

■ Orijinal Makale

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda inflamatuvar biyobelirteçlerin ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin incelenmesi

Investigation of inflammatory biomarkers and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis

Ramazan Erda Pay* , Büşra Şahin , Gülsemin Ertürk Çelik , Yaprak Engin Üstün 

SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Postmenopozal osteoporozu olan ve olmayan hastalar arasında inflamatuvar biyobelirteç değerlerinin ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif gözlemsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Mayıs 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında rutin kontrol için başvuran ve KMY istenen 93 hasta dahil edildi. 'Dual Enerji X ray Absorbsiyometri (DEXA) ile yapılan KMY sonuçlarından ortalama lumbal KMY T-skoru değerine göre; T-skoru <-2.5 osteoporoz olarak tanımlandı. Çalışma popülasyonu osteoporozu olan ve olmayan postmenopozal kadınlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun demografik ve klinik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) değerleri karşılaştırıldı. Sistemik inflamatuvar yanıt ile KMY arasında korelasyon incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 93 postmenopozal kadın dahil edildi. Osteoporoz olan (n:49) hastalarda ortalama T- skoru -3,05, osteoporoz olmayan (n:44) grupta ise 3,64 olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Osteoporoz olan ve olmayan hastalar arasında NLR, PLR ve SII değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). T-skoru ile NLR, PLR ve SII değerleri arasında korelasyon izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda inflamatuvar biyobelirteçler ve kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki izlenmemiştir. Çok merkezli ve daha çok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, literatürdeki çalışmalar hemogram parametrelerinden elde edilen inflamatuvar biyobelirteçlerin postmenopozal osteoporozun taranması ve önlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz; nötrofil/lenfosit oranı; trombosit/lenfosit oranı; sistemik immün inflamasyon indeksi; kemik mineral yoğunluğu

Abstract

Objective: The aim of this study is to examine the relationship between inflammatory biomarker values and bone mineral density (BMD) in patients with and without postmenopausal osteoporosis.

Material and Methods: This retrospective observational study includes 93 patients who applied to Health Sciences University Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital for routine control and required to have BMD between May 2021 and January 2022. According to the mean lumbar BMD T-score value from the BMD results performed with Dual Energy X-Ray Absorbsiometry (DEXA); T-score <-2.5 was defined as osteoporosis. The study population was divided into two groups as postmenopausal women with and without osteoporosis. Demographic and clinical characteristics, biochemical parameters, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune inflammation index (SII) values of the two groups were compared. Correlation between systemic inflammatory response and BMD was examined.

Results: A total of 93 postmenopausal women were included in the study. The mean T-score was -3.05 in patients with osteoporosis (n:49) and 3.64 in the non-osteoporosis group (n:44), with a statistically significant difference ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between patients with and without osteoporosis in terms of Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and Systemic immune inflammation index (SII) values ($p>0.05$). No correlation was observed between NLR, PLR and SII values and T score ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, no relationship was observed between inflammatory biomarkers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. Although multicenter studies with larger numbers of patients are needed, studies in the literature show that inflammatory biomarkers obtained from hemogram parameters can play an important role in the screening and prevention of postmenopausal osteoporosis.

Keywords: Postmenopausal osteoporosis; neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio; systemic immune inflammation index; bone mineral density

1. Giriş

Postmenopozal osteoporoz (PMOP), kemik kütlelerinde azalma ve kemiğin mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize, kırık riskinde artışa yol açan sistemik metabolik bir kemik hastalığıdır (1,2). Nüfusun hızla artmasıyla birlikte PMOP, son yıllarda postmenopozal kadınlarda yaygınlaşmakta sonrası, ciddi bir sosyal sağlık sorunu haline gelmekte ve sağlık sistemi üzerinde ağır ekonomik yüklerle neden olmaktadır (3). PMOP için değiştirilebilir risk faktörlerinin önceden tespiti ve koruyucu önlemlerin alınması POMP yönetiminde en etkili sağlık stratejilerindedir. Geleneksel tanı yaklaşımı, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirilmesine dayanır ancak çok sayıda postmenopozal kadın DEXA yaptırmaksızın osteoporozla bağlı semptomlar geliştiğinde sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (2). Gecikmiş tanı karşımıza osteoporozun olumsuz sonuçlarıyla çıkmaktadır. Bu nedenle, postmenopozal kadınlarda PMOP'u erken tanımak için kolay ve etkili biyobelirteçlerin belirlenmesi önemlidir (4).

PMOP vücut immün disfonksiyonu ve sistemik inflamasyon aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Patogenezinde kadınlarda menopoza sonrası endojen östrojen korumasının kaybedilmesi ile birlikte tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL) 6, IL-12, IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin artarak birikmesi ve bu inflamatuvar sitokinlerin oksidatif stres hasarına aracılık ederek osteoklastları uyarması yer almaktadır. Bu nedenle PMOP'u erken tanımak

için sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin kullanılabilirliği ön plana taşınmıştır (5-7).

Tam kan sayımlarındaki inflamatuvar parametreler genellikle vücuttaki sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kullanılmakta ve son yıllarda, çalışmalar nötrofil/ lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR)'nin PMOP'yi tanımlamak için biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir (8). Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), tam kan sayımına dayanan yeni bir inflamatuvar indekstir ve solid tümörlerin prognozlarını güçlü bir şekilde predikte etmektedir (9). Bu çalışmadaki amacımız osteoporoz olan ve olmayan hastalar arasında sistemik inflamatuvar yanıt farklılığı ve sistemik inflamatuvar yanıt KMY arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. Gereç ve Yöntemler

Kesitsel nitelikte retrospektif gözlemsel çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Mayıs 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında rutin kontrol için başvuran KMY istenen hastaların verileri hasta kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Demografik bilgilerine ulaşılabilen, tam kan sayımı, rutin biyokimya değerleri sistemde olan postmenopozal 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından

onaylandı (09/29). Hastaların yaş, menopoz yaşı, gravida, parite, vücut kitle indeksi (kg/m^2), komorbid hastalık varlığı verileri incelendi. Rutin biyokimya tetkiklerinden total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-kolesterol), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), 25-Hidroksi vitamin D, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin (Cr) tetkikleri hastanemiz biyokimya ve hormon laboratuvarında Beckman Coulter AU680 (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) ve Roche Cobas E801 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ile çalışıldı, değerler hasta takip formuna kaydedildi.

NLR, PLR ve SII (nötrofil x platelet/lenfosit) değerleri hasta takip formuna kaydedildi.

'Dual Enerji X ray Absorbsiyometri (DEXA) D.M.S STRATOS (France) cihazı ile yapılan KMY sonuçlarından ortalama lumbal KMY T-skoru değerine göre; T- skoru <-2.5 osteoporoz, T-skoru $-2,5$ ile -1 arası osteopeni, T-skoru >-1 normal KMY olarak kabul edildi. Ve hastalar osteoporozu olan (n:49) ve olmayan (n:44) postmenopozal kadınlar olarak iki gruba ayrıldı. Reprodüktif dönem hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerde normalliği test etmek için Skewness/Kurtosis (Basıklık/Çarpıklık) değerleri kullanıldı ve değerler, ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum- maksimum) veya frekans (yüzde) olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T- testi ve Mann Whitney testi kullanıldı. Kategorik verilerin

karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman/Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Tüm analizler, 0.05 anlamlılık düzeyi ile SPSS 20 programı kullanılarak yapıldı. İstatistik sonuçları, literatür ile uyumluluğu ve aralarında fark olup olmadığı açısından değerlendirildi.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Osteoporoz olan hastalarda yaş ortalaması $62,53 \pm 7,96$ olup osteoporoz olmayan gruba göre anlamlı yüksek izlendi ($p<0,05$). Osteoporoz olan hastalarda menopozda bulunma süresi $14,76 \pm 10,52$ yıl olup osteoporoz olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi ($p<0,05$). Osteoporoz olan hastalarda gravida, parite sayıları osteoporoz olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi ($p<0,05$). Osteoporoz olmayan hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) $31,97 \pm 4,77 \text{ kg}/\text{m}^2$ olup osteoporoz olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi ($p<0,05$). Ek hastalıklar yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar değerleri ve T-skorları Tablo 2'de gösterilmiştir. Osteoporoz olan ve osteoporoz olmayan hastalar arasında BUN, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, 25-Hidroksi Vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Osteoporoz olan hastalarda ortalama T-skoru $-3,05$, osteoporoz olmayan grupta $3,64$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Osteoporoz Olan ve Olmayan Grupların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Osteoporoz Var (n: 49) (%52,7)	Osteoporoz Yok (n: 44) (%47,3)	p
Yaş	$62,53 \pm 7,96$	$58,12 \pm 7,42$	0,007*
VKİ (kg/m^2)	$28,79 \pm 4,78$	$31,97 \pm 4,77$	0,05*
Menopoz Yaşı	$47,77 \pm 5,72$	$49,16 \pm 3,95$	0,17*
Menopoz Süresi	$14,76 \pm 10,52$	$8,95 \pm 7,27$	0,003*
Gravida	3 (1-9)	3 (1-7)	0,03*
Parite	3 (1-9)	2 (1-6)	0,02*
Ek Hastalık			0,25 **
Yok	10	7	
DM	8	8	
HT	9	13	
Diğer	22	16	

*Student T Test ** Ki Kare(X2) Test, (VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon)

Tablo 2. Osteoporoz olan ve olmayan grupların laboratuvar değerleri ve T-skoru karşılaştırılması			
Laboratuvar Parametreleri	Osteoporoz Var (n: 49) (%52,7)	Osteoporoz Yok (n: 44) (%47,3)	p
BUN	14,27 ± 4,08	14,08 ± 3,78	0,82*
Kreatinin	0,62 ± 0,12	0,63 ± 0,13	0,81*
Total Kolesterol	216,95 ± 47,66	229,62 ± 40,84	0,27*
Trigliserit	145,26 ± 65,72	152,23 ± 74,97	0,81**
HDL-Kolesterol	55,78 ± 12,62	58,07 ± 14,02	0,50*
LDL-Kolesterol	133,36 ± 44,67	141,72 ± 37,31	0,44*
VLDL-Kolesterol	28,89 ± 13,29	30,40 ± 14,93	0,75**
25-Hidroksi Vitamin D	20,22 ± 9,61	24,61 ± 15,43	0,67*
T Skoru	-3,05 ± 0,44	3,64 ± 0,53	0,00*

*Student T Test ** Mann Whitney-U Test
(BUN: Kan üre azotu, HDL-Kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-Kolesterol, LDL-Kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein-Kolesterol, VLDL-Kolesterol: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein-Kolesterol)

Çalışmaya dahil edilen hastaların inflamatuvar belirteçleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Osteoporoz olan ve osteoporoz olmayan hastalar arasında NLR, PLR ve SII değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Korelasyon analizinde T-skoru ile NLR, PLR ve SII değerleri arasında korelasyon izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

4. Tartışma

Osteoporoz, geriatric yaş grubunda fraktürlerin ve buna bağlı morbiditenin önemli bir nedenidir. Endokrin kökenli patofizyolojiler ve bağışıklık sisteminin bileşenlerinin

kemik üzerine olan etkileri osteoporoz patogenezinde yer almaktadırlar. 'Osteoimmünoloji' terimi, osteoblast-osteoklast dengesindeki inflamatuvar sitokinlerin rolünü ve kronik inflamatuvar patolojilerle osteoporoz arasındaki ilişkiyi açıklamaya yardımcı olmaktadır (10).

Çalışmamızda inflamatuvar biyobelirteçlerden, NLR, PLR ve SII değerlerinin osteoporoz olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıkları incelenmiştir, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş de, NLR, PLR ve SII değerleri osteoporoz olan grupta daha yüksek izlenmiştir. NLR, PLR, SII değerleri ile KMY T-skoru arasında ise korelasyon izlenmemiştir.

Tablo 3. Osteoporoz olan ve olmayan grupların inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması			
İnflamatuvar belirteçler	Osteoporoz Var (n: 49) (%52,7)	Osteoporoz Yok (n: 44) (%47,3)	p
PLR	146,46 ± 132,31	131,28 ± 42,41	0,46*
NLR	2,06 ± 1,34	2,01 ± 0,95	0,58**
SII	590,77 ± 442,53	546,26 ± 302,14	0,70**

*Student T Test ** Mann Whitney-U Test
(NLR: nötrofil/ lenfosit oranı, PLR: platelet/lenfosit oranı, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi)

Tablo 4. Osteoporoz olan ve olmayan grupların inflamatuvar belirteçlerin T Skoru ile korelasyonunun incelenmesi			
	PLR	NLR	SII
T Skoru	0,27*	0,23**	0,33**

*Pearson Korelasyon analizi ** Spearman Korelasyon analizi (PLR: platelet/lenfosit oranı, NLR: nötrofil/ lenfosit oranı, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi)

İnflamatuar durumlarda, IL-4 ve TNF- α gibi inflammatuar sitokinler tarafından uyarılan nötrofiller, hücre zarlarına transfer edilen NF-kappa B-ligandı (RANKL) uyarımını arttırır. Buna bağlı artan osteoklast aktivitesi nedeniyle de inflammatuar durumlarda kemik kaybı oluşmaktadır (11). NLR'nin osteoporoz öngörüsündeki rolünü inceleyen çalışmalardan, Huang ve ark. tarafından diyabetes mellitus (DM) olmayan 233 postmenopozal kadının verilerinin incelendiği çalışmada, NLR arttıkça osteoporozun arttığı gösterilmiştir (12). Yılmaz ve ark. tarafından yapılan, osteoporoz, osteopeni ve kontrol gruplarından oluşan 438 postmenopozal kadın hasta ile yapılan bir çalışmada ise NLR değeri osteoporoz grubunda daha yüksek bulunmuş, NLR ile KMY arasında da negatif korelasyon izlenmiştir (13).

Trombositlerin kemik dokusu üzerinde farklı etkileri olabilmektedir. Anjiyogenezi artırarak osteoblastların migrasyonunu ve proliferasyonunu indükleyerek kemik rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Buna ek olarak, inflammatuar stimülasyon sonrası artan trombosit aktivasyonu, prostaglandin ve RANKL'a bağlı mekanizma yoluyla osteoklast oluşumunu etkilediği de gösterilmiştir (14). Lee ve ark. tarafından yapılan 407 postmenopozal kadının verilerinin incelendiği çalışmada, bizim çalışmamız sonucuna benzer şekilde PLR ile KMY arasında korelasyon izlenmemiştir (8).

SII, vücudun immün ve inflammatuar durumunu genel olarak yansıtabilen bir indekstir. Trombosit, nötrofil ve lenfositin yaş, cinsiyet ve komorbidite gibi bireysel farklılıklardan kolayca etkilenebileceği göz önüne alındığında, SII bu indekslerin oranıyla oluşturulan ve bireysel farklılıkların etkilerinin en aza indirildiği bir indekstir (15). Fang ve ark. tarafından yapılan 92'si postmenopozal osteoporoz tanılı 238 postmenopozal kadının dahil edildiği çalışmada, yüksek SII değerlerinin PMOP tanısını öngörmeye yeri olduğunu, ek olarak SII, PMOP hastalarında osteoporotik kırık riskini öngörmeye de kullanılabileceği gösterilmiştir (16). Du ve ark. tarafından yapılan 413 postmenopozal kadının dahil edildiği çalışmada ise SII ve KMY arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek SII düzeylerinin düşük KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

Sigara kullanımı, D vitamini seviyeleri gibi osteoporotik süreçleri etkileyebilecek diğer faktörlerin analiz edilmesi ve çalışmaya dahil edilen postmenopozal kadınların gruplamasında osteopenik hastaların da gruplandırılması bu konuda yapılacak çalışmaların sonuçlarını daha da güçlü kılacağını düşünüyoruz. Sonuç olarak, çok merkezli ve daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, literatürdeki çalışmalar hemogram parametrelerinden elde edilen inflammatuar biyobelirteçlerin postmenopozal osteoporozun taranması ve önlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: REP, BŞ, GEÇ ve YEÜ; veri toplama: REP ve BŞ; sonuçların analizi ve yorumlanması: REP ve YEÜ; araştırma metnini hazırlama: REP, BŞ, GEÇ ve YEÜ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etlik Zübeyde hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 09/26.07.2022).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: REP, BŞ, GEÇ ve YEÜ; data collection: REP ve BŞ; analysis and interpretation of results: REP ve YEÜ; draft manuscript preparation: REP, BŞ, GEÇ ve YEÜ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Womens Health Teaching and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no: 09/26.07.2022).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2016;374(3):254-262. doi: 10.1056/NEJMcp1513724. Erratum in: N Engl J Med. ;374(18):1797.
2. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5(11):908-923.
3. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet 2011;377(9773):1276-1287.
4. Wang L, Hu YQ, Zhao ZJ, et al. Screening and validation of serum protein biomarkers for early postmenopausal osteoporosis diagnosis. Mol Med Rep 2017;16(6):8427-8433.
5. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. J Dent Res 2006;85(7):596-607.
6. Al-Daghri NM, Aziz I, Yakout S, et al. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis. Medicine (Baltimore) 2017 ;96(4):e5780.



7. Azizieh F, Raghupathy R, Shehab D, Al-Jarallah K, Gupta R. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias. *Menopause* 2017;24(9):1057-1064.
8. Lee SH, Ryu SY, Park J, Shin MH, Han MA, Choi SW. The Relationship of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio with Bone Mineral Density in Korean Postmenopausal Women. *Chonnam Med J* 2019;55(3):150-155.
9. Wang L, Wang C, Wang J, Huang X, Cheng Y. A novel systemic immune-inflammation index predicts survival and quality of life of patients after curative resection for esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(10):2077-2086.
10. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Föger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of Osteoporosis: A Mini-Review. *Gerontology* 2016;62(2):128-137.
11. Poubelle PE, Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K, Marceau AA. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res Ther* 2007;9(2):R25.
12. Huang C, Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis. *Pak J Med Sci* 2016;32(3):762-765.
13. Yilmaz H, Uyfun M, Yilmaz TS, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may be superior to C-reactive protein for predicting the occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul* 2014;48(1):25-33.
14. Sharif PS, Abdollahi M. The role of platelets in bone remodeling. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9(5):393-399.
15. Luo H, He L, Zhang G, et al. Normal Reference Intervals of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-To-Monocyte Ratio, and Systemic Immune Inflammation Index in Healthy Adults: a Large Multi-Center Study from Western China. *Clin Lab* 2019;65(3).
16. Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. *J Clin Lab Anal* 2020;34(1):e23016.
17. Du YN, Chen YJ, Zhang HY, Wang X, Zhang ZF. Inverse association between systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2021;37(7):650-654.