에 불과하며[2] 연령이나 알려진 사망 위험요인을 통제된 경우에도 텔로미어 길이 단축 자체만으로도 모든 사망률을 명백하게 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다[4]. 그러나 일부 연구에서 75세 이상에서는 연령이 증가함에 따라 오히려 텔로미어 길이 단축이 역전되는 V-자 형태의 경향을 나타내는 것으로 보고하였다[71]. 즉, 텔로미어 길이가 긴 사람이 장수하며 이러한 결과로 인해 텔로미어 길이에 대한 선행연구결과가 일관되지 않을 가능성도 있다[2]. 따라서 대상자 선정 시 연령의 범위를 세심하게 고려해야 할 필요가 있겠다.

마지막으로, 텔로미어 길이는 세포노화를 반영하는 유용한 도구이고 대부분은 혈액내 백혈구 세포에서 DNA를 추출하여 알려진 프로토콜에 따라 쉽게 텔로미어 길이를 측정할 수 있지만, 같은 사람이라도 각 조직의 세포마다 텔로미어 길이에 편차가 있어[66] 연구결과를 비교하는 데 제한점이 있는 것도 사실이다. 비록 이로 인해 다수의 연구에서 텔로미어 길이 이외의 텔로미어 활성도나 텔로미어 활성도를 동시에 측정하고 있지만, 여전히 세포노화를 측정할 수 있는 또 다른 지표를 탐색하는 노력이 필요하다[28] 설득력을 얻고 있다. 최근 들어, 이에 대한 대안으로 미토콘드리아 DNA 복제수(mitochondrial DNA copy number)가 세포노화를 반영하는 새로운 지표로 제안되

고 있으며[27,35], 흥미롭게도 텔로미어 길이와 미토콘드리아 DNA 복제수는 매우 밀접한 연관성이 있는 것으로 알려지면서 일부 연구에서 2가지 지표를 모두 포함하여 측정하는 경우도 찾아볼 수 있다. 참고로 텔로미어 길이가 각 세포마다 편차가 있긴 하지만 이들 텔로미어는 전신의 텔로미어 길이를 대표하는 백혈구 텔로미어 평균값과 정적인 관련성이 있기 때문에 백혈구 텔로미어 길이 측정이 대안적인 방법으로 제시되고 있으며, 현재로서는 텔로미어 길이를 측정하는 가장 일반적인 방법으로[28,34] 활용되고 있다.

6. 성인간호연구에서의 활용방안

지금까지 텔로미어 길이에 관한 간호학 연구는 주로 생행동 연구 분야에서 이루어져 왔으며, 건강과 질병에 영향을 미치는 행동적 및 생물학적 상호작용을 규명함으로써 외부환경과 세포 내 환경, 그리고 건강결과 간의 관련성을 탐색해 왔다[24]. 특히 다양한 유전학적 측정 방법이 새롭게 소개되면서 질병의 기전에 대한 심도 있는 탐색이 가능해졌고, 게놈 혁명 이후 유전체학에 대한 이해와 관심이 크게 증가하면서 유전학적 지표는 생행동 연구 분야에서 중요한 비중을 차지하게 되었다. 최근에는 유전학적 구조와 기능이 다양한 내·외부 환경에 의해 영향을 받으며, 유전자-환경 간 상호작용이 건강과 질병에 영향을 미친다는 사실이 알려지면서 유전자-환경 간 상호작용의 결과를 반영할 수 있는 지표로 텔로미어 길이가 주목을 받고 있다[2,16,31]. 텔로미어 길이는 잠재적으로 유용한 계층 측정방법 중 하나로, 환경적 요인이 어떻게 세포수준 까지 영향을 미칠 수 있는지를 설명해 줄 수 있는 유용한 도구라 할 수 있다[2,24]. 특히 텔로미어 길이 단축과 밀접한 관련성이 보고된 암과 대사성 만성질환은 성인간호학 연구의 주요 타깃이 되는 건강문제이고, 스트레스를 포함한 다양한 심리사회적 디스트레스 또한 주요 개념으로 다루어지고 있어 성인간호학 연구 분야에서 텔로미어 길이 지표의 활용은 잠재적 유용성이 매우 크다고 볼 수 있다.

또한, 텔로미어 길이는 일차적으로 유전적 요인에 의해 영향을 받지만 환경적인 요인도 크게 작용하므로 한 개인에 있어서도 전 생애에 걸쳐 매우 다양한 역동을 가진다[2,34]. 출생시 텔로미어 길이는 성인기 텔로미어 길이를 반영하고[33] 노년기 노화 관련 질환을 예측할 수 있는 지표로 간주되지만[34], 환경적 노출 정도에 따라 길이 변화 양상이 매우 다양하다. 즉, 텔로미어 길이는 교정불가능한 구조가 아니라 가변성의 역동을 지니며[2], 텔로미어 길이 단축과 관련된 유전적 소인이 미약하

더라도 환경적 요인이 더해지면 그 영향력은 크게 증폭될 수 있는 특징을 지닌다[2]. 이러한 근거는 나이팅게일로부터 지금까지 최적의 환경조성이 간호의 주요 관심 영역임을 감안할 때, 텔로미어는 간호가 건강회복에 미치는 효과를 유전학적 및 분자생물학적 수준에서 객관적으로 설명할 수 있는 효과적인 측정지표로 활용될 수 있다. 일찍이 나이팅게일은 적절한 환경유지를 통해 환자의 치유를 촉진할 수 있음을 강조하였다. 이를 오늘날의 관점에서 재해석한다면 환경유지는 단순히 심신의 안정을 통한 회복력 증진뿐만 아니라 유전자 수준에까지 영향을 미칠 수 있음을 의미하는 바, 19세기 나이팅게일의 환경이론을 21세기 과학에 접목함으로써 간호학의 새로운 영역을 확장해나갈 수도 있을 것이다[24].

한편, 텔로미어 길이는 나이가 들어감에 따라 단축되어 가지만 중재에 의해 이러한 경향을 변화시킬 수도 있다는 사실 또한 간호학적 관점에 잘 부합한다. 현재까지 텔로미어 길이 단축을 완화하거나 역전시키기 위한 다양한 중재들이 적용되어 왔는데, 구체적으로, 마음챙김과 명상, CBT, 운동 및 생활습관 교정 등의 중재는 텔로미어 길이 단축을 완화, 중지, 혹은 길이 연장 효과를 얻을 수도 있다[19-21,68]. 주목할 점은 이러한 중재들은 간호학 분야에서 대상자들의 건강문제 해결을 위해 널리 적용되고 있는 중재들로, 2023년 1월 현재, 성인간호학회지 주요어 검색결과에서도 대략적으로 운동중재 18편, 생활습관중재 3편, CBT 3편, 식이 3편, 영양 1편으로 검색되었다(<http://www.kjan.or.kr>). 지금까지 보고된 간호중재들은 암 환자, 대사성 질환자, 그리고 심리적 디스트레스 환자들의 증상 완화, 건강지표 향상 및 삶의 질을 향상시켜 왔다. 그러나 대부분의 결과지표들이 심리사회적 측정에 초점을 두고 있어 간호의 효과를 객관적으로 검증하는데 제한점이 있었으며, 중재의 결과를 세포내 텔로미어, 혹은 유전학적 수준에서 측정한 연구는 찾아볼 수 없었다. 이러한 경향은 성인간호학 분야뿐만 아니라 우리나라 간호학 전반에서 유사하게 나타나며, 특히 건강 관련 타 학문 분야에 비해 유전학적 측정지표를 활용한 연구가 부족함을 알 수 있었다.

마지막으로, 텔로미어 길이는 유전체를 보호하는 일차적인 구조물로 다양한 유전적 안정성을 유지하는데 중요하다. 따라서 간호학적 중재를 통해 노화 및 다양한 노화 관련 질환을 예방하거나 완화하고 건강지표를 향상시켜 나가는데 있어 텔로미어 길이를 측정지표로 포함함으로써 성인간호학 중재의 우수성과 연구 성과의 탁월성을 효과적으로 알리고 확산시켜 나갈 필요가 있다. 뿐만 아니라, 텔로미어 길이 측정을 통한 생물학적 연령을 이해하는 것은 개별화된 간호를 제공하고 현재의

건강상태를 추정하며 맞춤형 예방전략을 수립해 나가는데 타당한 근거가 될 수 있다[27]. 특히, 성인간호학 분야에서 텔로미어 길이 지표의 유용성은 텔로미어는 사춘기까지 길이가 빠른 속도로 단축되다가 성인이 되면 어느 정도 안정적인 상태가 되며[72], 이후 고령이 되면 길이 단축 속도가 역전되기도 하므로[71] 성인기 대상자들로부터 텔로미어 길이를 측정한다면 다른 연령대보다 타당하고 일관된 결과를 얻을 가능성이 높다는 점이다. 본 연구는 텔로미어 길이 지표에 관한 포괄적인 문헌고찰 연구로, 텔로미어 길이가 매우 다양한 역동을 내포하고 있는데 비해 본 연구의 내용은 텔로미어 길이에 관한 일반적인 이해에 초점을 두므로써 다소 피상적인 내용으로 전개되었다는 점에서 제한점이 있다.

결론 및 제언

텔로미어는 세포가 한 번 분열할 때마다 그 길이가 일정하게 감소하는데, 다양한 환경적 요인에 의해 감소 속도가 촉진되거나 감소 중지, 혹은 그 길이가 연장될 수도 있는 역동성을 지니고 있어 최근 건강 관련 학문 분야에서 큰 관심을 받고 있다. 텔로미어 길이는 분자수준에서 노화 및 노화 관련 질환을 설명할 수 있는 가장 널리 알려진 지표 중 하나로 노화, 질병, 수명과 밀접한 관련이 있으며, 문헌을 통해 암, 대사성 질환 및 심리적 디스트레스 등 다양한 수준의 건강상태를 반영하는 유용한 생물표지자로 활용되고 있음을 확인할 수 있었다. 특히 텔로미어 길이와 높은 관련성을 나타내는 노화, 암, 대사성질환, 심리적 디스트레스는 성인간호학 분야의 주요 관심 영역이고 텔로미어 길이가 환경적 요인에 의해 지대한 영향을 받는다는 사실은 간호학 분야에 시사하는 바가 크다고 볼 수 있다. 문헌을 통해 마음챙김, 명상, 운동, 식이, 생활습관 교정, CBT 등의 중재는 텔로미어 길이 단축을 완화하거나 중지, 혹은 연장시키는 긍정적인 효과가 있었고, 이러한 중재는 간호연구와 실무에 널리 적용되고 있는 간호중재이기도 하므로, 성인간호학 영역에서 텔로미어 길이 지표를 활용함으로써 간호학의 가치와 확장성을 확대해 나갈 수 있을 것이다. 추후 연구를 통해 텔로미어 길이와 관련 요인들 간 인과관계 검증에 위한 종단연구가 필요하며 텔로미어 길이에 긍정적으로 영향을 미치는 중재 개발 연구를 제언하고자 한다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

AUTHORSHIP

Study conception and design acquisition - KID and KN; Data collection - HS and MJ; Analysis and interpretation of the data - HS, MJ and KD-K; Drafting and critical revision of the manuscript - HS, MJ, KD-K, KID 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

- Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature*. 1991;350(6319):569-73. <https://doi.org/10.1038/350569a0>
- 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>
- Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, Starkweather AR, Elmore LW, Filler K, et al. Telomere length: a review of methods for measurement. *Nursing Research*. 2014;63(4):289-99. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000037>
- Rode L, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64,637 individuals from the general population. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6):djv074. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv074>
- Wang Q, Zhan Y, Pedersen NL, Fang F, Hägg S. Telomere length and all-cause mortality: a meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2018;48:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.09.002>
- Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Lin J, Penninx BWJH. Longitudinal associations between metabolic syndrome components and telomere shortening. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):3050-9. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-1995>
- Frenck RW, Blackburn EH, Shannon KM. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(10):5607-10. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.10.5607>
- 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*. 2020;50(3):838-46. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa186>
- Aviv A. Telomeres and human somatic fitness. *The Journals of Gerontology*. 2006;61(8):871-3. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.8.871>
- Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and

- beyond. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(8):611-22. <https://doi.org/10.1038/nrg1656>
11. 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):174-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>
 12. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends in Biochemical Sciences*. 2002;27(7):339-44. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(02\)02110-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(02)02110-2)
 13. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, Erusalimsky JD. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *Journal of Cell Science*. 2004;117(11):2417-26. <https://doi.org/10.1242/jcs.01097>
 14. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clinical Science*. 2011;120(10):427-40. <https://doi.org/10.1042/CS20100385>
 15. Choi J, Fauci SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008;22(4):600-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.004>
 16. 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>
 17. 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>
 18. Barragán R, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, St-Onge MP, et al. Effect of physical activity, smoking, and sleep on telomere length: a systematic review of observational and intervention studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(1):76. <https://doi.org/10.3390/jcm11010076>
 19. Carlson LE, Beattie TL, Giese-Davis J, Faris P, Tamagawa R, Fick LJ, et al. Mindfulness-based cancer recovery and supportive-expressive therapy maintain telomere length relative to controls in distressed breast cancer survivors. *Cancer*. 2015;121(3):476-84. <https://doi.org/10.1002/cncr.29063>
 20. Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1112-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70366-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70366-8)
 21. Schutte NS, Malouff JM, Keng SL. Meditation and telomere length: a meta-analysis. *Psychology & Health*. 2020;35(8):901-15. <https://doi.org/10.1080/08870446.2019.1707827>
 22. Puterman E, Gemmill A, Karasek D, Weir D, Adler NE, Prather AA, et al. Lifespan adversity and later adulthood telomere length in the nationally representative US health and retirement study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(42):E6335-42. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525602113>
 23. Schellnegger M, Lin AC, Hammer N, Kamolz LP. Physical activity on telomere length as a biomarker for aging: a systematic review. *Sports Medicine*. 2022;8(1):111. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00503-1>
 24. Lyon DE, Starkweather AR, Montpetit A, Menzies V, Jallo N. A biobehavioral perspective on telomere length and the exposome. *Biological Research for Nursing*. 2014;16(4):448-55. <https://doi.org/10.1177/1099800414522689>
 25. Han S, Jun S, Kim N. Association of psychological stress with telomere length as a biomarker of cellular aging: a systematic review. *Korean Journal of Adult Nursing*. 2022;34(5):450-65. <https://doi.org/10.7475/kjan.2022.34.5.450>
 26. Kim AY, Kim N. Associations of perceived stress level, serum cortisol level, and telomere length of community-dwelling adults in Korea. *Journal of Korean Biological Nursing Science*. 2022;24(4):235-42. <https://doi.org/10.7586/jkbns.2022.24.4.235>
 27. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
 28. Herrmann M, Pusceddu I, Marz W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56(8):1210-22. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0870>
 29. Bendix L, Thinggaard M, Fenger M, Kolvraa S, Avlund K, Linneberg A, et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans. *The Journals of Gerontology*. 2014;69A(2):231-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt153>
 30. Brandt M, Dörschmann H, Khraisat S, Knopp T, Ringen J, Kalinovic S, et al. Telomere shortening in hypertensive heart disease depends on oxidative DNA damage and predicts impaired recovery of cardiac function in heart failure. *Hypertension*. 2022;79(10):2173-84. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18935>
 31. Cheng F, Carroll L, Joglekar MV, Januszewski AS, Wong KK, Hardikar AA, et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(2):117-26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30365-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30365-X)
 32. Glousker G, Touzot F, Revy P, Tzfati Y, Savage SA. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *British Journal of Haematology*. 2015;170(4):457-71. <https://doi.org/10.1111/bjh.13442>
 33. Aviv A, Levy D. Telomeres, atherosclerosis, and the hemostatic system: the longer view. *Annual Review of Medicine*. 2012;63(1):293-301. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050311-104846>

34. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Annals of Medicine*. 2012;44:S138-42. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.660497>
35. Tyrka AR, Carpenter LL, Kao HT, Porton B, Philip NS, Ridout SJ, et al. Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number in a community sample of healthy adults. *Experimental Gerontology*. 2015;66:17-20. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.04.002>
36. Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(11):1048-57. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70234-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70234-1)
37. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011;22(10):895-901. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.12.001>
38. Shen J, Gammon MD, Terry MB, Wang Q, Bradshaw P, Teitelbaum SL, et al. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2009;124(7):1637-43. <https://doi.org/10.1002/ijc.24105>
39. Thorvaldsdottir B, Aradottir M, Stefansson OA, Bodvarsdottir SK, Eyfjörd JE. Telomere length is predictive of breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017;26(8):1248-54. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0946>
40. Pooley KA, Sandhu MS, Tyrer J, Shah M, Driver KE, Luben RN, et al. Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies. *Cancer Research*. 2010;70(8):3170-6. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4595>
41. Kroupa M, Rachakonda SK, Liska V, Srinivas N, Urbanova M, Jiraskova K, et al. Relationship of telomere length in colorectal cancer patients with cancer phenotype and patient prognosis. *British Journal of Cancer*. 2019;121(4):344-50. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0525-3>
42. Hou L, Joyce BT, Gao T, Liu L, Zheng Y, Penedo FJ, et al. Blood telomere length attrition and cancer development in the normative aging study cohort. *eBioMedicine*. 2015;2(6):591-6. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.04.008>
43. Haycock PC, Burgess S, Nounu A, Zheng J, Okoli GN, Bowden J, et al. Association between telomere length and risk of cancer and non-neoplastic diseases: a mendelian randomization study. *JAMA Oncology*. 2017;3(5):636-51. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5945>
44. Gao J, Pickett HA. Targeting telomeres: advances in telomere maintenance mechanism-specific cancer therapies. *Nature Reviews Cancer*. 2022;22(9):515-32. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00490-1>
45. Lengacher CA, Reich RR, Kip KE, Barta M, Ramesar S, Paterson CL, et al. Influence of mindfulness-based stress reduction on telomerase activity in women with breast cancer. *Biological Research for Nursing*. 2014;16(4):438-47. <https://doi.org/10.1177/1099800413519495>
46. McNaughton D. 'Diabesity' down under: overweight and obesity as cultural signifiers for type 2 diabetes mellitus. *Critical Public Health*. 2013;23(3):274-88. <https://doi.org/10.1080/09581596.2013.766671>
47. Ghossaini R, Tamim H, Elbejjani M, Makki M, Nasreddine L, Ismael H, et al. C-peptide is a predictor of telomere shortening: a five-year longitudinal study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:978747. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.978747>
48. Iglesias Molli AE, Panero J, Dos Santos PC, González CD, Vila-riño J, Sereeday M, et al. Metabolically healthy obese women have longer telomere length than obese women with metabolic syndrome. *Plos One*. 2017;12(4):e0174945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174945>
49. Elks CE, Scott RA. The long and short of telomere length and diabetes. *Diabetes*. 2014;63(1):65-7. <https://doi.org/10.2337/db13-1469>
50. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sciences*. 2016;148:183-93. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.002>
51. Wang J, Dong X, Cao L, Sun Y, Qiu Y, Zhang Y, et al. Association between telomere length and diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2016;44(6):1156-73. <https://doi.org/10.1177/0300060516667132>
52. D'Mello MJJ, Ross SA, Briel M, Anand SS, Gerstein H, Paré G. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2015;8(1):82-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000485>
53. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111(17):2171-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0B>
54. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Tsioufis K, Tousoulis D. Telomere length: a cardiovascular biomarker and a novel therapeutic target. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):16010. <https://doi.org/10.3390/ijms232416010>
55. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2014;349:4227. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4227>
56. Spyridopoulos I, von Zglinicki T. Telomere length predicts cardiovascular disease. *British Medical Journal*. 2014;349:4373. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4373>
57. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular

- disease in the cardiovascular health study. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(1):14-21.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwj346>
58. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *The Lancet*. 2003;361(9355):393-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12384-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12384-7)
 59. Herrmann W, Herrmann M. The importance of telomere shortening for atherosclerosis and mortality. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2020;7(3):29.
<https://doi.org/10.3390/jcdd7030029>
 60. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68967-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68967-8)
 61. Huzen J, van der Harst P, de Boer RA, Lesman-Leegte I, Voors AA, van Gilst WH, et al. Telomere length and psychological well-being in patients with chronic heart failure. *Age and Ageing*. 2010;39(2):223-7.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afp256>
 62. 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*. 2004;101(49):17312-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101>
 63. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH, Penninx BW, Révész D, Verhoeven JE, et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;55:333-64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.007>
 64. Vakonaki E, Tsiminikaki K, Plaitis S, Fragkiadaki P, Tsoukalas D, Katsikantami I, et al. Common mental disorders and association with telomere length (Review). *Biomedical Reports*. 2018;8(2):111-6. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1040>
 65. 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>
 66. Pousa PA, Souza RM, Melo PHM, Correa BHM, Mendonça TSC, Simões-e-Silva AC, et al. Telomere shortening and psychiatric disorders: a systematic review. *Cells*. 2021;10(6):1423.
<https://doi.org/10.3390/cells10061423>
 67. Akay GG. Telomeres and psychological stress: perspective on psychopathologies. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 2022;59(4):330-7.
<https://doi.org/10.29399/npa.28125>
 68. Epel E, Daubenmier J, Moskowitz JT, Folkman S, Blackburn E. Can meditation slow rate of cellular aging? cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1172(1):34-53.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04414.x>
 69. Schutte NS, Malouff JM. A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;42:45-8.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.017>
 70. Puterman E, Weiss J, Lin J, Schilf S, Slusher AL, Johansen KL, et al. Aerobic exercise lengthens telomeres and reduces stress in family caregivers: a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:245-52.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.002>
 71. Lapham K, Kvale MN, Lin J, Connell S, Croen LA, Dispensa BP, et al. Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100,000 subjects in the genetic epidemiology research on adult health and aging cohort. *Genetics*. 2015;200(4):1061-72. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.178624>
 72. Sidorov I, Kimura M, Yashin A, Aviv A. Leukocyte telomere dynamics and human hematopoietic stem cell kinetics during somatic growth. *Experimental Hematology*. 2009;37(4):514-24.
<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.11.009>