

ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY
REVIEW PAPER

Jakość życia osób z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu i ich opiekunów

The quality of life of people with rare inborn errors of metabolism and their caregivers

Ewa Witalis¹, Bożena Mikołuc², Halina Car³, Jolanta Sawicka-Powierza⁴, Ewa Starostecka⁵, Maria Giżewska⁶

¹Centrum Medyczo-Rehabilitacyjne Revimed w Gdańsku, Polska

²Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

³Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁴Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁵Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

⁶Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

STRESZCZENIE

Choroba dziecka, a zwłaszcza choroba wrodzona i przewlekła, stanowi wyzwanie dla rodziców i ma wpływ na jakość życia wszystkich członków rodziny. W pracy przedstawiono badania dotyczące postaw wobec diagnozy i terapii w rodzinach dzieci z wrodzonymi wadami metabolizmu. Omówiono także problemy i emocje wpisane w codzienne życie rodziców i pacjentów oraz wskazano priorytety i potrzeby rodziny na poszczególnych etapach rozwoju dziecka. Analiza postaw wobec diagnozy i terapii umożliwia opracowanie metod skutecznych interwencji ułatwiających realizację zaleceń terapeutycznych. Identyfikacja czynników wpływających na jakość życia w rodzinach dzieci z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu może się przyczynić do tworzenia programów na rzecz poprawy jakości życia opiekunów i pacjentów z wrodzonymi chorobami wymagającymi przewlekłej terapii.

SŁOWA KLUCZOWE:

jakość życia, choroby rzadkie, choroby przewlekłe, rodzina.

ABSTRACT

A child's disease, especially inborn and chronic disease, is a challenge for parents and it affects the quality of life of all family members. The paper presents research on attitudes towards the diagnosis and therapy in families of children with inborn errors of metabolism. The paper also describes problems and emotions that parents and patients have in their everyday life, as well as the priorities and needs of the family at particular stages of the child's development. The analysis of attitudes towards the diagnosis and therapy makes it possible to develop methods of effective interventions that facilitate the implementation of therapeutic recommendations. The identification of factors affecting the quality of life in families of children with rare inborn errors of metabolism may contribute towards the development of programs to improve the quality of life of care-givers and patients with inborn diseases requiring chronic therapy.

KEY WORDS:

quality of life, rare diseases, chronic diseases, family.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Ewa Witalis, Centrum Medyczo-Rehabilitacyjne Revimed, Abrahama 1A, 80-307 Gdańsk, e-mail: ewa.witalis@wp.pl

WSTĘP

Choroba dziecka, a zwłaszcza choroba wrodzona i przewlekła, stanowi wyzwanie dla rodziców i opiekunów, wpływając na jakość życia wszystkich członków rodziny. Dlatego postawa rodziców i pacjentów wobec choroby i przewlekłej terapii, szczególnie w rodzinach dzieci z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu (*inborn errors of metabolism* – IEM), stanowi przedmiot interdyscyplinarnych zainteresowań zarówno lekarzy, jak i psychologów oraz humanistów. Celem pracy jest przedstawienie doświadczeń, priorytetów i potrzeb rodziców oraz pacjentów z IEM, a także identyfikacja czynników wpływających na jakość życia chorych i ich rodzin (*health related quality of life* – HRQoL). Badania dotyczące postaw wobec diagnozy i terapii w rodzinach dzieci z chorobami przewlekłymi umożliwiają opracowanie metod skutecznych interwencji ułatwiających realizację zaleceń terapeutycznych i ocenę efektów wieloletniego leczenia.

Choroby rzadkie, zgodnie z definicją przyjętą przez Unię Europejską, to ciężkie, zagrażające życiu lub powodujące przewlekłą niepełnosprawność schorzenia, które dotyczą nie więcej niż 5 osób na 10 tys. mieszkańców [1]. Obecnie znanych jest ok. 8 tys. rzadkich chorób, które według Komisji Europejskiej dotyczą 6–8% populacji [2]. Szacuje się, że w Polsce ok. 2,3 mln do 3 mln osób dotkniętych jest chorobami rzadkimi [3], z których ponad 80% ma podłoże genetyczne, a 50% nowych rozpoznań dotyczy dzieci [4]. Choroby rzadkie nie stanowią odrębnego katalogu w obowiązującym aktualnie systemie klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych, co powoduje, że ocena HRQoL pacjentów jest utrudniona. Badania dotyczące jakości życia (*quality of life* – QoL) są cennym źródłem informacji medycznych i stanowią ważne uzupełnienie danych pochodzących z obserwacji klinicznych oraz badań diagnostycznych i laboratoryjnych. Jakość życia związana ze zdrowiem jest definiowana jako wielowymiarowa koncepcja opisująca subiektywne postrzeganie przez pacjenta wpływu choroby i jej leczenia na jego codzienne życie fizyczne, psychiczne i funkcjonowanie społeczne oraz dobre samopoczucie [5].

Do grupy chorób rzadkich należą także wrodzone wady metabolizmu. Wśród nich wyróżnia się ok. 1 tys. rzadkich chorób, których skumulowana częstość występowania wynosi 1 na 800 urodzeń [6]. Szacuje się, że w Polsce rocznie rodzi się blisko 400 dzieci z wrodzonymi wadami metabolizmu [7]. Wady te stanowią genetycznie i fenotypowo niejednorodną grupę zaburzeń spowodowanych błędem w szlaku przemian biochemicznych, co prowadzi do nieprawidłowego metabolizmu i/lub akumulacji toksycznych produktów pośrednich [8]. Pierwsze objawy choroby stwierdzane są na ogół w okresie dzieciństwa, niekiedy jednak rozpoznanie i terapia są znacznie opóźnione z uwagi na różnorodny i często niespecyficzny obraz kliniczny. Należy podkreślić, że

część chorób nierozpoznanych w okresie noworodkowo-niemowlęcym jest stanem zagrożenia życia i kończy się zgonem.

W ostatnich dziesięcioleciach dokonano znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu IEM. Uzyskano także poprawę w przeżywalności chorych, dlatego IEM definiowane są jako rzadkie wrodzone choroby przewlekłe [9]. W tej grupie chorób pacjenci w stabilnym stanie klinicznym są zobowiązani do codziennego, starannego przestrzegania specjalistycznych zaleceń oraz wymagają szybkiej interwencji terapeutycznej w przypadku dekomensacji metabolicznej. Osoby chorujące na rzadkie wrodzone choroby przewlekłe już od okresu niemowlęcego potrzebują szczególnej troski i zaangażowania całej rodziny oraz intensywnego nadzoru specjalistycznego trwającego przez całe życie chorego. Taka sytuacja powoduje, że w terapii osób z IEM aspekty psychologiczne i społeczne stawiane są na równi z medycznymi.

W piśmiennictwie szczególnie często podkreśla się znaczenie czynników mających wpływ na postrzeganie choroby i przestrzeganie terapii w rodzinach osób chorych na choroby przewlekłe. Zachowania i postawy rodziców wobec choroby w istotny sposób wpływają na proces leczenia oraz postawę ich dzieci wobec terapii. Mało jest jednak badań przedstawiających problemy i emocje wpisane w codzienne życie rodziców i dzieci z IEM oraz prac identyfikujących priorytety i potrzeby rodziny na poszczególnych etapach rozwoju dziecka. Poznanie samooceny QoL rodziców i pacjentów z IEM oraz identyfikacja czynników mających wpływ na jej poprawę przyczynia się do podejmowania działań ułatwiających skuteczną realizację obowiązujących standardów terapeutycznych.

JAKOŚĆ ŻYCIA RODZICÓW DZIECI PRZEWLEKLE CHORYCH

Dane literaturowe i obserwacje kliniczne potwierdzają, że dla opiekunów chorych dzieci priorytetem jest rozpoznanie choroby i możliwość skutecznego postępowania terapeutycznego. Rodzice dzieci z IEM wskazują na znaczenie precyzyjnej diagnozy, która znacznie ogranicza stres związany z „nieznaniem” [10]. Rozpoznanie choroby, a szczególnie wczesna diagnoza, zmniejsza poczucie niepewności i niepokoju, oraz jest podstawowym czynnikiem warunkującym dalszą właściwą opiekę nad pacjentem i jego rodziną [11–13]. Jak wynika z badań rodziców dzieci, u których wczesną diagnozę i skuteczną terapię wprowadzono już w okresie noworodkowym, rozpoznanie IEM nadal pozostaje silnym i długotrwałym czynnikiem traumatyzującym [14–16]. Badania potwierdzają, że emocjonalne reakcje rodziców na diagnozę mają tendencję do tego, by pozostawać stałymi w czasie [14–17]. Należy podkreślić, że brak akceptacji choroby dziecka przez opiekunów często utrzymuje się przez wiele lat od postawienia diagnozy i może nasilać się u rodziców nastoletnich pacjentów nawet w przypadku skutecznej

terapii, np. dietetycznej, oraz braku objawów klinicznych [16, 17]. Badania przeprowadzone na dużej grupie rodziców dzieci chorych na fenyloketonurię (*phenylketonuria* – PKU) wykazały, że akceptacja choroby ma zasadniczy wpływ na integrację społeczną i postrzeganie możliwości edukacyjnych dzieci oraz ich przyszłej sytuacji zawodowej [17]. Wśród czynników zdefiniowanych jako źródła przeżyć traumatycznych wymienia się konieczność podporządkowania życia regułom narzuconym przez chorobę. Badania rodziców wskazują na tendencję do nadopiekuńczości i na zachowania, które powstrzymują dziecko przed rozwinięciem poczucia niezależności oraz pozyskaniem umiejętności realizacji zaleceń dietetycznych poza domem [18–21]. Nabiera to znaczenia w okresie dojrzewania, szczególnie gdy dopiero wtedy następuje początek nauki niezależności i samodzielności. Jeżeli ten proces rozpoczyna się zbyt późno, obciążony jest znacznym ryzykiem niepowodzeń.

W rodzinach dzieci przewlekle chorych, m.in. na choroby metaboliczne, cukrzycę, zespół Downa, dystrofię mięśniową Duchenne’a, wykazano, że zarówno sami pacjenci, jak i rodzeństwo są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia dodatkowych problemów zdrowotnych i wychowawczych. Stwierdzono u nich gorsze wyniki w skalach dla czynności codziennych, funkcjonowania społecznego, snu, pozytywnych i negatywnych emocji. Szczególnie niską HRQoL na niemal wszystkich skalach odnotowano u rodziców dzieci z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi, kwasicami organicznymi, cytopatiami mitochondrialnymi [22]. Potwierdzono, że w rodzinach tych dzieci główne czynniki wpływające na jakość życia to postępujący charakter i ograniczona przewidywalność przebiegu choroby oraz niepomyślne rokowanie co do długości życia. Natomiast w rodzinach dzieci chorych na PKU lub galaktozemię wykazano znacznie lepszą HRQoL niż u rodziców dzieci z innymi wadami metabolicznymi [23]. Nawet w przypadku braku objawów IEM u dzieci konieczność stałej kontroli diety negatywnie wpływała jednak na zdrowie psychiczne opiekunów [24]. Stwierdzono także niższą QoL u rodziców dzieci z IEM, które wymagają restrykcyjnej diety, w porównaniu z rodzicami dzieci z anemią sierpowatą lub zespołem Downa [22, 23, 25, 26].

Należy podkreślić, że badania rodziców dzieci z IEM jednoznacznie potwierdzają niższe średnie wyniki HRQoL w skalach ogólnego stanu zdrowia oraz vitalności [22, 26–28].

JAKOŚĆ ŻYCIA W RODZINACH DZIECI PRZEWLEKLE CHORYCH

Niższy poziom jakości życia w porównaniu z normą wykazano zarówno u rodziców, jak i u dzieci z IEM [29]. W wielu pracach potwierdzono również ścisły związek między HRQoL rodziców i dzieci. Stwierdzono, że rodzice doświadczają obniżenia własnej HRQoL w sytuacji pogorszenia HRQoL dziecka [30]. Należy podkreślić, że

rodzice częściej zgłaszają obniżenie HRQoL dzieci w porównaniu z pacjentami dokonującymi samodzielnej oceny HRQoL. Fakt, że HRQoL dzieci z przewlekłymi chorobami jest niżej oceniana przez rodziców niż przez same dzieci, jest dobrze znany w literaturze [26, 31].

Jednocześnie wielokrotnie podkreśla się, że emocje rodziców związane z chorobą dziecka często trwale kształtują postawy dzieci wobec diagnozy i terapii. Badania przeprowadzone na dużej grupie opiekunów i chorych na PKU wykazały, że brak akceptacji diagnozy obserwowany u rodziców wpływał na brak akceptacji choroby przez dzieci. Wykazano także, że brak akceptacji choroby w rodzinie negatywnie wpływa na postrzeganie pacjentów na tle grupy rówieśniczej oraz na otwarte relacje interpersonalne. Potwierdzono jednocześnie, że pacjenci, którzy nie akceptują choroby, nie chcą również, aby inni o niej wiedzieli, i czują się inni/gorsi od zdrowych rówieśników [17].

Związek akceptacji choroby z codziennym samopoczuciem wykazano również u nastolatków z cukrzycą i mukowiscydozą [32]. Z badań wynika, że ograniczenia doświadczane w rodzinie w istotny sposób zaburzają sferę poznawczą oraz motywacyjną pacjentów [33, 34]. Rodzinne problemy i negatywne emocje związane z leczeniem powodowały brak zintegrowania terapii z codziennym życiem [35]. Zwraca uwagę fakt, że u dzieci chorych na PKU, w których rodzinach terapia dietetyczna postrzegana była jako wyzwanie, występowały wyższe poziomy fenyloalaniny w surowicy [35]. Gorszą kontrolę poziomu glukozy oraz depresję i obniżenie QoL dzieci z cukrzycą obserwowano w przypadku występowania u matek zaburzeń emocjonalnych, takich jak stany depresyjne czy lękowe [36, 37].

W IEM, w których niezbędna jest rodzicielska kontrola terapii, obserwowano narastanie poczucia bezradności oraz ograniczanie samodzielności dzieci [18]. Zwracano również uwagę na nadopiekuńczość rodziców oraz na zachowania, które opóźniają autonomię dorastających pacjentów [18, 38, 39]. Wśród nastoletnich pacjentów z cukrzycą oraz dorastających pacjentów z IEM ujawniono podwyższone wyniki izolacji społecznej, depresyjnego nastroju oraz lęku [40–42]. Badania wykazały, że obserwowane w rodzinach nieprawidłowe postawy wobec terapii mogą stanowić jedną z przyczyn rezygnacji z leczenia przez dorastających i dorosłych pacjentów [43].

PODSUMOWANIE

Wrodzone wady metabolizmu niosą szczególne wyzwania z uwagi na wciąż niską częstość rozpoznawania zaburzeń oraz konieczną systematyczną, wielospecjalistyczną opiekę, często przez całe życie chorego. Na obecnym etapie wiedzy nie budzi żadnych zastrzeżeń stwierdzenie, że dla osiągnięcia optymalnej terapii ważne jest wczesne rozpoznanie i leczenie wprowadzone przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w organizmie.

W grupie IEM wzorem medycyny predykcyjnej pozostaje PKU. Od ponad 50 lat w Polsce dzięki wykrywaniu u noworodków zaburzeń metabolizmu fenylalaniny ciężkie upośledzenie umysłowe będące skutkiem braku leczenia stało się przeszłością [44, 45]. Terapia prowadzona od okresu noworodkowego umożliwia pacjentom chorym na PKU prawidłowy rozwój intelektualny i społeczny, trzeba jednak zawsze pamiętać o pacjentach z ciężkimi deficytami intelektualnymi urodzonymi przed wprowadzeniem badań przesiewowych.

Aktualnie większość badań sugeruje, że HRQoL pacjentów z PKU jest porównywalna z populacją ogólną, a rodzice, pomimo odczuwania emocjonalnych i społecznych skutków choroby dziecka, postrzegają własną HRQoL pozytywnie [23, 39, 46–50]. Należy podkreślić, że obecnie w Polsce wykonuje się obowiązkowe powszechne badania przesiewowe noworodków w kierunku 23 chorób rzadkich, a Program Badań Przesiewowych Noworodków na lata 2015–2018 przewiduje wykrywanie kolejnych wrodzonych wad metabolizmu [7, 51]. Wczesna diagnostyka i terapia odgrywają zasadniczą rolę w kondycji zdrowotnej pacjenta i jego rodziny. Analiza doświadczeń i potrzeb osób chorych na IEM ułatwia przewidywanie efektów leczenia, a także podejmowanie interwencji mających wpływ na poprawę HRQoL pacjentów i rodziców dzieci z wrodzonymi chorobami wymagającymi przewlekłej terapii.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Rodwell C, Aymé S (red.). 2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe – Poland. EUCERD. Dostęp: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesPL.pdf>.
- European Commission. Rare disease – Policy. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm.
- Zespół ds. Chorób Rzadkich. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – mapa drogowa. 2012. Dostęp: http://www.rzadkiechoroby.pl/materialy/Narodowy_Plan-RD.pdf (19.11.2015).
- What is a rare disease? Eurordis – Rare Diseases Europe. Dostęp: http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf.
- European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf (22.04.2017).
- Pampols T. Inherited metabolic rare disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 397–431.
- Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015–2018. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/programy-zdrowotne/> (19.03.2017).
- Mak CM, Lee HC, Chan AY i wsp. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50: 142–162.
- Cederbaum S, Lemons C, Batshaw ML. Alternative pathway or diversion therapy for urea cycle disorders now and in the future. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 219–220.
- de Ru MH, Bouwman MG, Wijburg FA i wsp. Experiences of parents and patients with the timing of Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) diagnoses and its relevance to the ethical debate on newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 501–507.
- Khangura SD, Tingley K, Chakraborty P i wsp. Child and family experiences with inborn errors of metabolism: a qualitative interview study with representatives of patient groups. *J Inher Metab Dis* 2016; 39: 139–147.
- Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI i wsp. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med* 2010; 12: 228–235.
- Groft SC, de la Paz MP. Rare diseases – avoiding misperceptions and establishing realities: the need for reliable epidemiological data. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 3–14.
- Pianta RC, Marvin RS, Britner PA i wsp. Mothers' resolution of their children's diagnosis: Organized patterns of caregiving representations. *Infant Ment Health J* 1996; 17: 239–256.
- Lord B, Wastell C, Ungerer J. Parent reactions to childhood Phenylketonuria. *Fam Syst Health* 2005; 23: 204–219.
- Lord B, Ungerer J, Wastell C. Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 855–866.
- Witalis E, Mikoluc B, Motkowski R i wsp. Phenylketonuria patients' and their parents' acceptance of the disease: multi-centre study. *Qual Life Res* 2016; 25: 2967–2975.
- Witalis E, Mikoluc B, Motkowski R i wsp. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet – multi-centre study. *Nutr Metab* 2017; 14: 57.
- van Spronsen FJ, Bélanger-Quintana A. Outcomes of phenylketonuria with relevance to followup. *JIMD Re* 2011; 1: 49–55.
- Feillet F, MacDonald A, Hartung Perron D i wsp. Outcomes beyond phenylalanine: an international perspective. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 79–85.
- Levy HL, Waisbren SE. PKU in adolescents: rationale and psychosocial factors in diet continuation. *Acta Paediatr* 1994; 407: 92–97.
- Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A i wsp. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life-results from the care project. *Pediatrics* 2008; 122: 1030–1038.
- ten Hoedt AE, Maurice-Stam H, Boelen CC i wsp. Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 391–398.
- Yamaguchi K, Wakimizu R, Kubota M. Difficulties in Daily Life and Associated Factors, and QoL of Children with Inherited Metabolic Disease and Their Parents in Japan: A Literature Review. *JIMD Rep* 2017; 33: 1–10.
- Di Ciommo V, Forcella E, Cotugno G. Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *J Dev Behav Pediatr* 2012; 33: 229–235.
- Hatzmann J, Valstar MJ, Bosch AM i wsp. Predicting health-related quality of life of parents of children with inherited metabolic diseases. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1205–1210.
- Shaji Thomas D, Mohd Wali Shakman L, Saraswathy K i wsp. Parenting a child with metabolic diseases: Impact on health related quality of life of parents. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11: 25–29.
- Packman W, Henderson SL, Mehta I i wsp. Psychosocial issues in families affected by maple syrup urine disease. *J Genet Couns* 2007; 16: 799–809.
- Fabre A, Baumstarck K, Cano A i wsp. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 158.

30. Eiser C, Varni JW. Health-related quality of life and symptom reporting: similarities and differences between children and their parents. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 1299-1304.
31. Upton P, Lawford J, Eiser C. Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments: a review of the literature. *Qual Life Res* 2008; 17: 895-913.
32. Casier A, Goubert L, Gebhardt WA i wsp. Acceptance, wellbeing and goals in adolescents with chronic illness: a daily process analysis. *Psychology Health* 2013; 28: 1337-1351.
33. Roberts RM, Muller T, Sweeney A i wsp. Relationships Between Childhood Experiences and Adulthood Outcomes in Women with PKU: A Qualitative Analysis. *JIMD Rep* 2017; 32: 41-49.
34. Kestilä L, Koskinen S, Martelin T i wsp. Determinants of health in early adulthood: what is the role of parental education, childhood adversities and own education? *Eur J Public Health* 2005; 16: 305-314.
35. Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K i wsp. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 627-637.
36. Jaser SS, Whittemore R, Ambrosino JM i wsp. Mediators of depressive symptoms in children with type 1 diabetes and their mothers. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 509-519.
37. Jaser SS, Whittemore R, Ambrosino JM i wsp. Coping and Psychosocial Adjustment in Mothers of Young Children With Type 1. *Diabetes Child Health Care* 2009; 38: 91-106.
38. Lee P. Growing older: The adult metabolic clinic. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 252-260.
39. Simon E, Schwarz M, Roos J i wsp. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 25.
40. Weglage J, Funders B, Wilken B i wsp. Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 522-525.
41. Weglage J, Funders B, Ullrich K i wsp. Psychosocial aspects in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 101-104.
42. Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M i wsp. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 487-496.
43. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 59-63.
44. Cabalska B, Duczyńska N. Fenylketonuria, Doniesienie I. Wczesne badania diagnostyczne. *Pediatr Pol* 1967; 42: 1181-1192.
45. Cabalska B, Duczyńska N, Borzymowska J i wsp. Termination of dietary treatment in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1977; 126: 253-262.
46. Bosch AM, Tybout W, Van Spronsen FJ i wsp. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 29-34.
47. Douglas TD, Ramakrishnan U, Kable JA i wsp. Longitudinal quality of life analysis in a phenylketonuria cohort provided sapropterin dihydrochloride. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 218.
48. Landolt MA, Nuoffer JM, Steinmann B i wsp. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *J Pediatr* 2002; 140: 516-521.
49. Thimm E, Schmidt LE, Heldt K i wsp. Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 767-772.
50. Fidika A, Salewski C, Goldbeck L. Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 54.
51. Choroby rzadkie w Polsce: stan obecny i perspektywy. Uczelnia Łazarskiego, 2016. <http://www.lazarski.pl/pl/pobierz/> (dostęp: 19.03.2017).