

# 신체활동, 운동 및 체력수준이 세포노화 지표인 텔로미어 길이에 미치는 효과

신윤아<sup>1</sup>, 김창선<sup>2</sup>, 박동호<sup>3</sup>

<sup>1</sup>단국대학교 운동처방재활학과, <sup>2</sup>동덕여자대학교 체육학과, <sup>3</sup>인하대학교 스포츠과학과

## Effects of Physical Activity, Exercise Training and Physical Fitness on Telomere Length as Biomarker of Cell Aging

Yun-A Shin<sup>1</sup>, Chang-Sun Kim<sup>2</sup>, Dong-Ho Park<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Exercise Prescription and Rehabilitation, Dankook University, Cheonan; <sup>2</sup>Department of Physical Education, Dongduk Women's University, Seoul;

<sup>3</sup>Department of Kinesiology, Inha University, Incheon, Korea

**PURPOSE:** Telomeres play an important role in regulating cellular replicative capacity and maintaining genomic stability. However, the results of the association among physical activity, exercise training, physical fitness and telomere were not inconsistency. The purpose of this review was to summarize available data on the effect of physical activity, exercise training and physical fitness on telomere length to prevent cell aging.

**METHODS:** In this review, we have reviewed currently available data mainly from studies and other available literature on physical activity, exercise training and physical fitness on telomere length.

**RESULTS:** It has been shown that physical activity, exercise training, and physical fitness may be effective prevention on telomere attrition due in part to increase antioxidant enzymes activity and proteins for protect chromosome end-cap, and decrease oxidative stress and risk of cardiovascular disease. However, it seems that high and excessive exercise may increase telomere length attrition by up-regulated cell turnover. Moreover, long-term regular moderate to vigorous intensity exercise will play an important role in suppressing cell senescence after middle age.

**CONCLUSIONS:** Therefore, adequately vigorous exercise improved physical fitness and may act to preserve telomere length.

**Key words:** Telomere, Physical activity, Exercise training, Physical fitness

## 서론

인간과 같은 동물세포는 영구적으로 분열하지 못한다. 사람의 섬유아세포(fibroblasts)는 지속적으로 계대배양(serial sub-cultivation)을 하면 일정한 횟수의 분열을 한 후에는 분열이 더 이상 일어나지 않는다 [1]. 세포가 분열의 수명을 다하고 세포주기(cell cycle)에서 정지되어 더 이상 분열하지 못하며, 세포의 항상성과 관련된 형태학적이고 기능적

인 변화를 초래하게 되는 상태를 세포노화(cellular senescence)라고 한다. 인간에서 이러한 세포노화는 텔로미어(telomere)의 기능부전에 의한 점차적인 길이의 감소로 나타나게 된다[2].

텔로미어는 진핵세포 염색체의 끝에 hexanucleotide sequences (TTA-GGG)로 구성되어 있으며, 재조합(recombination), 융합(fusion), 감소(degradation)으로부터 염색체 말단의 안정성을 유지하고 유전정보를 보존하는 역할을 하며, 세포의 복제능력을 조절한다[3,4]. 텔로미어는

Corresponding author: Dong-Ho Park Tel +82-32-860-8182 Fax +82-32-860-8188 E-mail dparkosu@inha.ac.kr

\*본 논문은 2017년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-R-2017-01269).

Keywords 텔로미어, 신체활동, 운동훈련, 체력

Received 30 Jan 2018 Revised 13 Feb 2018 Accepted 23 Feb 2018

© 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.

여러 유기체에서 각 세포주기마다 10 bp 정도 짧아지는 것으로 제시되며[5], 세포분열이 있을 때마다 텔로미어의 일정 부분이 복제되지 못하는 문제로 인하여 50-200의 DNA 뉴클레오티드를 집단으로 잃어 그 길이가 점차 감소하므로[6,7], 텔로미어 길이는 각 세포분열의 흔적을 반영하게 된다. 이것은 세포가 분열할 때마다 염색체가 점차 짧아진다는 것을 의미하며, 남성은 매년 14.1 bp가 감소하고 여성은 9.6 bp가 감소하여, 약 50번 분열한 후에는 소실된 텔로미어 DNA의 총량이 세포 분열을 멈추도록 신호를 보낸다.

이러한 과정은 영원한 DNA 손상의 형태로 세포주기(cell cycle)의 체크포인트에 의해 확인된 후 노화를 촉진하는 텔로미어의 기능부전을 발생시킨다[8]. 즉 세포는 G<sub>1</sub>세포기에 정지되어 S세포기에 진입하지 못하고 정지되는 복제적 노화(replicative senescence)가 비가역적으로 나타나 DNA를 합성하지 못하게 되며, 점차적인 텔로미어 감소는 염색체 말단이 더 이상 보호받지 못하고 염색체의 불안정과 융합 및 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 것을 의미하게 된다[9,10]. 따라서 말초혈액의 짧은 텔로미어 길이는 암을 제외한 심혈관질환 사망률을 포함하여 모든 사망률과 관련성이 높은 것으로 보고되었다[11,12].

이와 같이 세포노화의 과정과 유사분열의 시계(mitotic clocks)로서 중요한 역할[13]을 하는 텔로미어가 그 길이를 유지하는 것은 세포노화를 예방하는 것 뿐만 아니라 질병의 유병률과 사망률을 감소시키는 요인이 될 것이다. 이에 이 연구는 텔로미어 길이 변화에 영향을 주는 요인들에 대하여 살펴보고 신체활동과 운동 및 체력수준이 텔로미어 길이에 미치는 영향을 고찰하여 신체활동과 운동이 세포노화방지에 미치는 역할에 대한 정보를 제공하고자 한다.

## 본 론

### 1. 세포조직에 따른 텔로미어 감소(degradation)의 차이

조직마다 세포분열 시 텔로미어 길이 감소가 다르게 나타난다. 섬유아세포[7]와 림프구[14]에서는 세포분열 시마다 염색체의 DNA 서열이 33-120 bp가 짧아지지만, 간[15]과 신장의 피질 및 비장[16]에서는 매년 29-60 bp가 짧아진다.

장골동맥에서는 연간 147 bp가 감소되는 것과 달리 유방동맥에서는 연간 87 bp가 감소된다[17]. 복부대동맥의 중심과 말단의 혈관내막에서는 연간 15-28 bp가 감소된다[18]. 이와 같이 조직마다 분열 시 텔로미어 길이 감소량은 차이가 있는데, 유전적인 요인과 환경적인 요소가 복합적으로 영향을 줄 뿐만 아니라 여러 단계를 걸쳐서 일어나고 무수히 많은 유전자의 조절에 의해 나타나기 때문에 원인은 명확하지 않다[19]. 그러나 젊은 세포는 스트레스 자극에 대한 손상 복구 시스템(repair system)을 통해 세포를 정상화시키지만, 노화된 세포에서는 세포의 기능부전(dysfunction)과 재생기능(regenerative capacity)의 저하

**Table 1.** Influence of factors in different human tissues

Tissue	Pathology/ stress	Cell type	Co-express of other markers
Skin	Ageing	Fibroblast, keratinocyte	p16
Liver	Liver cirrhosis	Hepatocyte	Short telomeres
Aorta	Atherosclerosis	Endothelial	Thymosin-β10
Coronary artery Arteries	Atherosclerosis	Endothelial VSMC	p53, IL-1 β

VSMC, vascular smooth muscle cell.

등이 나타나므로[20,21] 연령마다 노화의 진행속도는 다르다. 또한, 내피세포(endothelium)는 세포의 교체(turnover)가 매우 느리게 진행되지만 심혈관질환이나 관상동맥질환의 경향이 있는 혈관내피세포에서는 세포의 교체가 증가되므로 죽상동맥경화가 있는 혈관의 내피세포의 텔로미어 감소를 촉진하는 원인이 된다. 간(liver)의 경우에는 간세포 노화(hepatocyte senescence)와 간경변(cirrhosis)의 진행에 따라 텔로미어 길이가 짧아지므로[22] 간의 질환은 간세포 텔로미어 길이 감소를 촉진하는 원인으로 제시된다(Table 1). 반면, 뇌피질과 심근의 텔로미어 길이는 노화에 따른 변화가 없는데, 이는 분열을 거의 하지 않는 세포이기 때문으로 제시되었다[23].

최근 Li et al. [24]은 연골세포(chondrocytes), 골아세포(osteoblast), 근아세포(myoblast) 등, 다양한 조직으로 분화하는 골수간엽성 줄기세포(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)가 체세포(somatic cell)보다 산화스트레스에 견디는 능력이 높으며, 골형성 분화능력과 텔로미어 길이 감소가 관련성을 나타낸다고 하였다.

그러나 이러한 세포들의 감소율은 조직 제공자의 연령에 따라 차이가 있고[25] 연구자마다 같은 조직임에도 불구하고 차이를 나타내므로 [17,18] 연령과 질환의 상태를 고려한 조직별 변화의 차이를 규명하기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 2. 텔로미어 길이에 영향을 주는 다양한 요인

텔로미어 감소는 세포복제 시 염색체말단의 불완전한 복제로 초래된다. DNA가 복제될 때 DNA polymerase는 5' → 3'방향으로 끝까지 복제를 하지만 3' → 5'방향으로 복제될 때는 RNA primer가 함께 복제되면서 DNA를 합성한다. 따라서 DNA 말단에 RNA primer가 결합된 경우 오카자키절편(Okazaki fragment)의 합성이 이루어지지 못하여 일부 DNA가 DNA 말단으로부터 손실되므로 텔로미어 DNA의 G가 많은 부분이 단일가닥으로 남게 되어 12-16개의 염기로 이루어진 3'돌출부를 형성하게 되고 불완전한 끝부분이 생겨나게 된다[26].

이와 같이 세포의 정상적인 DNA 복제과정에서 세포가 분열할 때마다 텔로미어는 말단의 DNA 뉴클레오티드(nucleotide)를 적게는 50개에서 많게는 200개까지 잃어버리게 되고, 이는 염색체의 길이가 짧아지는 것을 의미하게 된다[8]. 이러한 텔로미어 복제 시마다 발생하는

감손은 세포의 분열을 유발하는 조건과 환경 및 DNA에 영향을 받게 되므로 이와 관련된 요인들을 살펴보면 다음과 같다.

### 1) 유지와 보존에 관여하는 요인

세포의 수명은 세포의 종류와 종(species)에 따라 다르며, 연령에 따라 다르게 나타난다. 영아의 세포는 약 60-80회, 어린이부터 중년까지는 약 20-40회, 노인의 경우는 약 10-20회의 분열 후에 수명을 다하는 것으로 보고된다. 또한 종의 수명과 비례하는 것으로 보고되는데, 갈라파고스 거북이(Galapagos tortoise)의 섬아세포는 100회 이상 분열하고 인간은 50-70회이지만, 개는 20-25회, 토끼는 10-15회, 쥐는 8-10회 정도로 적어진다. 따라서 수명이 긴 동물의 세포는 최대분열 횟수가 많아 복제적 노화가 늦게 진행되는 것으로 볼 수 있다[25,27].

텔로미어 복제 시 텔로미어 DNA에 직접적으로 혹은 텔로미어 단백질 복합체에 작용을 하는 단백질도 텔로미어 길이 유지와 보존에 영향을 준다. 텔로미어는 (T)-loop와 텔로미어 결합단백질(binding protein)로 연결된 displacement (D)-loop로 구성된 이중구조를 가지고 있으며, 6개의 말단단백질(telomeric proteins)과 셸터린 복합체(shelterin complex)로 형성되어 있다. 말단의 단백질은 telomere repeat factor-1과 2 (TRF1, TRF2), protection of telomere-1 (POT1), TRF1-interacting protein 2 (TIN2), the human ortholog of the yeast Repressor/Activator Protein 1 (Rap1)과 tripeptidyl peptidase 1 (TPP)이며, 이런 단백질들은 텔로미어 구조와 DNA 재생기전에 관여하여 텔로미어 길이를 유지시키는 역할을 하므로[28], 단백질들의 작용부전은 텔로미어 기능부전 및 노화와 관련이 있다[29,30].

또한 텔로머라제(telomerase)는 일종의 RNA 의존성 DNA 중합효소로서 텔로미어를 합성하여 그 길이를 유지하는 기능을 담당하는데, 인체의 텔로머라제는 RNA와 단백질로 구성되며, 그 가운데 RNA성분은 텔로미어 합성 시 형판(template)으로 작용하고[31], 텔로머라제 역전사 효소(telomerase reverse transcriptase, TERT)는 이 효소의 기능을 조절하는 역할을 한다[3]. 인간에서 텔로머라제의 활성도는 생식세포, 배아 줄기세포, 그리고 성인의 면역세포와 같은 증식세포에서 나타나는데[32], 비록 샘플사이즈는 작지만 유아기 때(4-9세) 매우 높다가 성장이 완료되는 시기(19세)까지 어느 정도 높은 활성을 유지한 후, 20대부터 급격히 감소한 후 성장기 이전에 비해 상대적으로 안정적이지만 활성이 매우 낮고, 40세 이후에서는 이들 중 35%에서는 활성조차 나타나지 않는다[33].

### 2) 감소에 관여하는 요인

텔로미어 길이는 조직의 산화스트레스와 염증상태에 영향을 받는다[34-36]. 만성적인 산화스트레스는 TERT의 활성을 빠르고 지속적으로 감소시켜 텔로머라제의 활성을 억제하므로 세포의 복제 시 텔로미

어 감손을 촉진시키고[37], 염증반응은 백혈구의 교체율을 증가시킴으로써 텔로미어 감손을 촉진시키는 역할을 한다[38,39].

당뇨병도 미토콘드리아의 생합성, 글리코겐합성, 말초 인슐린감수성과 포도당 운반 및 대사와 관련된 기능의 세포노화를 촉진하며, 이러한 세포노화는 포도당대사 및 인슐린작용과 관련된 골격근, 간, 지방조직 및 체장의 텔로미어 감손에 영향을 준다[40,41]. 고혈압도 혈관에 지속적인 스트레스를 가하여 재형성을 촉진하고, 이에 따른 증식(proliferation)과 세포사멸의 불균형은 TERT의 활성을 감소시켜 텔로미어 길이에 영향을 주게 된다[42,43].

심혈관질환이 있는 사람도 건강한 사람에 비하여 짧은 텔로미어를 가지고 있는 것으로 보고된다[44,45]. 짧은 텔로미어 길이를 가진 사람이 긴 텔로미어 길이를 가진 사람에 비하여 관상동맥과 관련된 사고 발생 위험이 44% 증가하며, 심혈관질환으로 사망할 확률은 3.2배 높고[46] 심근경색이 발생할 위험이 2.8-3.2배 증가하게 된다[47]. 이는 고혈압, 당뇨, 골관절염, 산화스트레스, 노화 등과 같은 심혈관질환을 일으키는 자극과 조건이 내피세포의 손상을 증가시키고 활성산소의 생성 증가와 더불어 항산화 방어능력을 감소시키며[48], 이러한 활성산소의 축적은 텔로미어 DNA의 단축에 영향을 주어 텔로미어의 기능부전(dysfunction)을 야기하기 때문이다[49,50].

또한, 혈관의 동맥경화를 촉진하는 플라그(plaque)의 축적도 짧은 텔로미어 길이 및 내피와 혈관 평활근세포와 같은 혈관세포의 노화에 영향을 주므로, 관상동맥질환이 텔로미어 길이와 음의 관련성을 가지는 것으로 보고되었다[51-53].

### 3) 유전적 요인

유전적 기능이상은 비정상적인 텔로미어 항상성과 조기 노화에 영향을 준다. 유전성 조로증(premature aging syndrome) 중 워너증후군(Werner syndrome)은 DNA의 이중나선을 단일나선으로 분리시키는 효소인 헬리카이즈(helicase)라는 효소에 돌연변이가 생겨 세포분열이 빠르게 나타나는 질환으로 동맥경화, 골다공증, 암 등과 같은 질환이 조기에 나타나고 세포분열 때마다 텔로미어 길이가 짧아져 세포 노화를 촉진시키게 된다[54].

허치슨-길포드 프로게리아 증후군(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)도 조기 노화를 야기하는 것으로 알려져 있다. 이 증후군은 프리라민 A (progerin A)라 불리는 구조 단백질을 암호화하는 LMNA 유전자의 1824 위치에 시토신(cytosine)이 티민(thymine)으로 대체되는 돌연변이(mutation)가 생겨 엑손(exon) 11 내에 5' cryptic splice site가 만들어져 비정상적으로 짧고 성숙한 mRNA를 전사하게 되고, 비정상적인 mRNA는 세포분열 시 적절한 구조를 형성하는 역할을 하지 못하기 때문에 세포분열 능력을 제한하고 텔로미어 길이를 감소시킨다. HGPS가 있으면 정상사람보다 8-10배 정도 빠른 노화속도를 나

타내기 때문에 유아기부터 노화가 시작되며 주름진 피부와 죽상동맥 경화증, 신부전, 심혈관질환을 유발하여 조기에 사망에 이르게 한다 [55].

텔로머라제의 촉매 기본구성단위 또는 아형(subunit)인 텔로머라제 역전사효소 (hTERT)의 전사 조절은 텔로미어 길이와 관련된 텔로머라제 활성에 필수적이며, hTERT 프로모터 영역 내에 존재하는 -1,327T/C 유전자다형성의 T allele가 TERT의 촉매활동에 영향을 주어 텔로미어 길이와 텔로머라제의 활성도가 C allele보다 더 길거나 높은 것으로 보고된다[56,57].

4) 미토콘드리아 기능

미토콘드리아는 산화스트레스에 민감한 세포 내 소기관으로 아데노신삼인산(adenosin triphosphate, ATP)과 같은 에너지를 생산하는데 필수적인 대사적 반응을 수행한다. 대부분의 미토콘드리아 단백질은 세포핵의 유전자에 의해 부호화(encoding)되고, 핵 DNA와는 별개로 단일순환 염색체에서 고유의 DNA (mtDNA)를 가지고 있으며, RNA와 단백질을 합성하는 독립적인 기전을 가지고 있다. 미토콘드리아 유전자군은 전자전달사슬(electron-transfer chain)의 13 아형(subunits)과 2 ribosomal RNAs (rRNA) 및 22 transfer RNAs (tRNA)가 부호화되어 있는 37개의 intronless 유전자들로 구성되어 있다[58].

미토콘드리아는 생체반응에 필수적인 ATP를 생성할 뿐만 아니라 지방산의 베타산화( $\beta$ -oxidation), 3 카복실산회로(tricarboxylic acid: Krebs cycle) 및 요소회로(urea cycle)와 같은 다양한 대사적 경로를 통해 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)과정을 수행하고, 이러한 과정에서 미토콘드리아는 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 생성하게 된다[59]. 활성산소는 세포막을 형성하는 주성분인 지질의 과산화현상을 불러와 조직손상을 유발하고 기관과 세포의 쇠퇴를 초래한다[60]. 미토콘드리아 내부는 복귀 시스템과 히스톤이 부족한 반면, 미토콘드리아 DNA (mtDNA)는 전자 수송계의 활성산소 발생지와 인접해있기 때문에 미토콘드리아는 활성산소에 의한 산화손상이 증가하고 산화손상의 표적기관이 된다[61]. 따라서 mtDNA는 핵산의 DNA보다 산화손상의 수준이 10-20배가량 높다[62].

텔로미어 길이는 이러한 미토콘드리아의 기능에 의해서 영향을 받게 되는데, 세포의 복제기능 노화와 함께 미토콘드리아의 기능 변화가 보고되며, 미토콘드리아의 기능부전은 ROS의 생산을 증가시키고, 텔로미어 감소와 텔로미어 손실 및 염색체의 융합(fusion)을 촉진시키게 된다[63]. mtDNA의 변이는 호흡사슬의 이상을 야기하고, 텔로미어 길이를 감소시키는데, 멜라스 증후군(mitochondrial myopathy, MELAS)과 레베르시신경병증(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)을 가진 미토콘드리아 질환환자는 정상인에 비해 텔로미어 길이가 1.5 kb 짧다[64]. 또한 mtDNA의 복제 수(copy number)가 백혈구 텔로미어 길이

와 관련성이 있는 것으로도 보고되었으며[65], 이는 미토콘드리아가 세포증식(proliferation), 분화(differentiation) 및 사멸(apoptosis)과 관련이 있기 때문에 mtDNA의 손상은 ROS의 생성을 증가시키고 호흡사슬의 기능손실을 통해 텔로미어 증식기능(proliferation capacity)의 손실을 촉진하기 때문이다[66].

3. 신체활동, 운동 및 체력수준과 텔로미어 길이의 관련성

규칙적인 운동이 심폐능력을 향상시키고, 체중감량과 조기 만성질환의 위험을 감소시킨다는 것은 널리 알려진 사실이다. 규칙적인 저항성과 유산소운동은 근육의 항산화 방어시스템을 향상시키고, 안정 시 과산화물 음이온(superoxide anion,  $O_2^-$ )의 생성을 감소시킨다[67,68]. 항산화효소 과산화물 제거효소(Superoxide dismutase, SOD)는 미토콘드리아에서 활성산소를 제거하기 위해 과산화물 라디칼(superoxide radical)을 과산화수소(hydrogen peroxide)와 산소(molecular oxygen)로 환원시키는 금속효소(metalloenzymes)로[69], 미토콘드리아의 SOD (MnSOD)는 정상적인 호흡으로부터 생성되는 과산화물을 유리시킴으로써 미토콘드리아를 보호하는 기능을 수행한다. 운동훈련은 골격근의 미토콘드리아 밀도를 증가시키며, 특히 지구성 운동은 미토콘드리아의 생합성을 자극하고, 근육의 산화능력을 증가시킨다[70,71]. 그러나 운동 시 소비되는 산소량의 증가는 활성산소의 생성을 증가시키고[49,50], 특히 일회성의 매우 높은 고강도 또는 탈진적 운동은 산화스트레스를 유발하여 세포 손상을 초래할 수 있다는 연구결과들도 있어[72,73] 신체활동과 운동 및 텔로미어 길이와의 관련성은 아직까지도 일치되지 않는 결과들이 보고되고 있다.

1) 신체활동량이 텔로미어 길이에 미치는 영향

많은 선행연구들이 높은 신체활동량의 수준을 가진 사람들이 좌업 생활을 하는 사람들에 비하여 백혈구와 골격근의 더 긴 텔로미어를 가지고 있는 것으로 보고하였다. 그러나 신체활동량과 텔로미어 길이가 관련성이 없다는 연구들도 보고되는데, 이는 대상자들의 신체활동량 측정방법, 대상자의 인원, 질병상태, 운동유형 등 다양한 조건에 따라 차이를 나타내기 때문으로 보인다(Table 2).

Zhu et al. [74]은 667명의 청소년들을 대상으로 신체활동량을 actigraph monitor를 이용하여 7일간 측정 후 백혈구 텔로미어 길이(leukocyte telomere length, LTL)와의 관련성을 살펴본 결과, 성별을 구분하지 않은 상태에서는 신체활동량과 LTL이 관련성을 나타내지 않았지만, 여자청소년들은 높은 수준의 신체활동량(>6 METs)과 LTL이 유의한 양의 관련성을 나타내는 것으로 보고하여 성별에 따른 차이가 있다고 하였다.

성인들의 경우 Cherkas et al. [75]은 2,401명의 쌍둥이들을 대상으로 자기보고식 신체활동량과 LTL의 관련성을 살펴본 결과 신체활동량

**Table 2.** The studies of telomere and physical activity

Reference	Participants	Main findings
[74]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=667 adolescents (14-18 years)</li> <li>• PA was measured Actigraph monitors during 7 days</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigorous PA (&gt; 6 METs) was associated with LTL only in girls</li> </ul>
[75]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=2401 white twin adults (18-81 years)</li> <li>• Self-reported PA during the past 12 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longer LTL with increasing MVPA levels</li> </ul>
[76]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=477 healthy adults (20-50 years)</li> <li>• Self-reported PA during the past 7 days</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increasing vigorous PA was associated with longer rLTL</li> </ul>
[77]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=1,868 adults (&gt; 20 years)</li> <li>• Self-reported PA during the past 30 days</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MVPA (1,835 MET/min/month) was associated with LTL</li> </ul>
[78]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=7,813 women (43-70 years)</li> <li>• Self-reported PA during the past year</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total PA was associated with LTL</li> <li>• Calisthenics or aerobics was associated with LTL in the most active women (<math>\geq 2.5</math> hours/week) than the least active (0 hours/week)</li> </ul>
[79]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=69 adults (50-70 years)</li> <li>• Self-reported PA during the past month</li> <li>• EEE: 0-990, 991-2,340, 2,341-3,540 &amp; 9,351 kcal/week</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longer PBMC in 991-3,540 kcal/week</li> <li>• Shorter PBMC in 9,351 kcal/week</li> <li>• Telomerase activity was not associated with EEE</li> </ul>
[80]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=782 men (mean age 47 years)</li> <li>• Self-reported PA (the period was not provide)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate PA group had longer LTL than low and high PA groups</li> </ul>
[85]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=80 healthy adults (18-80 years)</li> <li>• Self-reported PA (frequency, time, hours per week)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No association PA (duration) &amp; PBTLs TL</li> <li>• PA was a negative associated with accumulation of DNA damage</li> </ul>
[86]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=6,474 adults (&gt; 20 years)</li> <li>• Self-reported PA during the past 30 days</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Only PA guidelines (<math>\geq 2,000</math> METs/min/month) from running was associated with longer TRF</li> </ul>
[87]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=944 adults with CVD (50-80 years)</li> <li>• Self-reported PA during the last month</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA (3-4 times/week) was associated with longer LTL in unadjusted analyses, but not after multivariable adjustment such as CHD, medicine, BMI, and smoking etc.</li> </ul>
[88]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=814 older adults (&gt; 61 years)</li> <li>• Self-reported PA during the last month</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longer period PA (at least 10 years) was associated with longer LTL at over 42 years</li> <li>• No association PA &amp; LTL at 20-30 years</li> </ul>
[89]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=582 older adults (age 73.5 years)</li> <li>• Self-reported PA longitudinal analyses during 10 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No association PA &amp; LTL at baseline except walking distance</li> <li>• Changes in leisure time PA was an inversely associated with changes in LTL</li> </ul>

PA, physical activity; LTL, leukocyte telomere length; rLTL, relative leukocyte telomere length; MVPA, moderate-vigorous physical activity; PBTLs TL, peripheral blood T-lymphocytes telomere length; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; EEE, exercise energy expenditure.

이 증가할수록 더 긴 LTL을 가진다고 하였으며, 가장 신체활동량이 높은 대상자들의 LTL이 가장 신체활동량이 낮은 피험자들의 LTL보다 200 뉴클레오티드(7.1 vs. 6.9 bp)가 더 긴 것으로 나타나 규칙적인 신체활동이 노화를 예방하는 방법이라고 하였다. Latifovic et al. [76]도 477명의 건강한 20-50세의 성인들을 대상으로 자기보고식 신체활동과 LTL의 관련성을 살펴본 결과 고강도 신체활동수준이 높을수록 더 긴 LTL을 가진다고 하였으며, Edwards & Loprinzi [77]도 20세 이상의 성인 1,868명을 대상으로 자기보고식 신체활동량과 LTL의 관련성을 살펴본 결과 중-고강도의 신체활동량이 LTL과 양의 관련성을 가진다고 하였다. 뿐만 아니라 Du et al. [78]도 7,813명의 여성을 대상으로 자기보고식 신체활동량과 LTL의 관련성을 살펴본 결과 주당 신체활동량의 시간이 많을수록 LTL이 긴 것으로 보고하였으며, 체조와 유산소성 신체활동을 많이 하는 여성이 신체활동량이 가장 낮은 여성보다 더 긴 LTL을 가진다고 하였다.

그러나 신체활동수준에 따라 LTL과의 관련성이 달라진다는 연구 결과들도 보고되는데, Ludlow et al. [79]은 69명의 성인을 대상으로 자기보고식 신체활동량과 말초혈액 단핵구세포(peripheral blood mono-

nuclear cells, PBMC)의 텔로미어 길이의 관련성을 살펴본 결과 중정도의 신체활동량(991-3,540 kcal/week)은 더 긴 PBMC의 텔로미어 길이를 나타내지만 너무 많은 신체활동량(9,351 kcal/week)은 오히려 더 짧은 PBMC의 텔로미어 길이를 나타내고 텔로머라제의 활성도는 에너지 소비량과 관련성이 없다는 상반된 연구결과도 보고하였다. Savelle et al. [80]도 782명의 성인남성을 대상으로 자기보고식 신체활동량을 측정하여 LTL과의 관련성을 살펴본 결과 중정도 신체활동군(걷기, 사이클, 스키, 정원 일, 볼링, 낚시나 주당 가벼운 운동)이 낮은 신체활동군(독서, TV 시청, 영화관람이나 좌업생활)과 높은 신체활동군(조깅, 달리기, 스키, 수영, 테니스, 배드민턴, 어려운 정원 일, 규칙적인 고강도와 경쟁적 운동을 주당 여러 번 참여하는군)에 비하여 더 긴 LTL을 나타낸다고 하였다.

이와 같이 연구결과들이 일치되지 않는 원인은 신체활동이 세포노화에 미토콘드리아 합성, 활성산소의 감소와 항산화효소의 활성화 및 손상 회복효소의 증가[81,82], 그리고 신경영양인자(neurotrophic factor)의 상승[83]에 긍정적인 효과를 가져오지만, 좌업생활과 과훈련 등의 조건은 생체에 스트레스가 되어 생체반응이 U-shaped curve를 나

타내기 때문[84]으로 사료된다.

신체활동량과 LTL이 양의 상관을 가진다는 많은 선행연구에도 불구하고 관련성이 없다는 연구결과들도 보고되었다. Song et al. [85]은 80명의 건강한 성인을 대상으로 자기보고식 신체활동량과 DNA 손상 수준 및 말초혈액 T 림프구(peripheral blood T-lymphocytes, PBTs)의 텔로미어 길이의 관련성을 살펴본 결과 신체활동시간과 DNA 손상은 음의 상관을 나타내지만, 텔로미어 길이와는 관련성이 없다고 하였다. 이에 대해 Loprinzi & Sng [86]은 6,474명의 국민건강영양조사자료를 분석한 결과 유산소운동, 농구, 자전거, 댄스, 달리기, 계단 오르기, 수영, 걷기, 근력운동 등을 주당 2,000 METs 이상 소비하는 신체활동 중 달리기를 실시하는 집단만이 LTL과 유의한 관련성을 가지며 운동유형에 따른 차이가 있을 것으로 제시하였고, Krauss et al. [87]은 944명의 관상동맥질환자들에게 자기보고식 신체활동량과 LTL의 관련성을 살펴본 결과 신체활동수준이 LTL과 양의 관련성을 가지지만, 고혈압, 당뇨, 뇌졸중, 심부전, 만성적 폐질환과 같은 질병의 상태와 섭취하는 약물 및 BMI, 흡연과 우울증 등의 변인을 고려하여 분석한 결과 관련성이 없는 것으로 나타나므로 질병상태와 습관이 신체활동량과 LTL의 관련성에 영향을 준다고 하였다.

이와 같은 신체활동량과 텔로미어 길이 관련성의 차이는 연령과 신체활동 기간에 따라 차이가 있는데, Saßenroth et al. [88]은 20-30대의 LTL은 신체활동량과 관련성이 없지만 42세 이상에서 관련성을 나타내며, 특히 신체활동기간이 최소한 10년 이상이 되는 집단의 LTL이 더 길다고 하였다. Soares-Miranda et al. [89]도 65세 이상의 노인 582명을 대상으로 자기보고식 신체활동량을 10년간 추적하여 LTL과의 관련성을 살펴본 결과 초기의 신체활동량은 하루 동안 걷은 거리를 제외하고는 LTL의 변화와 관련성이 없었지만, 신체활동량이 주당 1,000 kcal 증가할 때마다 텔로미어 감소에 매년 2.2 bp 덜 나타나 신체활동량 증가가 텔로미어 길이 감소를 방지한다고 하였다.

따라서 신체활동량과 LTL의 관련성은 연구보고마다 차이를 나타내지만 신체활동이 만성적인 염증과 산화스트레스를 감소시키고 항산화 방어능력을 증가시켜 산화적인 DNA 손상을 감소시키므로[89] 텔로미어 감소를 예방하는 긍정적인 효과가 있는 것으로 생각된다. 또한 많은 선행연구에서 제시한 것처럼 텔로미어 길이의 변화가 나타나는 시기 이후부터 관련성은 더욱 강해지며, 신체활동기간이 길수록 더 긍정적인 영향을 주는 것으로 사료된다. 이러한 관련성은 질병의 상태에 따라서도 영향을 받을 수 있고, 너무 많은 신체활동량은 부정적인 영향을 줄 수도 있으므로 건강수준에 맞는 적절한 신체활동이 필요할 것으로 생각된다. 그러나 대부분의 선행연구들이 신체활동량을 자기보고식 설문지를 이용하였기 때문에 텔로미어 길이에 미치는 신체활동량의 적정수준에 대한 명확한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것이다.

## 2) 운동이 텔로미어 길이에 미치는 영향

신체활동량이 텔로미어 길이와 긍정적인 관련성을 가지는 것과 달리 일회성 운동 및 장기간 동안 운동을 수행하는 집단 또는 선수들의 텔로미어 길이에 대한 연구들은 나이와 조직에 따라 다른 결과들을 보고하고 있다(Table 3).

일회성 운동 후 텔로미어 길이에 대한 연구들은 대부분 부정적인 결과들을 보고하고 있다. Bruunsggard et al. [90]은 고강도의 탈진적인 운동을 실시하였을 때 젊은 피험자의 단핵구 세포와 CD8<sup>+</sup>, 노인피험자의 CD4<sup>+</sup>에서 텔로미어 길이가 유의하게 짧아진 것으로 보고하였다. Borghini et al. [91]도 일회성의 장거리 마라톤 시합 전과 마라톤 중간지점(148.7 km) 및 종료시점에 LTL을 비교한 결과 일회성 고강도의 운동은 DNA 손상을 증가시켜 텔로미어 감소를 촉진한다고 하였다. Jun & Shin [92] 연구에서도 60% VO<sub>2</sub>max와 80% VO<sub>2</sub>max의 400 kcal를 소비하는 운동 후 LTL이 유의하게 짧아진다고 하였다. 이러한 일회성 고강도 운동 시 텔로미어 길이의 변화는 급성적으로 높은 수준의 산화스트레스가 텔로미어 길이 감소를 촉진하기 때문이다. 즉, 고강도의 유산소운동은 산소의 요구량을 증가시키고 미토콘드리아 호흡사슬의 산소유출을 증가시켜 전자의 누출(leakage)로 인한 활성산소를 생성하고, 이것이 DNA의 손상과 세포분열을 유도하여 텔로미어 길이를 감소시키게 된다[82].

일회성 운동과 달리 장기간 규칙적인 운동을 실시한 집단의 텔로미어 길이에 대한 연구는 반대로 대부분 긍정적인 결과를 보고하고 있다. Silva et al. [93]은 65-85세의 61명을 대상으로 운동을 하지 않은 집단, 최소한 5년 이상 중강도의 운동을 실시하는 집단(주 2-3회의 배구, 농구, 6 km 이하의 달리기) 및 고강도의 운동을 실시한 집단(주 5회 이상, 주당 50 km 이상의 달리기)을 비교한 결과 규칙적으로 운동을 실시한 집단의 T-cell 텔로미어 길이가 운동하지 않는 집단보다 더 길다고 하였다. Borghini et al. [91]도 평균 13.5년 동안 주당 59.4 km 달리를 실시하는 20명의 장거리 달리기선수 20명(45.5±9.2세)의 LTL이 비운동집단에 비하여 더 길다고 하였다. Østhus et al. [94]도 지구성 달리기 경기를 하는 노인들의 LTL이 중정도의 신체활동만을 하는 동일한 연령대의 노인에 비하여 더 길다고 하였다. 뿐만 아니라 Werner et al. [95]도 주당 73-80 km의 중-장거리 주자의 LTL이 일반인보다 더 길다고 하였으며, Denham et al. [96]도 2년 이상 주당 40-100 km를 달리는 울트라 마라톤주자의 LTL이 일반인에 비하여 324-648 bp의 차이로 11% 정도 더 길며, 생물학적인 연령으로 환산하면 16.2±0.26년의 차이를 나타낸다고 하였다. 이와 같이 장거리 주자들이 더 긴 LTL을 나타내는 원인은 규칙적인 유산소 운동이 미토콘드리아의 밀도와 MnSOD의 활성도를 증가시킴으로써 산화스트레스를 감소시키고 mtDNA 변이를 방지하여 텔로미어 길이를 유지하는 데 도움이 되기 때문이다 [95]. 또한 운동선수들에게 텔로미어 보존 및 염색체 보호기능을 하는

**Table 3.** The studies of telomere and exercise: athlete vs. control group and acute & chronic

EX type	Reference	Participants (Training Experience)	Tissue	Main findings
Acute	[90]	• N = 10 older (76-80 years) & 10 young (19-30 years) • Maximal exercise test	Mononuclear cells & T-cell	• BMNC and CD8 <sup>+</sup> TL were reduced in young group • CD4 <sup>+</sup> TL was reduced in elderly group
	[91]	• Endurance trail race (baseline, 148.7 km, end of the race)	Leukocyte	• Acute exercise decreased LTL by oxidative DNA damage
	[92]	• N = 10 (46.8 ± 6.4 years) • Moderate (60% VO <sub>2</sub> max) & High (80% VO <sub>2</sub> max) intensity and 400 kcal treadmill running	Leukocyte	• LTL was reduced after exercise in both 60% & 80% VO <sub>2</sub> max
Chronic	[93]	• N = 61 (65-85 years) • Regular aerobic training for at least 5 years	T cell	• T-cell TL was longer in the trained group than in the non trained group
	[91]	• N = 62 (45.4 ± 9.2 years) • Athletes (n = 20, 59.4 km/wk, 13.15 years)	Leukocyte	• Longer LTL in athletes vs. CON
	[94]	• N = 20 (10 young, 22-27 years & 10 older men, 66-77 years) • Endurance athletes (EA, n = 10, long distance runner & track running competitions) vs. moderate PA (MPA, n = 10)		• Longer skeletal muscle LRL in older EA vs. MPA • Same skeletal muscle LRL in young EA vs. MPA
	[95]	• N = 58 young & 46 older adults • Middle & long-distance runners (n = 57, 73-80 km/wk) vs. CON		• Longer LTL, higher telomere stabilizing proteins, lower telomere erosion runner vs. CON
	[96]	• N = 123 males (over 30 years) • Ultra-marathon runner (n = 67, 40-100 km/wk, ≥ 2 years)		• Longer LTL in runners vs. CON
	[97]	• N = 32 (15 years) • Marathon runner (n = 17, 51.5 ± 14.5 km/wk, 14 ± 11 years)		• Same LTL in marathon runner vs. CON
	[100]	• N = 25 health young & 32 older adults • ER (n = 27, ≥ 5 days/wk, > 45 min/day, ≥ 5 years)		• Same LTL in young ER vs. CON • Longer LTL in older ER vs. CON
	[101]	• N = 599 (392 former athletes & 207 CON) • Cohort study (1985, 1995, or 2001)		• No difference in LTL in late life
	[102]	• N = 14 (20 ages) • Power lifters (PL, n = 7, 8 ± 3 years) vs. non-lifter (CON, n = 7)	Skeletal muscle	• Longer skeletal muscle TL in PL vs. CON • Shorter skeletal muscle mTRFL in those with higher lift record
	[103]	• N = 37 • Endurance runners (ER, n = 18, 40 km/week, ≥ 7 years) vs. sedentary (CON, n = 19)		• Same skeletal muscle TL in ER vs. CON • Shorter TL in those with greater number of years (hours) training vs. fewer number of years (hours) training
	[104]	• N = 26 • Athletes with FAMS (n = 13, distance runner, triathlete and international squash player)		• Shorter skeletal muscle TL in athletes with FAMS vs. CON

BMNC, blood mononuclear cell; TL, telomere length; PA, physical activity; LTL, leukocyte telomere length; mTRFL, minimum telomere restriction fragment length; FAMS, fatigued athlete myopathic syndrome.

셀터린과 관련된 유전자인 TRF1, TRF2 및 POT1의 백혈구 mRNA의 농도가 더 높게 나타나기 때문에[97] 백혈구 텔로미어 감손을 낮추는 것이라고 제시되었다[98].

특히 장기간 운동을 실시한 집단의 텔로미어 길이 보호효과는 중년 이상의 집단에서 차이가 있는 것으로 보고되는데, Mathur et al. [99]은 평균 15세의 주당 51.5 ± 14.5 km를 달리는 마라톤주자와 일반인의 LTL이 차이가 없다고 하였으며, LaRocca et al. [100]도 5년 이상 주당 5회 이상, 1일 45분 이상 규칙적인 운동을 실시하는 집단과 좌업생활을 하는 젊은 집단(18-32세, n=25)과 중년집단(55-72세, n=32)의 LTL을 비교한 결과, 젊은 집단의 LTL은 운동에 따른 차이가 없지만, 중년집단의 LTL은 규칙적으로 운동을 실시하는 집단이 좌업생활자에 비하

여 900 bp 이상 긴 것으로 나타나 중년 이후의 운동습관은 노화를 방지하는 효과가 있다고 하였다. 또한, 과거의 운동선수 경험이 10-20년 후의 텔로미어 길이에 영향을 주지 않는다는 연구결과[101]도 있으므로 신체활동과 마찬가지로 중년 이후의 규칙적인 운동은 텔로미어의 기능이 감소되는 시기에 세포노화를 예방하는 중요한 예방책이 될 것으로 사료된다.

혈액세포와 달리 골격근 DNA의 텔로미어 길이와 규칙적인 운동의 관련성은 일치되지 않는 결과들이 보고되고 있다(Table 3). Kadi et al. [102]은 노인 역도 선수집단의 근육 텔로미어 길이가 일반인보다 더 길지만 최소 텔로미어 제한절편길이(minimum telomere restriction fragment length, mTRFL)는 스쿼트와 데드리프트 기록과 역의 상관관계

**Table 4.** Physical fitness level and telomere length

Reference	Participants (EX test)	Main findings
[94]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 20 younger &amp; older men</li> <li>• Maximal Ex test (VO<sub>2</sub>max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A strong correlation between VO<sub>2</sub>max and skeletal muscle T/S ratio</li> </ul>
[87]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 944 adults with CVD</li> <li>• Maximal Ex test (CRF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High CRF (&gt; 7 METs) had 2-fold longer LTL than low CRF</li> </ul>
[77]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 1,868 adults (&gt; 20 years)</li> <li>• Submaximal treadmill test (CRF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRF was not associated with LTL</li> </ul>
[99]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 32 (15 years)</li> <li>• Maximal Ex test (VO<sub>2</sub>max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No correlation between VO<sub>2</sub>max and lymphocyte TL</li> </ul>
[100]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 25 health young (18-32 years) &amp; 32 older adults (55-72 years)</li> <li>• Maximal Ex test (VO<sub>2</sub>max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LTL was positively related to VO<sub>2</sub>max in older adults</li> </ul>
[89]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 582 older adults (age 73.5 years)</li> <li>• 4.572 m walk (sec), grip strength (kg), chair stands (sec)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A better chair test performance was associated with longer LTL</li> <li>• Changes chair time was associated with changes in LTL</li> </ul>
[107]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 2,410 (50-85 years)</li> <li>• Peak isokinetic knee extensor strength (IKES)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower extremity muscular strength was associated with LTL</li> </ul>

T/S ratio, telomere/single copy gene-ratio; TL, telomere length.

를 나타낸다고 하였다. 또한, 달리기 선수집단의 근육 텔로미어 길이가 일반인과 차이가 없지만 트레이닝 기간 동안 운동횟수(운동시간)가 증가할수록 mTRFL가 더 짧게 나타난다는 보고[103] 및 장거리 달리기, 트라이애슬론, 스쿼시 선수들은 운동 후 근통증, 근경직, 근약화와 같은 만성적인 근피로증후군(fatigue athlete myopathic syndrome, FAMS)을 나타내며, 이러한 증상을 가진 선수들의 외측광근 텔로미어 길이가 일반인보다 비정상적으로 짧다(4.0 ± 1.8 kb)는 보고[104] 등 일치되지 않는 결과를 제시하고 있다.

운동시간과 경기기록에 비례하여 근육 텔로미어 길이가 짧은 원인은 고강도 저항운동도 급성 또는 만성적으로 근육의 손상을 유도하여 DNA의 손상을 유발하기 때문이다[105]. 또한 운동 후에 근 손상에 따라 위성세포가 빠르게 분열되어 근세포를 재생시키는 역할을 하지만, 위성세포도 분열의 제한을 가지는 세포이기 때문에[106] 위성세포 동원이 역치수준을 초과하면 근세포의 손상회복, 즉 텔로미어 길이 감손을 방지하는 데 비효율적이기 때문이다[102]. 특히 근육세포는 성장이 멈추고 분화가 끝나면 더 이상 세포 수는 증가하지 않고 지속적인 감소만 나타내기 때문에, 근세포 손상을 회복할 수 있는 능력의 역치를 초과하는 고강도의 운동은 근육 텔로미어 길이에 부정적인 영향을 주는 것으로 제시할 수 있겠다.

### 3) 체력수준이 텔로미어 길이에 미치는 영향

체력수준과 텔로미어 길이의 관련성에 관한 연구들은 심폐체력, 근력 및 수행능력과 관련성에 대해 보고하고 있다(Table 4).

심폐체력과 관련성에 대한 연구들을 살펴보면, Østhus et al. [94]은 20명의 젊은 집단과 노인집단의 최대산소섭취량과 LTL의 관련성을 살펴본 결과 최대산소섭취량과 LTL이 매우 유의한 관련성을 가진다고 하였다. Krauss et al. [87]도 944명의 관상동맥질환자들의 심폐체력

과 LTL의 관련성을 살펴본 결과 심폐체력수준이 높을수록 더 긴 LTL을 가지고 있으며, 심지어 높은 심폐체력을 가진 환자들은 낮은 심폐체력을 가진 환자들에 비하여 2배 정도 긴 LTL을 가진다고 하였다.

그러나 심폐체력과 텔로미어 길이와의 긍정적인 관련성은 연령에 따라 차이를 나타내는데, Edwards & Loprinizi [77]는 1,868명의 20세 이상 성인을 대상으로 최대하 트레드밀검사를 통해 심폐능력을 측정하여 LTL과의 관련성을 살펴본 결과 심폐능력과 LTL이 관련성이 없다고 하였다. Mathur et al. [99]도 15세의 청소년들의 심폐체력과 LTL이 관련성이 없다고 하였다. 이에 대해 LaRocca et al. [100]은 25명의 젊은 집단(18-32세)과 32명의 중년집단(55-72세)의 최대산소섭취량을 트레드밀검사를 통해 측정하여 LTL과의 관련성을 분석한 결과 최대산소섭취량과 LTL은 중년 이상의 집단에서만 유의한 관련성을 가지는 것으로 보고하였다. 또한, 이 연구에서는 중년 집단(평균 63.5세)과는 달리 젊은 집단(평균 22세)에서의 텔로미어의 길이가 규칙적인 유산소 운동 여부 또는 VO<sub>2</sub>max에 영향을 받지 않은 이유는 텔로미어의 길이 손상을 받을 정도의 노화가 진행된 상태가 아니기 때문이라고 제안하고 있다. 즉, 노화와 함께 텔로미어 길이는 감소하게 되는데, 규칙적인 장기간의 고강도 운동에 의한 유산소체력의 유지가 중년 이후의 텔로미어 길이 변화에는 영향을 미칠 수 있다는 것을 의미한다.

텔로미어 길이와 근력 및 운동수행능력의 관련성에 대한 연구들을 살펴보면, Soares-Miranda et al. [89]은 582명의 60세 이상 노인을 대상으로 4.572 m 걷기시간과 악력, 의자에 5번 앉았다 일어나는 시간을 측정하여 LTL과의 상관을 살펴본 결과 의자에 앉았다 일어나는 수행능력이 좋은 사람이 더 긴 LTL을 가진다고 하였다. 특히 10년이 지난 후 의자에 앉았다 일어나는 시간이 1초 감소될 때마다 LTL의 감손을 매년 0.9 bp 덜 나타나는 것으로 보고하였다. Loprinzi & Loenneke [107]은 50-85세의 성인 2,410명의 국민건강영양자료를 분석한 결과 하지



**Table 5.** The studies of telomere and exercise training

Reference	Participants (EX type)	Results
[110]	• N = 19 (36-60 years) • Low EX (50% VO <sub>2</sub> max) vs. High EX (80% VO <sub>2</sub> max), 3 times/week, 1,200 kcal EE, 12 weeks	• No difference of LTL in EX intensity
[111]	• N = 16 obese, middle-ages women • EX group (n=8, aerobic ex, 6 months) vs. CON (n=8)	• Same LTL in EX vs. CON
[112]	• N = 439 overweight, obese, older adults (50-70 years) • EX (n = 117, moderate-to-vigorous intensity AE, 5 days/wk, 12 months), Diet (n = 117, 1,200-2,000 kcal/day), Diet+EX (n = 188), CON (n = 87)	• Same LTL in EX vs. CON
[109]	• N = 49 overweight & abdominal obese older adults • Moderate intensity various EX (aerobics, strength, flexibility, balance etc. 6 months)	• Same LTL in EX vs. CON • Longer LTL in Ex with decreased sitting time

LTL, leukocyte telomere length; EE, energy expenditure; Ex, exercise group; AE, aerobic exercise.

근력이 LTL과 양의 상관관계를 가지며, 하지의 근력이 50 N 증가할 때마다 LTL의 감소율이 9% 정도 적어지므로 하지근력이 노화에 따른 질병의 유발률과 사망률에 영향을 주는 것으로 제시하였다. 이러한 결과는 하지근력과 운동수행능력은 규칙적인 신체활동이나 운동습관을 가진 노인들에게 유지될 수 있는 체력요인이며, 심폐체력에도 영향을 주기 때문이다[104].

**4) 운동훈련 중재에 따른 텔로미어 길이 변화**

직접적으로 운동훈련 중재를 통해 텔로미어 길이 변화를 살펴본 연구는 매우 부족하다. 그리고 신체활동이나 운동, 체력수준과의 관련성과 다르게 대부분의 선행연구들이 운동훈련 중재 후 텔로미어 길이는 변화가 없는 것으로 보고하였다(Table 5).

Sjögren et al. [109]은 68세의 49명 노인들을 대상으로 6개월간 신체활동을 증진시키는 중재 후에 운동시간과 텔로미어 길이 변화는 양의 상관관계를 나타내고, 앉아있는 시간과 텔로미어 길이 변화는 음의 상관관계를 나타낸다고 하였다. 그러나 Lee & Kang [110]은 19명의 35-60세의 중년여성들을 대상으로 주당 3회, 1,200 kcal를 소모하는 운동을 12주간 저강도(50% VO<sub>2</sub>max)와 고강도(80% VO<sub>2</sub>max)에서 실시하는 운동훈련 중재 후 텔로미어 길이의 변화가 나타나지 않았다고 하였다. Shin et al. [111]도 16명의 30-60세의 중년여성을 대상으로 중강도의 유산소운동을 6개월간 실시하는 중재 후 텔로미어 길이의 변화가 나타나지 않았다고 하였으며, Mason et al. [112]도 439명의 과체중과 비만한 노인을 대상으로 12개월간 주당 5회의 운동과 식이조절을 실시한 결과 중재 방법과 상관없이 텔로미어 길이의 변화가 없는 것으로 보고하였다.

이와 같이 Sjögren et al. [109]의 연구를 제외하고 운동훈련에 따른 변화가 나타나지 않은 원인은 작은 표본 수(sample size)와 개인 간 변화의 차이, 또는 텔로미어의 감소율이 촉진된다고 하여도 매년 변화율이 적기 때문에 텔로미어 길이의 유의한 변화를 초래하기에는 짧은 운동훈련기간이었기 때문으로 생각되며, 추후 장기간의 운동훈련 중재를 통해 텔로미어 길이 변화를 살펴보는 연구가 필요할 것으로 제시한다.

**결론**

이 연구는 텔로미어 길이에 대한 선행연구들을 텔로미어 길이에 영향을 주는 다양한 요인, 신체활동량, 운동 및 체력수준에 따라 분석한 결과 다음과 같은 결론을 도출하였다. 텔로미어 길이는 연령이 증가하면서 감소하며 특히, 노화가 진행될 때 감소의 속도가 빨라지게 되는데, 이때 산화스트레스와 염증반응을 야기하는 조건과 질환들은 텔로미어 길이 변화에 영향을 줄 수 있다. 신체활동량과 규칙적인 운동 및 체력수준은 백혈구 텔로미어 길이의 감소와 음의 상관관계를 가지는 것으로 나타나므로 지속적인 신체활동과 운동을 통하여 심폐체력 및 운동수행능력과 관련된 체력을 증가시키는 것은 세포노화를 방지하는데 도움이 될 것으로 사료된다. 그러나 고강도의 운동시간과 경기기록은 텔로미어 길이에 부정적인 영향을 줄 수 있고, 특히 만성적인 피로와 근손상은 골격근 텔로미어 길이 감소를 촉진하는 것으로 나타나므로 적절한 수준의 운동을 실시하는 것이 필요할 것으로 제시하는 바이다.

**REFERENCES**

- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1965;37(3):614-36.
- Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci.* 1992;1;89(21):10114-8.
- Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett.* 2005;579(4): 859-62.
- Erminia M, Alessandra M, Ivan F, Simon N, Luca C, et al. Telomere length and telomerase activity: effect of ageing on human NK cells. *Mech Ageing Dev.* 2003;124(4):403-8.
- Lansdrop PM. Major cutbacks at chromosome ends. *Trends Bio-*

- chem Sci. 2005;30(7):388-95.
6. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*. 1992;11(5):1921-9.
  7. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345(6274):458-60.
  8. d'Adda di, Fagagna F, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*. 2003;426(6963):194-8.
  9. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell*. 2001;106(6):661-73.
  10. McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH. Telomere and their control. *Annu Rev Genet*. 2000;34:331-58.
  11. Rode L, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64,637 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):1070-74.
  12. Steenstrup T, Kark JD, Verhulst S, Thinggaard M, Hjelmborg JVB, et al. Telomeres and the natural lifespan limit in humans. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(4):1130-42.
  13. Reddel RR. A reassessment of the telomere hypothesis of senescence. *Bioessays*. 1998;20(12):977-84.
  14. Vaziri H, Schächter F, Uchida I, Wei L, Zhu X, et al. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Am J Hum Genet*. 1993;52(4):661-7.
  15. Aikata H, Takaishi H, Kawakami Y, Takahashi S, Kitamoto M, et al. Telomere reduction in human liver tissues with age and chronic inflammation. *Exp Cell Res*. 2000;256(2):578-82.
  16. Melk A, Ramassar V, Helms LM, Moore R, Rayner D, et al. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(3):444-53.
  17. Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92(24):11190-4.
  18. Okuda K, Khan MY, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, et al. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):391-8.
  19. Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol*. 2003;38(1-2):5-11.
  20. Campisi J. Suppressing cancer: the importance of being senescent. *Science*. 2005;309(5736):886-7.
  21. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez PY, Campisi J. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(21):12072-7.
  22. Wiemann SU, Satyanarayana A, Tshuriduru M, Tillmann HL, Zender L, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J*. 2002;16(9):935-42.
  23. Takubo K, Izumiyama-Shimomura N, Honma N, Sawabe M, Arai T, et al. Telomere lengths are characteristic in each human individual. *Exp Gerontol*. 2002;37(4):523-31.
  24. Li C, Wei GJ, Xu L, Rong JS, Tao SQ, et al. The involvement of senescence induced by the telomere shortness in the decline of osteogenic differentiation in BMSCs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(5):1117-24.
  25. Campisi J. Replicative senescence: an old lives' tale? *Cell*. 1996;84(4):497-500.
  26. Jennings BJ, Ozanne SE, Hales CN. Nutrition, oxidative damage, telomere shortening, and cellular senescence: individual or connected agents of aging? *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):32-42.
  27. Röhme D. Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts in vitro and erythrocytes in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;78(8):5009-13.
  28. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet*. 2008;42:301-34.
  29. Smogorzewska A, de Lange T. Different telomere damage signaling pathways in human and mouse cells. *EMBO J*. 2002;21(16):4338-48.
  30. Lechel A, Satyanarayana A, Ju Z, Plentz RR, Schaezlein S, et al. The cellular level of telomere dysfunction determines induction of senescence or apoptosis in vivo. *EMBO Rep*. 2005;6(3):275-81.
  31. Edo MD, Andres V. Aging, telomeres, and arteriosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2004;66(2):213-21.
  32. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, Matsuura Y, Piatyszek MA, et al. Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med*. 1995;1(3):249-55.
  33. Iwama H, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Hayashi S, Yahata N, et al. Telomeric length and telomerase activity vary with age in peripheral blood cells obtained from normal individuals. *Hum Genet*. 1998;102(4):397-402.
  34. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, et al. Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress—preliminary findings. *PLoS One*. 2011;23;6(3):e17837.
  35. Comport M, Signorini C, Leoncini S, Gardi C, Ciccoli L, et al. Etha-

- non-induced oxidative stress: basic knowledge. *Genes Nutr.* 2010;5(2):101-9.
36. Strandberg TE, Saijonmaa O, Tilvis RS, Pitkälä KH, Strandberg AY, et al. Association of telomere length in older men with mortality and midlife body mass index and smoking. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(7):815-20.
37. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, et al. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 11):2417-26.
38. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001;358(9280):472-3.
39. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci.* 2002;27(7):339-44.
40. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet.* 2011;378(9786):169-81.
41. Kadi F, Ponsot E. The biology of satellite cells and telomeres in human skeletal muscle: effects of aging and physical activity. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):39-48.
42. Cao K, Collins FS. Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in Hutchinson–Gilford Progeria syndrome cells. *Sci Transl Med.* 2011;3(89):89ra58.
43. Hamet P, Thorin-Trescases N, Moreau P, Dumas P, Tea BS, et al. Workshop: excess growth and apoptosis: is hypertension a case of accelerated aging of cardiovascular cells? *Hypertension.* 2001;37(2Pt2):760-6.
44. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407:233-41.
45. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Eng J Med.* 1999;340(2):115-26.
46. 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. *Lancet.* 2003;361(9355):393-5.
47. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):842-6.
48. Taddei S, Virdis A, Ghiadon L, Salvetti G, Bernini G, et al. Age-related production of NO availability and oxidative stress in human. *Hypertension.* 2001;38(2):274-9.
49. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res.* 2002;1;55(2):250-60.
50. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res.* 2005;1;67(2):187-97.
51. Martin JA, Brown TD, Heiner AD, Buckwalter JA. Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:S96-103.
52. Obana N, Takagi S, Kinouchi Y, Tokita Y, Sekikawa A, et al. Telomere shortening of peripheral blood mononuclear cells in coronary disease patients with metabolic disorders. *Intern Med.* 2003;42(2):150-3.
53. Bekaert S, Van Pottelbergh I, Meyer T, Zmierzczak H, Kaufman JM, et al. Telomere length versus hormonal and bone mineral status in healthy elderly men. *Mech Ageing Dev.* 2005;126(10):1115-22.
54. Oshima J, Campisi J, Tannock TC, Martin GM. Regulation of c-fos expression in senescing Werner syndrome fibroblasts differs from that observed in senescing fibroblasts from normal donors. *J Cell Physiol.* 1995;162(2):277-83.
55. Cao K, Blair CD, Faddah DA, Kieckhafer JE, Olive M, et al. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2833-44.
56. Matsubara Y, Murata M, Watanabe K, Saito I, Miyaki K, et al. Coronary artery disease and a functional polymorphism of hTERT. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;22;348(2):669-72.
57. Matsubara Y, Murata M, Yoshida T, Watanabe K, Saito I, et al. Telomere length of normal leukocytes is affected by a functional polymorphism of hTERT. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;3;341(1):128-31.
58. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2656-68.
59. Kiritoshi S, Nishikawa T, Sonoda K, Kukidome D, Senokuchi T, et al. Reactive oxygen species from mitochondria induce cyclooxygenase-2 gene expression in human mesangial cells: potential role in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2003;52(10):2570-7.
60. Sjödin B, Hellsten Westing Y, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med.* 1990;10(4):236-54.
61. Enright HU, Miller WJ, Heibel RP. Nucleosomal histone protein protects DNA from iron-mediated damage. *Nucleic Acids Res.* 1992;11;20(13):3341-6.
62. Antonetti DA, Reynet C, Kahn CR. Increased expression of mitochondrial-encoded genes in skeletal muscle of humans with diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;95(3):1383-8.
63. Liu L, Trimarchi JR, Smith PJ, Keefe DL. Mitochondrial dysfunction

- leads to telomere attrition and genomic instability. *Aging Cell*. 2002; 1(1):40-6.
64. Oexle K, Zwirner A. Advanced telomere shortening in respiratory chain disorders. *Hum Mol Geront*. 1997;6(6):905-8.
65. Kim JH, Kim HK, Ko JH, Bang H, Lee DC. The relationship between leukocyte mitochondrial DNA copy number and telomere length in community-dwelling elderly women. *PLoS One*. 2013;8(6):e67227.
66. Sobenin IA, Zhelankin AV, Sinyov VV, Bobryshev YV, Orekhov AN. Mitochondrial aging: focus on mitochondrial DNA damage in atherosclerosis - A Mini-Review. *Gerontology*. 2015;61(4):343-9.
67. Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, et al. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(12):2065-72.
68. Kraemer WJ, Deschenes MR, Fleck SJ. Physiological adaptations to resistance exercise. Implications for athletic conditioning. *Sports Med*. 1988;6(4):246-56.
69. Palazzetti S, Richard MJ, Favier A, Margaritis I. Overloaded training increases exercise-induced oxidative stress and damage. *Can J Appl Physiol*. 2003;28(4):588-604.
70. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1967;242(9):2278-82.
71. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*. 2003;52(8):1888-96.
72. Michea L, Valenzuela V, Bravo I, Schuster A, Marusic ET. Adrenal-dependent modulation of the catalytic subunit isoforms of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in aorta. *Am J Physiol*. 1998;275(6Pt1):E1072-81.
73. Tanaka T, Nakamura H, Yodoi J, Bloom ET. Redox regulation of the signaling pathways leading to eNOS phosphorylation. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(9):1231-42.
74. Zhu H, Wang X, Gutin B, Davis CL, Keeton D, et al. Leukocyte telomere length in healthy Caucasian and African-American adolescents: relationships with race, sex, adiposity, adipokines, and physical activity. *J Pediatr*. 2011;158(2):215-20.
75. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):154-8.
76. Latifovic L, Peacock SD, Massey TE, King WD. The Influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(2): 374-80.
77. Edwards MK, Loprinzi PD. Sedentary behavior, physical activity and cardiorespiratory fitness on leukocyte telomere length. *Health Promot Perspect*. 2016;7(1):22-7.
78. Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, et al. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol*. 2012;75(5):414-22.
79. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, et al. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(10):1764-71.
80. Savela S, Saijonmaa O, Strandberg TE, Koistinen P, Strandberg AY, et al. Physical activity in midlife and telomere length measured in old age. *Exp Gerontol*. 2013;48(1):81-4.
81. Barr K. Involvement of PPAR gamma co-activator-1. Nuclear respiratory factors 1 and 2, and PPAR alpha in the adaptive response to endurance exercise. *Proc Nutr Soc*. 2004;63(2):269-73.
82. Radak Z, Taylor AW, Sasvari M, Ohno H, Horkay B, et al. Telomerase activity is not altered by regular strenuous exercise in skeletal muscle or by sarcoma in liver of rats. *Redox Rep*. 2001;6(2):99-103.
83. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity*. 2006;14(3):345-56.
84. Calabrese EJ, Mattson MP. Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity. *J Cell Commun Signal*. 2011;5(1): 25-38.
85. Song Z, von Figura G, Liu Y, Kraus JM, Torrice C, et al. Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. *Aging Cell*. 2010;9(4): 607-15.
86. Loprinzi PD, Sng E. Mode-specific physical activity and leukocyte telomere length among U.S. adults: implications of running on cellular aging. *Prev Med*. 2016;85:17-9.
87. Krauss J, Farzaneh-Far R, Puterman E, Na B, Lin J, et al. Physical fitness and telomere length in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *PLoS One*. 2011;6(11):e26983.
88. Saßenroth D, Meyer A, Salewsky B, Kroh M, Norman K, et al. Sports and exercise at different ages and leukocyte telomere length in later life-data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *PLoS One*. 2015; 10(12):e0142131.
89. Soares-Miranda L, Imamura F, Siscovick D, Jenny NS, Fitzpatrick AL, et al. Physical activity, physical fitness, and leukocyte telomere

- length: the Cardiovascular Health Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47(12):2525-34.
90. Bruunsgaard H, Jensen MS, Schjerling P, Halkjær-Kristensen J, Ogasawa K, et al. Exercise induces recruitment of lymphocytes with activated phenotype and short telomeres in young and elderly humans. *Life Sci.* 1999;65(24):2623-33.
91. Borghini A, Giardini G, Tonacci A, Mastorci F, Mercuri A, et al. Chronic and acute effects of endurance training on telomere length. *Mutagenesis.* 2015;30(5):711-6.
92. Jun TW, Shin YA. The influence of telomere length in white blood cell, MDA, and antioxidant enzyme activity. *Exer Sci.* 2007;16(2):75-84.
93. Silva LC, de Araújo AL, Fernandes JR, Matias Mde S, Silva PR, et al. Moderate and intense exercise lifestyles attenuate the effects of aging on telomere length and the survival and composition of T cell subpopulations. *Age.* 2016;38(1):24.
94. Østhus IB, Sgura A, Berardinelli F, Alsnes IV, Brønstad E, et al. Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. *PLoS One.* 2012;7(12):e52769.
95. Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation.* 2009;120(24):2438-47.
96. Denham J, Nelson CP, O'Brien BJ, Nankervis SA, Denniff M, et al. Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors. *PLoS One.* 2013;8(7):e69377.
97. Laye MJ, Solomon TP, Karstoft K, Pedersen KK, Nielsen SD, et al. Increased shelterin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells and skeletal muscle following an ultra-long-distance running event. *J Appl Physiol.* 2012;112(5):773-81.
98. Sfeir A, de Lange T. Removal of shelterin reveals the telomere end-protection problem. *Science.* 2012;336(6081):593-7.
99. Mathur S, Ardestani A, Parker B, Cappizzi J, Polk D, et al. Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners. *J Investig Med.* 2013;61(3):613-5.
100. LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev.* 2010;131(2):165-7.
101. Laine MK, Eriksson JG, Kujala UM, Raj R, Kaprio J, et al. Effect of intensive exercise in early adult life on telomere length in later life in men. *J Sports Sci Med.* 2015;8;14(2):239-45.
102. Kadi F, Ponsot E, Piehl-Aulin K, Mackey A, Kjaer M, et al. The effects of regular strength training on telomere length in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(1):82-7.
103. Rae DE, Vignaud A, Butler-Browne GS, Thornell LE, Sinclair-Smith C, et al. Skeletal muscle telomere length in healthy, experienced, endurance runners. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(2):323-30.
104. Collins MV, Renailt LA, Grobler A, St Clair Gibson MI, Lambert EW, et al. Athletes with exercise-associated fatigue have abnormally short muscle DNA telomeres. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(9):1524-28.
105. Lambert MI, Gibson EW, Noakes TD. Regeneration after ultra-endurance exercise: In: *Overload, Performance Incompetence and Regeneration in Sport.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999;163-72.
106. Renault V, Piron-Hamelin G, Forestier C, DiDonna S, Decary S, et al. Skeletal muscle regeneration and the mitotic clock. *Exp Gerontol.* 2000;35(6-7):711-9.
107. Loprinzi PD, Loenneke JP. Lower extremity muscular strength and leukocyte telomere length: implications of muscular strength in attenuating age-related chronic disease. *J Phys Act Health.* 2016;13(4):454-7.
108. Gardner MP, Martin-Ruiz C, Cooper R, Hardy R, Sayer AA, et al. Telomere length and physical performance at older ages: an individual participant meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e69526.
109. Sjögren P, Fisher R, Kallings L, Svenson U, Roos G, et al. Stand up for health--avoiding sedentary behavior might lengthen your telomeres: secondary outcomes from a physical activity RCT in older people. *Br J Sports Med* 2014;48(19):1407-9.
110. Lee SH, Kang HS. Effect of walking exercise intensity on leukocyte DNA telomere length in middle-aged women. *Korean J Sport Sci.* 2007;18(4):34-43.
111. Shin YA, Lee JH, Song W, Jun TW. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(5):254-60.
112. Mason C, Risques RA, Xiao L, Duggan CR, Imayama I, et al. Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. *Obesity.* 2013; 21(12):E549-54.