



The Effects of Afghan Pine Nut (*Pinus gerardiana*) on Serum Lipid Profile in High-Fat Diet-Induced Hyperlipidemic Rats

Hossain Rezayee^{1*}

Department of Pharmacology and Public Health, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan.

Corresponding author: Hossain Rezayee. hossainrezayee414@gmail.com Mobile: 0093777578003

Abstract

Introduction: Hyperlipidemia is a major risk factor for cardiovascular diseases, stroke, and fatty liver disease. In recent years, natural compounds and herbal remedies have gained increasing attention as alternatives to conventional pharmacological treatments. This study aimed to evaluate the effects of different doses of Afghan pine nut (*Pinus gerardiana*) on serum lipid profiles in rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 30 male Wistar rats were fed a high-fat diet for 8 weeks to induce hyperlipidemia. The animals were then divided into five groups: normal control, high-fat control, and three treatment groups receiving 6%, 12%, or 25% pine nut along with the high-fat diet. After four weeks of intervention, plasma levels of triglycerides, total cholesterol, LDL, and HDL were measured.

Results: The high-fat diet significantly increased triglycerides, total cholesterol, and LDL compared to the normal group. The 25% pine nut dose significantly reduced triglycerides and LDL. The 12% dose showed no significant change, while the 6% dose unexpectedly increased triglycerides and decreased HDL.

Conclusion: The findings indicate that Afghan pine nut, when administered at an appropriate dose, can improve lipid profiles and exhibits hypolipidemic properties. Due to its bioactive compounds such as unsaturated fatty acids and antioxidants, it has potential as a safe and effective dietary supplement for the prevention and management of hyperlipidemia. However, its efficacy is highly dose-dependent, and improper use may lead to adverse effects. Further clinical studies are required to validate these results in humans.

Keywords: hyperlipidemia, Afghan pine nut, cholesterol, triglycerides, fatty acids.



بررسی اثرات چهلغوزه افغانستان بر غلظت چربی خون در موش‌های صحرائی

حسین رضایی^{۱*}

دیپارتمنت فارموکولوژی و صحت عامه، پوهنتون خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

نویسنده مسئول: حسین رضایی. hossainrezayee414@gmail.com شماره تماس: ۰۰۹۳۷۷۷۵۷۸۰۰۳

چکیده

مقدمه: هایپرلیپیدمی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر در بروز امراض قلبی-وعایی، سکته مغزی و کبد چرب است. در سال‌های اخیر، استفاده از ترکیبات طبیعی و نباتات و دانه‌های طبی به‌عنوان جایگزینی برای تداوی دوائی مورد توجه قرار گرفته است. هدف این مطالعه بررسی اثرات چهلغوزه افغانستان بر میزان چربی خون در موش‌های صحرائی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ موش نر ویستار ابتدا به مدت ۸ هفته با رژیم پرچرب دچار هایپرلیپیدمی شدند. سپس حیوانات به پنج گروه تقسیم شدند: گروه نرمال، گروه پرچرب، و سه گروه آزمایشی که به ترتیب ۶٪، ۱۲٪ و ۲۵٪ چهلغوزه در رژیم غذایی دریافت کردند. پس از ۴ هفته، غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL و HDL در نمونه‌های خونی اندازه‌گیری شد.

نتایج: رژیم پرچرب موجب افزایش معنی‌دار تری‌گلیسرید، کلسترول تام و LDL نسبت به گروه نرمال شد. دوز ۲۵٪ چهلغوزه باعث کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید و LDL شد. دوز ۱۲٪ تأثیر آماری معنی‌داری نداشت و دوز ۶٪ برخلاف انتظار موجب افزایش تری‌گلیسرید و کاهش HDL شد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهند که مصرف چهلغوزه افغانستان در دوز مناسب می‌تواند باعث بهبود شاخص‌های لیپیدی شده و دارای اثرات هایپولیپیدمیک باشد. این دانه خوراکی، به دلیل ترکیبات زیست‌فعال از جمله اسیدهای چرب غیراشباع و انتی‌اکسیدان‌ها، می‌تواند گزینه‌ای مؤثر و مصئون برای پیشگیری و کمک به تداوی هایپرلیپیدمی محسوب شود. با این حال، اثرات آن به شدت وابسته به دوز مصرفی است و استفاده نامناسب می‌تواند نتیجه معکوس داشته باشد. انجام مطالعات بیشتر در مدل‌های انسانی برای تأیید این نتایج ضروری است. **واژه‌های کلیدی:** هایپرلیپیدمی، چهلغوزه، کلسترول، تری‌گلیسرید، اسیدهای چرب.

۱. مقدمه

افزایش چربی خون یا هایپرلیپیدمی یکی از اختلالات شایع متابولیسمی در جهان امروز است که با تجمع غیرطبیعی لیپیدها در خون مشخص می‌شود (۱). این وضعیت یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای بروز امراض قلبی-وعایی، سکته مغزی، کبد چرب و سندرم متابولیک محسوب می‌شود (۲). بر اساس گزارش سازمان جهانی صحت، امراض قلبی و عایی سالانه منجر به مرگ بیش از ۱۷/۹ میلیون نفر می‌شوند که تقریباً ۳۲٪ از کل مرگ‌ومیرها در سطح جهان را شامل می‌شود (۳). مطالعات اپیدمیولوژیک در آسیا و خاورمیانه نیز نشان می‌دهند که شیوع هایپرلیپیدمی در حال افزایش بوده و با تغییر شیوه زندگی، تغذیه و کم تحرکی ارتباط مستقیم دارد (۴). به‌طور خاص، در کشورهای در حال توسعه مانند افغانستان، به دلیل محدود بودن امکانات تشخیصی و درمانی، اغلب این اختلال دیر تشخیص داده شده و منجر به عوارض جدی می‌شود (۵). یکی از شاخص‌های مهم در بررسی و ارزیابی هایپرلیپیدمی، اندازه‌گیری غلظت سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با کثافت پایین (LDL) و لیپوپروتئین با کثافت بالا (HDL) است (۶). افزایش LDL و تری‌گلیسیرید همراه با کاهش HDL، خطر ابتلا به آترواسکلروز و امراض ایسکمیک قلب را افزایش می‌دهد (۷). اگرچه تداوی دوائی با استاتین‌ها، فیبرات‌ها و مهارکننده‌های جذب کلسترول در کنترل این شاخص‌ها مؤثر است، اما این دواها در مواردی با عوارضی چون آسیب

کبدی، میوپاتی و اختلالات جهاز هاضمه همراه هستند (۸). از این‌رو، در سال‌های اخیر توجه محققین به استفاده از ترکیبات طبیعی و نباتات طبی برای تداوی هایپرلیپیدمی افزایش یافته است (۹).

نباتات طبی و دانه‌های خوراکی حاوی ترکیبات فعال بیولوژیکی مانند اسیدهای چرب غیرمشبوع، پلی‌فنول‌ها و انتی‌اکسیدان‌ها هستند که می‌توانند به بهبود متابولیسم چربی‌ها کمک کرده و از تجمع چربی در حجرات جلوگیری نمایند (۱۰). یکی از این دانه‌های خوراکی که در طب سنتی افغانستان و جنوب آسیا کاربرد گسترده دارد، چهلغوزه (*Pinus gerardiana*) است که از خانواده کاج‌ها بوده و در مناطق کوهستانی کشور رشد می‌کند (۱۱). ترکیبات کیمیاوی این دانه شامل مقادیر بالایی اسیدهای چرب غیرمشبوع از جمله اسید لینولئیک و اسید اولئیک، و همچنین انتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E و ترکیبات فنولی است (۱۲). تحقیقات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب غیرمشبوع موجود در دانه‌های کاج با کاهش تولید کلسترول در کبد، افزایش برداشت LDL از خون، و همچنین کاهش التهاب و اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها، به بهبود شاخص‌های چربی خون کمک می‌کنند (۱۳). همچنین ترکیبات انتی‌اکسیدانی موجود در چهلغوزه می‌توانند با خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، از بروز آسیب به حجرات اندوتلیال و ابتلا به آترواسکلروز جلوگیری کنند (۱۴).

هرچند برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف دانه‌های کاج موجب بهبود پروفایل لیپیدی می‌شود، اما

کاهش استرس، تمامی مراحل آزمایش با حداقل تحریکات محیطی انجام شد و حیوانات با احتیاط کامل جابجا شدند.

۲-۲. القای چاقی و طراحی تجربی

به منظور ایجاد مدل حیوانی چاقی، موش‌ها به مدت ۸ هفته با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند. رژیم پرچرب شامل ۴۰٪ چربی بود، در حالی که گروه کنترل از رژیم استاندارد با ۵٪ چربی بهره‌مند گردید. پس از این دوره، حیوانات به‌طور تصادفی به گروه‌های مختلف تقسیم شدند. در فاز دوم که به مدت ۴ هفته ادامه یافت، سه گروه مجزا از موش‌های چاق، همراه با ادامه رژیم پرچرب، مقادیر مختلفی از مغز چهلغوزه (به ترتیب ۶٪، ۱۲٪ و ۲۵٪ از کل رژیم غذایی روزانه) دریافت کردند. گروه‌های کنترل نیز شامل گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی نرمال و گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب بودند که به جای ماده فعال، تنها نرمال سالین به صورت خوراکی و متناسب با وزن بدن به آن‌ها تجویز گردید. نسبت‌های چهلغوزه بر اساس محتوای انرژی و مقدار روزانه خوراک مصرفی تنظیم شده بود تا اثر دوزهای مختلف این ماده بررسی شود.

۲-۳. جمع‌آوری نمونه‌های خونی

در پایان دوره مداخله، حیوانات به مدت ۱۲ ساعت بصورت ناشتا نگه‌داشته شدند. سپس با استفاده از روش استنشاقی و در معرض قرار دادن با کاربن دای‌اکساید (CO₂) به صورت انسانی بیهوش شدند. نمونه‌های خونی از طریق بریدن ورید چشمی در

بیشتر این مطالعات بر گونه‌های وارداتی یا بومی کشورهای دیگر تمرکز داشته‌اند و اطلاعات کافی درباره خواص تغذیه‌ای چهلغوزه افغانستان موجود نیست (۱۵). با توجه به تفاوت‌های جنتیکی و اقلیمی در ترکیب کیمیاوی دانه‌ها، بررسی اثرات گونه خاص چهلغوزه افغانستان بر چربی خون ضروری به نظر می‌رسد (۱۶). بر این اساس، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثرات تغذیه‌ای چهلغوزه افغانستان بر غلظت چربی خون در موش‌های صحرایی طراحی شده است.

۲. مواد و روش‌ها

۱-۲. مدل حیوانی و شرایط نگهداری

در این مطالعه تجربی، از موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار با وزن متوسط 140 ± 10 گرم استفاده شد. حیوانات از میان جمعیت سالم موجود در خانه حیوانات پوهنتون خاتم‌النبيين^(ص) انتخاب گردیدند. تمامی موش‌ها در قفس‌های استاندارد از جنس پلاکسی‌گلاس با ابعاد $15 \times 40 \times 30$ سانتی‌متر (ارتفاع \times عرض \times طول) نگهداری شدند. شرایط محیطی شامل دمای کنترل‌شده (23 ± 2 درجه سانتی‌گراد)، چرخه‌ی نوری منظم ۱۲ ساعت روشنایی (شروع از ساعت ۷ صبح) و ۱۲ ساعت تاریکی، و دسترسی آزاد به آب آشامیدنی و غذای استاندارد برای تمامی گروه‌ها فراهم بود. کلیه مراحل نگهداری و برخورد با حیوانات، مطابق با اصول اخلاقی مندرج در ویرایش هشتم راهنمای موسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا (NIH) در خصوص نگهداری و استفاده از حیوانات در مطالعات علمی صورت گرفت. جهت

$P < 0.05$ بود اختلاف میانگین‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

۳. نتایج

نتایج حاصل از سنجش غلظت چربی‌ها در پلاسما در جدول و شکل ۱ ارائه شده است. بر اساس اطلاعات به‌دست آمده، گروهی که به مدت ۸ هفته از رژیم غذایی پرچرب استفاده کرده بود، در مقایسه با گروه تغذیه‌شده با غذای نرمال، افزایش معنی‌داری در سطح تری‌گلیسرید ($P < 0/001$)، کلسترول تام ($P < 0/01$)، و لیپوپروتئین با چگالی کم ($P < 0/001$) نشان داد. در مقابل، سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P < 0/05$). در بررسی اثر چهل‌غوزه، مشخص شد که مصرف ۲۵٪ چهل‌غوزه به مدت چهار هفته، منجر به کاهش معنی‌دار در میانگین تری‌گلیسرید ($P < 0/01$) و $LDL (P < 0/05)$ نسبت به گروه رژیم پرچرب گردید. در مقابل، تجویز ۱۲٪ چهل‌غوزه تأثیر آماری معنی‌داری بر هیچ‌یک از شاخص‌های لیپیدی نسبت به گروه دریافت‌کننده غذای پرچرب نداشت. جالب توجه آن‌که دوز ۶٪ چهل‌غوزه نه تنها فاقد اثرات محافظتی بود، بلکه باعث افزایش معنی‌دار سطح تری‌گلیسرید ($P < 0/001$) و کاهش معنی‌دار $HDL (P < 0/001)$ در مقایسه با گروه پرچرب گردید.

لوله‌های استریل خشک جمع‌آوری شد. بلافاصله خون‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه (rpm) سانتریفیوژ شدند تا پلاسما جدا شود. نمونه‌های پلاسما در دمای انجماد (زیر -۲۰ درجه سانتی‌گراد) تا زمان انجام آزمون‌های بیوشیمیایی نگهداری شدند.

۴-۲. ارزیابی پروفایل لیپیدی

پس از پایان دوره تجویز چهل‌غوزه، غلظت لیپیدها در پلاسما مورد ارزیابی قرار گرفت. برای این منظور، غلظت تری‌آسیل‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) و لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C) با استفاده از کیت‌های انزیمی معتبر و دستگاه آنالایزر شیمیایی اتوماتیک طبق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. تمامی آزمون‌ها در دمای اتاق و در شرایط کنترل‌شده انجام شدند تا از صحت و دقت اطلاعات اطمینان حاصل گردد.

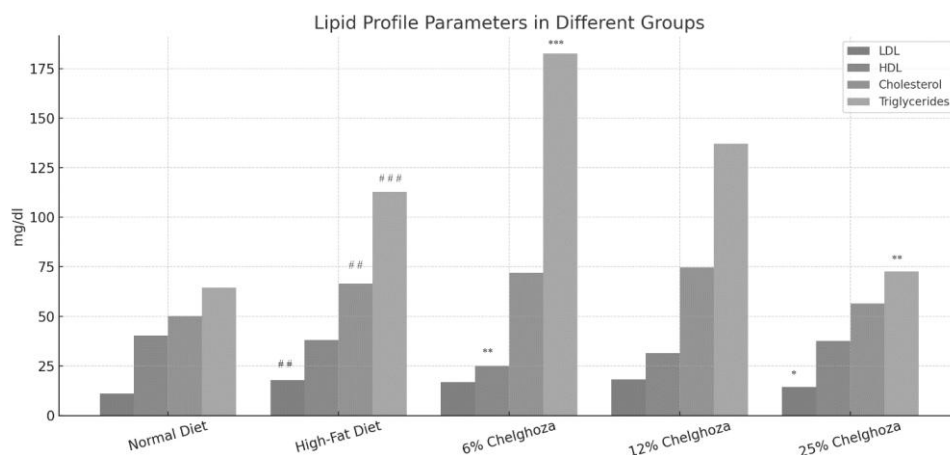
۲-۵. تجزیه و تحلیل آماری

اطلاعات بدست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار ($SD \pm Mean$) ارائه شدند. برای آنالیز اطلاعات و رسم نمودارها از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۶) استفاده شد. اطلاعات با استفاده از روش آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند. هم‌چنین برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آزمون توکی (Tukey) استفاده و در صورتی که مقدار

جدول ۱. پروفایل لیپیدی در سرم گروه‌های مورد مطالعه

گروه	LDL (mg/dl) Mean±SD	HDL (mg/dl) Mean±SD	کلسترول (mg/dl) Mean±SD	تری گلیسرید (mg/dl) Mean±SD
دریافت کننده غذای نرمال	۱۱/۱۴ ± ۲/۲۶	۴۰/۲۸ ± ۵/۲۸	۵۰/۱۴ ± ۶/۶۴	۶۴/۴۲ ± ۸/۳۶
دریافت کننده غذای پرچرب	###۱۷/۸۵ ± ۱/۸۶	۳۸/۱۴ ± ۴/۴۱	##۶۶/۵۷ ± ۶/۹۰	###۱۱۲/۷۱ ± ۲۳/۱۱
چهلغوزه ۶٪	۱۶/۸۵ ± ۱/۶۷	**۲۵/۰۰ ± ۵/۵۹	۷۲/۰۰ ± ۸/۴۰	**۱۸۲/۴۲ ± ۲۲/۸۹
چهلغوزه ۱۲٪	۱۸/۲۸ ± ۱/۸۸	۳۱/۴۲ ± ۵/۲۸	۷۴/۷۱ ± ۵/۱۲	۱۳۷/۰۰ ± ۲۲/۲۳
چهلغوزه ۲۵٪	*۱۴/۲۸ ± ۲/۴۹	۳۷/۵۷ ± ۶/۰۵	۵۶/۴۲ ± ۹/۴۱	**۷۲/۵۷ ± ۱۷/۲۶

اثرات نسبت ها مختلف چهلغوزه افغانستان بر پروفایل لیپیدی. $P < 0.01$ ##، $P < 0.001$ ### در مقایسه با گروه دریافت کننده غذای نرمال. $P < 0.05$ *، $P < 0.01$ ** و $P < 0.001$ *** در مقایسه با گروه دریافت کننده غذای پرچرب.



شکل ۱. اثر رژیم‌های غذایی مختلف و مکمل چهلغوزه بر پروفایل لیپیدی موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار. مقادیر میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) برای سطوح تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL و LDL پس از ۴ هفته مداخله گزارش شده است $P < 0.001$ ### و $P < 0.01$ ## در مقایسه با گروه دریافت کننده رژیم نرمال؛ $P < 0.001$ **، $P < 0.01$ * و $P < 0.05$ * در مقایسه با گروه دریافت کننده رژیم پرچرب.

۴. بحث

شامل شده، و با تجمع لیپید در کبد شناخته می‌شود (۱۶). کبد چرب غیرالکلی زمانی ایجاد می‌شود که تعادل بین فاکتورهای دخیل در تجمع لیپید کبدی (از قبیل جریان رو به داخل و سنتز لیپید) و فاکتورهای مخالف تجمع لیپید کبدی (از قبیل اکسیداسیون و

کبد چرب غیرالکلی، متداول‌ترین علت اختلالات کبدی است که طیف وسیعی از امراض کبدی از استئاتوز ساده، استئاتوهپاتیت غیر الکلی و فیروز گرفته تا سیروز کبدی و نارسایی کبدی پیشرفته را

ظاهر می‌شود و دوزهای کمتر از آن قادر به ایجاد تغییرات بیوشیمیایی مؤثر نیستند (۲۶). جالب توجه آن است که مصرف چهلغوزه با دوز ۶٪ برخلاف انتظار موجب افزایش تری‌گلیسرید و کاهش HDL شد. یکی از احتمالات این است که نسبت پایین چهلغوزه در رژیم غذایی با ایجاد تعادل منفی در مصرف چربی‌های مفید و مضر، به طور غیرمستقیم باعث بروز این تغییرات شده است (۲۷). همچنین، ممکن است در دوزهای پایین، برخی از ترکیبات غیرمفید مانند اسیدهای چرب اشباع یا اکساید شده غالب شده و اثرات انتاگونیستی ایجاد کنند (۲۸). کاهش HDL ممکن است ناشی از مهار سنتز آپولیپوپروتئین A1 یا افزایش برداشت معکوس کلسترول توسط کبد باشد که تحت تأثیر تنظیم ژن‌ها و مسیرهای متابولیکی قرار دارد (۲۹). در مجموع، این نتایج اهمیت بررسی دوز-پاسخ دقیق فرآورده‌های طبیعی را در مطالعات حیوانی و انسانی برجسته می‌سازد. زیرا در برخی موارد، دوزهای پایین ممکن است نه تنها بی‌تأثیر، بلکه اثرات زیان‌باری نیز به همراه داشته باشند. همچنین پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده، ترکیب کیمیاوی دقیق مغز چهلغوزه از نظر نسبت چربی‌های اشباع و غیراشباع، پلی‌فنول‌ها و ترکیبات فنولی مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد تا ارتباط دقیق‌تری میان اجزای فعال و پاسخ‌های لیپیدی بدن مشخص شود.

صدور لیپید) از بین برود (۱۷). یکی از دلایل اصلی تجمع لیپید غیرطبیعی در کبد، برهم خوردن تنظیم سنتز لیپید می‌باشد (۱۸). اگرچه علت قطعی کبد چرب غیرالکلی مشخص نیست، ولی عوامل موثر در بروز آن عبارتند از: غذای پرچرب (۱۹)، چاقی، هایپرگلیسمی، آسیب کبدی (۲۰)، تغییرات هیستولوژیک و انزایم‌های عملکردی در نسج کبد (۲۱) و استرس اکسیداتیو (۲۲).

از سوی دیگر در این مطالعه مشاهده شد که تجویز مغز چهلغوزه با نسبت ۲۵٪ موجب کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید و LDL در مقایسه با گروه دریافت‌کننده غذای پرچرب گردید. این نتایج نشان‌دهنده اثرات بالقوه هایپولیپیدمیک چهلغوزه است که احتمالاً به حضور ترکیبات زیست‌فعال نظیر اسیدهای چرب غیراشباع، پلی‌فنول‌ها و استرول‌های نباتی در آن بازمی‌گردد (۲۳). فیتوسترول‌ها با رقابت با کلسترول در جذب روده‌ای، منجر به کاهش سطح LDL سرم می‌شوند (۲۴). همچنین، اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۹ موجود در دانه‌های روغنی مانند چهلغوزه با مهار انزایم HMG-CoA ردوکتاز، سنتز کلسترول در کبد را سرکوب می‌کنند (۲۵).

تجویز دوز پایین‌تر (۱۲٪) تأثیر معنی‌داری بر شاخص‌های لیپیدی نداشت، که ممکن است نشان‌دهنده آستانه دوز برای بروز اثرات فیزیولوژیکی باشد. مطالعات مشابه بر روی سایر مغزها نیز نشان داده‌اند که اثرات لیپید کاهنده تنها در مقادیر خاصی

1. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195–211.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Azizi F, Khalili D, Aghajani H, Esteghamati A, Hosseinpahan F, Delavari A, et al. Appropriate waist circumference cut-off points among Iranian adults: The first national non-communicable disease risk factors surveillance. *Public Health Nutr*. 2010;13(1):142–51.
4. Saeed KMI, Rasooly MH, Brown NJ. Health and healthcare in Afghanistan: The challenges. *Lancet*. 2021;398(10297):1028–40.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24): e285–350.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045–51.
7. Toth PP. Drug safety concerns with statins: Meta-analysis and data review. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(5):356–64.
8. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, et al. Nutrition and cardiovascular disease: Recent developments. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(6):24.
9. De Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all-cause mortality. *BMJ*. 2015;351:h3978.
10. Nasiri M, Sediqi AA, Ahmadi S. Phytochemical and nutritional value of Afghan pine nuts (*Pinus gerardiana*). *J Med Plants Res*. 2015;9(10):345–50.
11. Bolling BW, McKay DL, Blumberg JB. Tree nuts and health: Phytochemicals, antioxidant activity, bioavailability, and evidence of cardioprotective effects. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(1):117–23.
12. Kwon M, Choi Y, Kim J, Lee J. Effect of pine nut oil supplementation on serum lipid profiles in rats. *Nutr Res Pract*. 2013;7(5):380–5.
13. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;25(1):29–38.
14. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Nut consumption and serum lipid levels: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1332–41.
15. Ercisli S, Esitken A, Orhan E, Ozdemir O. Fruit characteristics of native white and red Caucasian pine (*Pinus wallichiana* and *Pinus gerardiana*) in Turkey. *HortScience*. 2012;47(3):386–8.
16. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(3):769–80.
17. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;172(7):899–905.
18. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res*. 2009;48(1):1–26.
19. Lian CY, Zhai ZZ, Li ZF, Wang L. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. *Chem Biol Interact*. 2020; 330:109199.
20. Recena Aydos L, Aparecida do Amaral L, Serafim de Souza R, Jacobowski AC, Freitas Dos Santos E, Rodrigues Macedo ML. Nonalcoholic Fatty Liver Disease

- Induced by High-Fat Diet in C57bl/6 Models. *Nutrients*. 2019;11(12).
21. Mashmoul M, Azlan A, Mohtarrudin N, Mohd Yusof BN, Khaza'ai H, Khoo HE, Farzadnia M, Boroushaki MT. Protective effects of saffron extract and crocin supplementation on fatty liver tissue of high-fat diet-induced obese rats. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1-7.
 22. Echeverría F, Valenzuela R, Bustamante A, Álvarez D, Ortiz M, Soto-Alarcon SA, et al. Attenuation of High-Fat Diet-Induced Rat Liver Oxidative Stress and Steatosis by Combined Hydroxytyrosol-(HT-) Eicosapentaenoic Acid Supplementation Mainly Relies on HT. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018:5109503.
 23. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. Phytosterols and phytosterols for the treatment of hypercholesterolemia: a review of the clinical evidence. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):346-60.
 24. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009;139(2):271-84.
 25. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):151-2.
 26. Mohammadifard N, Salehi-Abargouei A, Salas-Salvadó J, et al. Effects of tree nuts and peanuts on blood lipids: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(5):965-82.
 27. Visioli F, Galli C. Oleic acid and atherosclerosis: epidemiological, dietary intervention, and mechanistic data. *Lipids*. 2001;36(10):1033-7.
 28. Shahidi F, Ambigaipalan P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. *J Funct Foods*. 2015; 18:820-97.
 29. Barter PJ, Rye KA. HDL cholesterol concentration or HDL function: which matters? *Eur Heart J*. 2017;38(32):2487-9.