

Arfgengur skortur á storkuþætti VII í íslenskri fjölskyldu

Ágrip

Vígfús Þorsteinsson¹
SÉRFRÆÐINGUR Í BLÓÐMEINA-
FRÆÐI OG MEINEFNAFRÆÐI

Sigmundur
Magnússon²

SÉRFRÆÐINGUR Í LYFLÆKN-
INGUM OG BLÓÐSJÚKDÓMUM

Soili Hellman-
Erlingsson³

SÉRFRÆÐINGUR Í BLÓÐGJAF-
FRÆÐI OG BLÓÐMEINAFRÆÐI

Brynja R.
Guðmundsdóttir²

MEINATÆKNIR

Alfreð Árnason³
ERFÐAFRÆÐINGUR

Lýst er sjaldgæfum blæðingásjúkdómi, ættgengum skorti á storkuþætti VII, í íslenskri fjölskyldu. Sjúkdómurinn erfist ókynbundið og yfirleitt víkjandi þannig að einkenni koma sjaldan fram nema þegar báðir erfðastofnarnir sem tjá storkuþátt VII eru gallaðir og mikill skortur er á storkuþætti VII. Tíu systkini reyndust öll hafa skort á storkuþætti VII. Fjögur höfðu skort á háu stigi og voru þess vegna sennilega með galla í báðum erfðastofnunum. Sex höfðu miðlungsskort og voru því sennilega með annan erfðastofninn eðlilegan en hinn gallaðan. Þetta bendir til þess að annað foreldri þeirra hafi haft galla í báðum erfðastofnum sínum en hitt aðeins í öðrum. Foreldrar þeirra voru þremmenningar að skyldleika. Aðeins eitt af systkinunum hafði staðfesta blæðingahneigð. Það var karlmaður sem fékk endurteknar liðblæðingar frá barnsaldri og varð að lokum óvinnufær vegna liðskemmda. Ekkert af hinum systkinunum hafði greinileg merki um blæðingahneigð og engar sagnir voru um blæðingahneigð hjá forföðrum eða formæðrum þeirra. Höfundum er ekki kunnugt um að þessi sjúkdómur hafi fundist hjá öðrum Íslendingum.

Inngangur

Ættgengur skortur á storkuþætti VII er sjaldgæfur erfðasjúkdómur. Mörg afbrigði eru til af sjúkdómunum. Stundum fylgir honum rík blæðingahneigð, stundum lítil eða engin. Árið 1975 uppgötvaðist þessi sjúkdómur hjá sjúklingi á Landspítalanum með langa sögu um liðbólgu í stórum liðum sem fram að því höfðu verið taldar stafa af liðagigt. Mælingar á virkni storkuþátta VII hjá öllum systkinum hans, níu að tölu, leiddu í ljós skort hjá þeim öllum en á misháu stigi. Það er athyglisvert að aðeins eitt af systkinunum, vísitilvikið, hafði blæðingaeinkenni þótt þrjú önnur hafi einnig haft skort á háu stigi.

Sjúkratilfelli

Vísitilvik í þessari fjölskyldu er karlmaður fæddur árið 1912, húsasmiður að mennt og atvinnu. Níu til tíu ára að aldri fór hann að fá verki og bólgu í ökklaði og frá um 20 ára aldri einnig í hnjáliði, um 30 ára í olnbogaliði og síðar í axlarliði og úlnliði. Verkirir voru stundum mjög sárir en á milli komu tímabil með litlum einkennum. Röntgenmyndir af þessum liðum sýndu þrengd liðbil, aflaganir, úrátur, beinþettingar,

ENGLISH SUMMARY

Þorsteinsson V, Magnússon S, Hellman-Erlingsson S, Guðmundsdóttir BR, Árnason A

Congenital deficiency of coagulation factor VII in an Icelandic family

Læknablaðið 2004; 90: 385-8

Congenital deficiency of coagulation factor VII is a rare autosomal and usually recessive genetic bleeding disorder which has been discovered in an Icelandic family. The propositus is a male who experienced intermittent painful inflammation of his ankle joints at the age of 9-10 and later also in his knees, elbow, shoulder, and wrist. Smaller joints were spared, serologies for rheumatoid disease were negative. He was treated for rheumatoid arthritis with limited results and became practically invalid due to his arthritis at the age of 40. At the age of 57, a surgical synovectomy of his knee joint was complicated by postoperative bleeding, and signs of chronic haemorrhagic arthritis were noted in the synovia. Subsequently, a marked prolongation of his prothrombin time and a near total deficiency of coagulation factor VII were discovered. All of his nine siblings were deficient in coagulation factor VII, three of them markedly deficient like the proband and six moderately deficient. The pattern of inheritance suggests that one of their parents was heterozygous and the other homozygous or doubly heterozygous of genetic deficiency of coagulation factor VII. The parents were second cousins. Of the siblings, only the propositus had a bleeding tendency or arthritis. No evidence of such symptoms in their parents or grandparents was found. This family is the only Icelandic family with congenital deficiency of coagulation factor VII known to the authors.

Key words: coagulation factor VII, haemorrhagic disease.

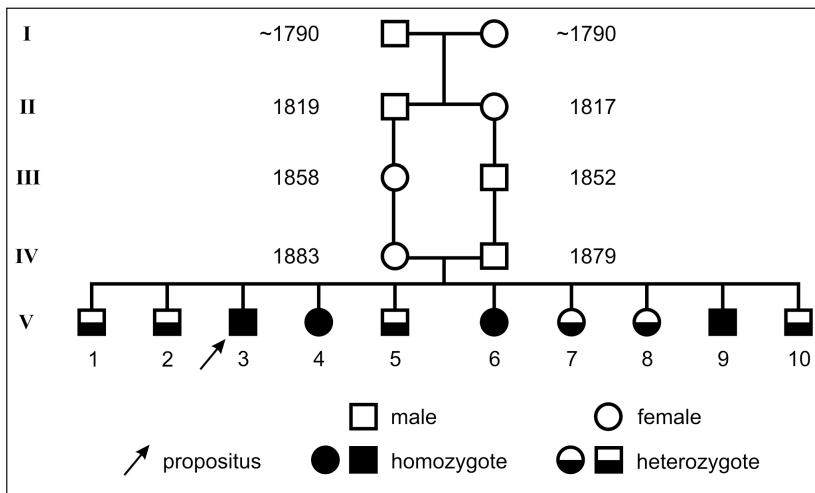
Correspondance: Vígfús Þorsteinsson, vigfus@fsa.is

holu- og totumyndanir. Engin einkenni voru frá smáliðum í höndum, gigtarpróf voru neikvæð og sökk eðlilegt. Hann var talinn hafa liðagigt og reynd var meðferð með margvíslegum gigtarlyfjum auk barkstera og nudds án verulegs árangurs. Sjálfur borðaði hann arfa og drakk arfate og fannst það hjálpa. Hann var oft frá vinnu, stundum rúmfastur og orðinn svo til óvinnufær um fertugt. Hann lá endurtekið á sjúkrahúsum vegna liðasjúkdómsins. 1968 og 1969 var gert liðhimnunám á hnjáliðum og vinstri olnboga. Við aðgerðirnar kom í ljós að liðslíman var þykk og dökk og merki sáust um blæðingar inn í liði. Vefjarannsókn

¹Rannsóknadeild, Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri, ²rannsóknastofu í blóðmeinafræði, Landspítala, ³Blóðbankanum, Reykjavík.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Vígfús Þorsteinsson, rannsóknadeild Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri. vigfus@fsa.is

Lykilord: storkuþáttur VII, blæðingásjúkdómur.



Mynd 1. Ættartré fjölskyldunnar. Ártöl tákna fæðingarár. kynslóð V er systkinahópurinn.

sýndi *synovitis villosa haemorrhagica* (pigmented villonodular synovitis). Eftir aðgerðina 1969 blæddi lengi inn í líðinn og í framhaldi af því kom í ljós mjög lág niðurstaða úr PP-rannsókn og lenging á próþrombíníma, en niðurstaða úr APTT (activated partial thromboplasin time) var eðlileg. Í ljós kom að orsök þessa var nær alger skortur á virkni storkuþáttar VII. Sjúklingurinn átti 9 systkini sem reyndust öll hafa skort á storkuþætti VII. Foreldrar þeirra voru þremmenningar eins og fram kemur á mynd 1. Gervihnélidír voru settir í sjúklinginn árin 1979 og 1981 með góðum árangri. Við þær aðgerðir fékk hann plasmagjafir til þess að bæta upp skortinn á storkuþætti VII og minnka með því líkur á miklum blæðingum við aðgerðirnar. Engin slík meðferð var gefin við fyrri aðgerðir.

Aðferðir

Blóðrannsóknir voru gerðar við rannsóknastofur Landspítalans í blóðmeina- og meinefnafræði. Storkuþáttur VII var mældur með virknimælingu á þann hátt að próþrombíními var mældur í blöndum af sýnum og aðkeyptu skortplasma og borinn saman við niðurstöður í blöndum af mismunandi þynningum af eðlilegu plasma og skortplasma (1). PP-rannsókn var gerð með heimagerðum prófefnum samkvæmt aðferð Owrens (2). Aðrar storku- og efna-mælingar voru gerðar samkvæmt viðteknum aðferðum. Vefja- og blóðflokkarnir voru gerðar á vegum Blóðbankans í Reykjavík með þekktum vefja- og blóðflokkamótefnum og forflokkuðum blóðkornum.

Niðurstöður

Niðurstöður úr blóðrannsóknnum vísitilviks og systkina koma fram í töflu I. Magn af storkuþætti VII hjá þeim var annaðhvort tæplega helmingur af eðlilegu magni eða minna en tífundi hluti þess. Það bendir til þess að systkinin hafi annaðhvort verið arfblandin með annan erfðastofn sinn fyrir storkuþátt VII gall-

aðan en hinn eðlilegan eða arfhrein með báða erfðastofna sína gallaða, jafnvel með sinn hvorn gallann. Samkvæmt því hljóta báðir foreldrar þeirra að hafa haft ættgengan skort á storkuþættinum. Með því að systkinin eru álíka mörg arfhrein og arfblandin er líklegast að annað foreldranna hafi verið arfblandið en hitt arfhreint. Ólíklegra er að öll börnin hefðu erfð gallann ef bæði hefðu verið arfblandin ($p < 0,1$). Hugsanlega er erfðagallinn afleiðing stökkbreytingar hjá sameiginlegum forföður eða -móður fyrir fáum kynslóðum. Skyldleiki foreldranna styður þá tilgátu og einnig það að ekki er vitað til þess að sami erfðagalli hafi fundist hjá öðrum fjölskyldum á sama landsvæði. Engin tengsl fundust milli blóð- og vefjaflokka og skorts á storkuþætti VII í fjölskyldunni.

Umræða

Árið 1951 lýstu Koller og samstarfsmenn (3) og Owren (4) fyrstir manna hlutverki storkuþáttar VII, prókonvertíns, í storknun blóðsins og sama ár greindu Alexander og samstarfsmenn (5) fyrstir manna frá sjúklingi með blæðingahneigð vegna meðfædds skorts á storkuþætti VII. Síðan hefur þekking manna á þessum sjúkdómi aukist hröðum skrefum. Komið hefur í ljós að hann er sjaldgæfur og hefur algengi hans verið áætlað 1:500.000 (6). Sjúkdómurinn erfist yfirleitt víkjandi og óháð kynferði. Megineinkenni hans er blæðingahneigðin en samræmi milli hennar og magns af storkuþætti VII í blóði fólks með ættgengan skort á storkuþætti VII er lítið (7, 8). Ekki er vitað hvað veldur því misræmi en hluti af skýringunni gæti falist í mismunandi litningagöllum. Yfir 130 mismunandi erfðagöllum á storkuþætti VII hefur verið lýst (9) og sífellt bætast fleiri við. Meðal fylgikvilla sem hefur verið lýst hjá sjúklingum með ættgengan skort á storkuþætti VII má nefna skort á fleiri storkuþáttum (10, 11), blóðflögugalla (12), Dubin-Johnson heilkenni (13) og jafnvel blóðtappahneigð (14-16).

Erfðavísirinn fyrir storkuþátt VII hefur verið kortlagður. Hann er á litningi 13q34 og er 12,8 kb að stærð. Storkuþátturinn sjálfur er glykóprótín með sameindarþunga um 50 kDa, framleitt í lifur með hjálp K-vítamíns. Storkuþátturinn hefur verið einangraður og bygging hans ákvörðuð. Hún er að mörgu leyti hliðstæð byggingu sumra annarra efna sem eru háð K-vítamíni í framleiðslu, til dæmis storkuþáttanna IX og X og prótíns C. Í blóðrásinni er storkuþáttur VII næstum allur í óvirku formi og án ensímvirgni. Hann verður ekki virkur við storkumyndun fyrr en hann hefur bæði örvast til ensímvirgni og bundist við vefjaþátt (tissue factor). Vefjaþáttur er prótín sem finnst á yfirborði flestra fruma nema blóðkorna og æðapelsfruma, það er að segja þeirra frumna sem jafnan eru í snertingu við blóðið. Storkuþáttur VII og vefjaþáttur geta þannig aðeins náð saman ef blóðið kemst í snertingu við vefi utan blóðrásarinnar við rof á æð eða ef

vefjaþáttur kemst inn í blóðrásina. Virkir storkupættir, IXa, Xa, VIIa, XIIa (ensímvirgni er táknud með -a) eða þrombín (IIa), örva storkupátt VII til ensímvirgni með því að kljúfa hann. Hann getur þá tekið þátt í storkumyndun ef hann er bundinn við vefjaþátt en annars ekki. Samstæðan af virkum storkupætti VII og vefjaþætti örvar storkupætti IX og X til ensímvirgni. Sú örvin leiðir til myndunar próþrombínasa á yfirborði blóðflaga eða annarra frumna og próþrombínasi breytir síðan próþrombíninu í þrombín. Þrombín er mikilvirkt ensím og lykilefni bæði í storkumyndun og storkuhindrun. Þrombín myndar síðan storku með því að breyta uppleystu fibrínógeni í fast fibrín (17).

Það virðist rökrétt að skortur á storkupætti VII geti valdið blæðingum en að hann geti einnig valdið blóðtappahneigð, eins og áður var vikið að, virðist mótsagnakennt. Það hefur verið skýrt á þann hátt að örliði af vefjaþætti sé stundum í snertingu við blóðið, til dæmis á yfirborði örvaðra stórkirninga (monocytes) eða þar sem æðaþel hefur skemmst. Storkupáttur VII binst þá strax við vefjaþáttinn en örvast þó ekki til ensímvirgni ef virka storkupætti vantar til að örva hann. Ef virkir storkupættir, til dæmis IXa eða XIIa, myndast af einhverjum ástæðum í blóðrásinni bindast þeir strax við storkupátt VII og örva hann, hvort sem hann er bundinn við vefjaþátt eða ekki. Hjá sjúklingum með skort á storkupætti VII er hlutfallslega stærri hluti af storkupættinum bundinn við vefjaþátt samanborið við heilbrigða þar sem stærsti hluti hans er óbundinn í blóðrásinni. Við skort á storkupætti VII eru þannig meiri líkur á því að storkupáttur IXa bindist við storkupátt VII sem er þegar bundinn við vefjaþátt og þannig leiðir þessi ferill fremur til storkumyndunar hjá þeim sem hafa skort á storkupætti VII en hjá hinum sem hafa ekki skort (18).

Á síðari árum hefur áhugi á storkupætti VII farið vaxandi af ýmsum ástæðum. Ljóst er að hann gegnir lykilhlutverki við stöðvun blæðinga en kenningar um að hann gegni einnig stóru hlutverki í tilurð slagæðablóðtappa hafa vakið mikla athygli. Í Northwick Park Heart Study (19-21) og fleiri könnunum (22-26) kom fram jákvæð fylgni milli magns af storkupætti VII í blóði og kransæðastíflu en engin slík tengsl hafa hins vegar fundist í öðrum sambærilegum könnunum (27-31). Hugsanlega tengist þetta misræmi í niðurstöðum því að mismunandi aðferðir við mælingar á virkni storkupáttar VII hafa mismikið næmi fyrir mismunandi gerðum af storkupættinum (32). Það ýtti einnig undir áhugann að tiltekin arfgerð af storkupætti VII, Arg353----Gln, þar sem amínósýran glútamín tekur sæti argíníns í 353. sæti í prótíninu, og jafnvel fleiri arfgerðir af storkupættinum (33) hafa í för með sér minna magn af storkupætti VII í blóði og samkvæmt sumum heimildum minni hættu á kransæðastíflu (34-36). Aðrar kannanir (37, 38) hafa þó ekki staðfest

Tafla I. Niðurstöður úr blóðrannsóknnum systkinanna.

| Kynslóð og einstaklingur | PT Sek. | APTT Sek. | FVII:c % | ALP U/L | GGT U/L | AST U/L | LD U/L |
|--------------------------|------------|--------------|-------------|------------|------------|------------|-----------|
| V 1 | 15 | 42 | 32 | 212 | 21 | 24 | 535 |
| V 2 | 14 | 41 | 32 | 300 | 92 | 23 | 612 |
| V 3 | 72 | 53 | 1 | 387 | 79 | 22 | 369 |
| V 4 | 45 | 43 | 4 | 320 | 92 | 43 | 407 |
| V 5 | 15 | 41 | 38 | 145 | 22 | 27 | 445 |
| V 6 | 34 | 49 | 5 | 253 | 21 | 24 | 303 |
| V 7 | 14 | 42 | 38 | 157 | 17 | 21 | 397 |
| V 8 | 14 | 45 | 35 | 219 | 45 | 39 | 659 |
| V 9 | 38 | 46 | 9 | 244 | 37 | 21 | 413 |
| V 10 | 14 | 44 | 35 | 192 | 48 | 26 | 358 |
| Viðmið konur | 10-14 | 40-55 | >70 | <270 | <40 | <35 | <450 |
| Viðmið karlar | 10-14 | 40-55 | >70 | <270 | <50 | <40 | <450 |

PT = próþrombintími, APTT = „activated partial thromboplastin time“, FVII:c = storkupáttur VII, ALP = alkálískir fosfatasar, GGT = gamma-glutamyltransferasi, AST = aspartatamínótransferasi, LD = laktatdehýdrógenasi.

þessi tengsl þannig að enn er ekki ljóst hvern þátt mismunandi arfgerðir af storkupætti VII eiga í tilurð kransæðastíflu. Ennfremur hafa tengsl storkupáttar VII við þríglyseríð í blóði (39), fituneyslu (40) og fleiri þekkta áhættuþætti fyrir æðakölkun vakið athygli. Þá hefur storkupáttur VII líka komist í sviðsljósið vegna framleiðslu á honum með erfðatekni og vaxandi notkunar við að stöðva blæðingar í ýmsum erfiðum blæðingasjúkdómum, til dæmis dreyrasýki A, þegar sjúklingar mynda mótefni gegn storkupætti VIII sem torveldar mjög hefðbundna meðferð (41).

Þakkir

Fjölskyldunni sem þessi grein fjallar um er þökkud góð samvinna við öflun upplýsinga og sýna. Vísindasjóður Landspítalans fær þakklæti fyrir styrk til rannsóknna á storkupætti VII.

Heimildir

- Dacie JV, Lewis SM. Practical haematology. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1975.
- Owren PA, Aas K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. Scand J Clin Lab Invest 1951; 3: 201-8.
- Koller F, Loeliger A, Duckert F. Experiments on a new Clotting Factor (Factor VII). Acta Haematol 1951; 6: 1-18.
- Owren PA. Proconvertin, the new clotting factor. Scand J Clin Lab Invest 1951; 3: 168.
- Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD. Congenital SPCA deficiency: A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. J Clin Invest 1951; 30: 596-608.
- Peyvandi F, Mannucci PM. Rare Coagulation Disorders. Thromb Haemost 1999; 82: 1207-14.
- Triplet DA, Brandt JT, McGann Batard MA, Schaeffer Dixon JL, Fair DS. Hereditary Factor VII Deficiency: Heterogeneity Defined by Combined Functional and Immunochemical Analysis. Blood 1985; 66: 1284-7.
- Giansily-Blaizot M, Biron-Andreani C, Aguilar-Martinez P, de Moellose P, Briquel M-E, Goudemand J, et al. Inherited factor VII deficiency and surgery: clinical data are the best criteria to predict the risk of bleeding. Br J Haematol 2002; 117: 172-5.
- FVII mutation database at <http://europium.csc.mrc.ac.uk>
- McMillan CW, Roberts HR. Congenital combined deficiency of coagulation factors II, VII, IX and X. Report of a case. N Engl J Med 1966; 274: 1313-5.

11. Girolami A, Sartori MT, Zerbinati P. Frequent association of factor VII defects with other clotting disorders. *Blood Coag Fibrinol* 1992; 3: 829-30.
12. Ly B, Solum NO, Vennerød AM, Dahl O, Hagen I, Ørstavik KH. A Syndrome of Factor VII Deficiency and Abnormal Platelet Release Reaction. *Scand J Haematol* 1978; 21: 206-14.
13. Seligsohn U, Shani M, Ramot B, Adam A, Sheba C. Dubin-Johnson Syndrome in Isarel. II Association with Factor-VII Deficiency. *Q J Med* 1970; 39: 569-84.
14. Godal HC, Madsen K, Nissen-Meyer R. Thrombo-Embolism in Patients with Total Proconvertin (Factor VII) Deficiency. A report on two Cases. *Acta Med Scand* 1962; 171: 325-7.
15. Gershwin ME, Gude JK. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Congenital Factor VII Deficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 141-2.
16. Lefrere J-J, Chauuu M-P, Conrad J, Horellou M-H, Samana M. Congenital factor VII deficiency and cerebrovascular stroke. *Lancet*, 1985; 2: 1006-7.
17. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-32.
18. Østerud B. Factor VII and haemostasis. *Blood Coag Fibrinol* 1990; 1: 175-82.
19. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WRS, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.
20. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-9.
21. Ruddock V, Meade TW. Factor VII activity and ischaemic heart disease: fatal and non-fatal events. *Q J Med* 1994; 87: 403-6.
22. Junker R, Heinrich J, Schulte H, van de Loo J, Assmann G. Coagulation Factor VII and the Risk of Coronary Heart Disease in Healthy Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1539-44.
23. Carvalho de Sousa J, Azevedo J, Soria C, Barros F, Ribeiro C, Parreira F, et al. Factor VII hyperactivity in acute myocardial thrombosis. A relation to the coagulation activation. *Thromb Res* 1988; 51: 165-73.
24. Orlando M, Leri O, Macioce G, Mattia G, Ferri GM. Factor VII in Subjects at Risk for Thromboembolism: Activation or Increased Synthesis? *Haemostasis* 1987; 17: 340-3.
25. Hoffman C, Shah A, Sodums M, Hultin MB. Factor VII activity state in coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 475-81.
26. Suzuki T, Yamauchi K, Matsushita T, Furumichi T, Furui H, Tsuzuki J, et al. Elevation of Factor VII Activity and Mass in Coronary Artery Disease of Varying Severity. *Clin Cardiol* 1991; 14: 731-6.
27. Eriksson-Berg M, Silveira A, Orth-Gomér K, Hamsten A, Schenck-Gustafsson K. Coagulation Factor VII in Middle-aged Women with and without Coronary Heart Disease. *Thromb Haemost* 2001; 85: 787-92.
28. Danielsen R, Önundarson PT, Thors H, Viðarsson B, Morrissey JH. Activated and Total Coagulation Factor VII, and Fibrinogen in Coronary Artery Disease. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32: 87-95.
29. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102-8.
30. Lee AJ, Fowkes FGR, Lowe GDO, Connor JM, Rumley A. Fibrinogen, Factor VII and PAI-1 Genotypes and the Risk of Coronary and Peripheral Atherosclerosis: Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost* 1999; 81: 533-60.
31. Bladbjerg EM, Møller L, Jespersen J. Is Factor VII Protein Concentration (FVII:Ag) a Thrombotic Risk Indicator? *Thromb Haemost* 1998; 79: 1064-5.
32. Morrissey JH. Plasma Factor VIIa: Measurement and Potential Clinical Significance. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl): 66-71.
33. Peyvandi F, Mannucci PM, Bucciarelli P, Zeinali S, Akhavan S, Sacchi E, et al. A novel polymorphism in intron 1a of the human factor VII gene (G73A): study of a healthy Italian population and of 190 young survivors of myocardial infarction. *Br J Haematol* 2000; 108: 247-53.
34. Girelli D, Russo C, Ferraresi P, Olivieri O, Pinotti M, Friso S, et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 774-80.
35. Jacoviello L, Di Castelnuovo A, de Knijff P, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R, et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 79-85.
36. Heywood DM, Ossei-Gerning N, Grant PJ. Association of Factor VII:C Levels with Environmental and Genetic Factors in Patients with Ischaemic Heart Disease and Coronary Atheroma Characterised by Angiography. *Thromb Haemost* 1996; 76: 161-5.
37. Doggen CJM, Manger Cats V, Bertina RM, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. A Genetic Propensity to High Factor VII Is not Associated with the Risk of Myocardial Infarction in Men. *Thromb Haemost* 1998; 80: 281-5.
38. Lievers KJA, Mennen LI, Rattink AP, Zwinderman AH, Jukema JW, Schouten EG, et al. The -323Ins10 Polymorphism for Factor VII Is Not Associated with Coronary Atherosclerosis in Symptomatic Men. *Thromb Res* 2000; 97: 275-80.
39. Saigo M, Abe S, Ogawa M, Biro S, Minagoe S, Maruyama I, et al. Plasma Level of Triglyceride-rich Lipoprotein Remnants Is Closely Associated with the Activation of Coagulation Factor VII in Patients with Myocardial Infarction. *Thromb Res* 2000; 100: 9-17.
40. Larsen LF, Bladbjerg E-M, Jespersen J, Marckmann P. Effects of Dietary Fat Quality and Quantity on Postprandial Activation of Blood Coagulation Factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2904-9.
41. Aledort LM. Recombinant Factor VIIa Is a Pan-hemostatic Agent? *Thromb Haemost* 2000; 83: 637-8.