

## 비타민 B<sub>12</sub> 결핍으로 인한 미각 장애

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

강병준 · 신승헌 · 예미경

### Taste Disorder Caused by Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency

Byung-Jun Kang, MD, Seung-Heon Shin, MD, and Mi-Kyung Ye, MD

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

#### — ABSTRACT —

**Background and Objectives:** The etiologies of taste disorder are multiple. It is rarely considered vitamin deficiency can impact taste function. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency can be caused by total gastrectomy or malnutrition. The aim of this study was to investigate the characteristics of patients with taste disorders caused by vitamin B<sub>12</sub> deficiency. **Materials and Methods:** We treated fourteen patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency induced taste disorders. The symptoms of patients were decreased taste sensitivity, tongue pain, and abnormal tongue sensation. The patients' tongues were red, smooth, and no papillae. The laboratory test showed that decreased serum concentration of vitamin B<sub>12</sub>. Taste function test showed increased taste thresholds. Ten patients had total gastrectomy history and four patients were poor nutritional status. All patients were treated by administration of vitamin B<sub>12</sub> intramuscularly. **Results:** The patients' symptoms were improved after treatment. The appearance of the tongue and the results of taste testing were also improved. **Conclusions:** The patients with taste disorder and tongue pain should be asked about operation history including gastrectomy, and vitamin B<sub>12</sub> deficiency induced taste disorder should be considered in the differential diagnosis. (J Clinical Otolaryngol 2020;31:45-50)

**KEY WORDS:** Vitamin B<sub>12</sub> deficiency · Taste disorders · Glossitis · Megaloblastic anemia · Gastrectomy.

## 서 론

미각 장애를 일으키는 원인은 다양하며, 풍미장애(flavor disorder), 약물, 아연부족, 수술이나 외상으로 인한 신경손상, 구강질환, 정신적 요인, 위식도역류증, 중추성요인, 내분비질환, 빈혈 등 국소적 및 전신적 요인들이 단독 혹은 복합적으로 관여하여 발생한다고 알려져 있다.<sup>1)</sup>

려져 있다.<sup>1)</sup>

비타민 B<sub>12</sub>는 자연에서 미생물에 의해 합성되며, 인체내 합성이 안되기 때문에 동물성 단백질의 섭취로만 공급 받을 수 있는 수용성 비타민이다.<sup>2,3)</sup> 비타민 B<sub>12</sub>는 DNA 합성에 관여하기 때문에 부족할 경우 세포핵의 분열과 성숙을 저해하게 되며, 특히 혈액, 점막, 신경 등 세포분열 주기가 빠른 조직이 영향을 많이 받는다. 이로 인해 거대적아구성빈혈(megaloblastic anemia), 소화기 장애, 설염, 운동실조, 말초신경병증 등이 발생할 수 있다. 거대적아구성빈혈 환자의 30~50%에서 미각 장애, 혀의 통증, 이상미각증 등 혀의 증상을 동반한다고 보고되어 있다.<sup>4,5)</sup>

논문접수일: 2020년 3월 12일  
논문수정일: 2020년 4월 14일  
심사완료일: 2020년 5월 12일  
교신저자: 예미경, 42472 대구광역시 남구 두류공원로 17길 33  
대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실  
전화: (053) 650-4525 · 전송: (053) 650-4533  
E-mail: miky@cu.ac.kr

위암 절제술 후나 심한 영양부족 상태에서 비타민

B<sub>12</sub> 결핍이 초래되며, 미각 장애는 위절제술 직후 보다는 수년이 경과한 후에 발생하기 때문에 이비인후과를 내원한 미각장애 환자의 원인으로 비타민 B<sub>12</sub>부족을 의심하지 못함으로써 적절한 치료를 받지 못하는 경우가 있다.

저자들은 비타민 B<sub>12</sub>결핍으로 인해 미각장애가 생긴 환자들을 치료한 경험을 분석하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 대상 및 방법

2009년 1월에서 2019년 7월까지 미각 장애를 주소로 본원 후각미각 클리닉을 내원한 환자 중 병력 청취, 이학적 검사, 미각 검사, 혈액검사를 통하여 다른 원인으로 인한 미각 장애를 배제할 수 있고 비타민 B<sub>12</sub>부족이 미각장애의 원인으로 확진된 환자의 진료 기록을 후향적으로 조사하였다.

과거 및 현재 앓고 있는 질환, 미각과 연관된 개인의 습성과 복용중인 약물, 음주 및 흡연 정도, 커피 섭취 정도, 음식 선호도, 코, 귀, 구강, 위장관, 침 분비 등 미각에 영향을 미치는 질환에 대한 미각설문지를 작성하게 하였다. 주관적 미각 장애의 정도를 불편감 없음을 0점, 아주 불편을 4점으로 총 5단계로 표시하게 하였다. 이비인후과영역의 세밀한 진찰을 시행하였고, 혈액검사로 혈액 중 아연, 구리, 비타민 B<sub>12</sub>, 혈당을 측정하였으며, 구강건조증이 심한 경우에 Sjögren 증후군을 감별하기 위해 항 SSA항체와 항 SSB항체 검사를 추가하였다. 모든 환자에서 부비동 단순촬영, 후각검사[Korean Version of Sniffin Stick test(KVSS)]를 시행하였다.

### 미각 검사

모든 대상에서 전구강 미각 검사(whole mouth gustatory test)와 전기 미각 검사(electrogustometry)를 시행하였다. 검사 한 시간 전부터 물을 제외한 음료 및 식사, 흡연을 금하도록 하였다. 전구강미각 검사는 단맛(sucrose; 분자량 342.3), 짠맛(NaCl; 분자량 58.44), 신맛(citric acid; 분자량 210.14), 그리고 쓴맛(quinine HCl; 분자량 396.91)을 내는 용액을 준비하여, 각각의 용액에 대해 모두 13단계의 희석 용액을 만들었으며 각

단계별 희석 배수는 2배로 하였다. 13번 용액이 가장 강한 농도의 용액이며, 1번 용액이 가장 낮은 농도의 용액으로 차례대로 번호를 정하였다. 먼저 가장 낮은 농도 용액 5 mL를 5 cc 일회용 주사기에 넣어 피검자 혀의 표면에 1 mL씩 고르게 뿌린 다음 입안에 잠깐 머금다가 삼키게 한 후 피검자에게 용액의 맛을 물어보았다. 시험용액이 증류수와 다르게 어떤 맛 느낌이 있는 최저 농도의 용액의 번호를 감지역치(detection threshold)로 하였고, 무슨 맛인지 알아내는 최저 농도의 용액의 번호를 인지역치(recognition threshold)로 하였다. 한가지 미각에서 다른 미각으로 넘어갈 때 증류수로 입을 헹구게 하였으나, 같은 미각에서 농도를 높이는 경우에는 짠맛 검사를 제외하고는 입을 헹구지 않았다.

전기 미각 측정기(Electrogustometer, Model TR-06, Nagashima medical Instrument Co., Japan)를 사용하여 혀 전방부의 고삭신경(chorda tympani nerve) 영역과 혀 후방부의 설인두신경영역(glossopharyngeal nerve)의 양측 대칭되는 네 부위에서 전기 미각 역치를 측정하였다.

### 치료 및 경과 판정

혈액검사상 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍이 있는 환자들에서 Co-enzyme B<sub>12</sub>(Actinamide<sup>®</sup>, Shinpoong pharm.co., Ansan, Korea) 1,000 µg을 근육주사하였다. 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도의 감소 정도, 미각장애 및 신경학적 증상의 경중에 따라 월 1~4회 조절하여 근육주사하였다. 치료 시작 3개월째 증상 호전 정도 및 혀 모양의 변화를 관찰하였고, 경제적 사정 등으로 추적 검사를 시행하지 못했던 환자를 제외한 7예에서는 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도, 전구강 및 전기 미각 검사를 시행하여 치료 전과 비교하였다.

## 결 과

비타민 B<sub>12</sub> 부족으로 인한 미각 장애 환자는 총 14명이었으며, 남성이 10명, 여성이 4명으로 남성이 더 많았다. 연령은 41세에서 76세(평균 64±12세)이었다. 환자들의 증상은 혀의 통증이 가장 많았으며, 미각 장애, 혀의 이상 감각 등을 호소하였다. 호소하는 미각장애는 이상미각이 가장 많았으며(7/14), 저미각증, 무미각증

순이었다(Fig. 1). 증상 발생에서 내원까지의 기간은 1개월에서 3년으로 평균 7.9개월이었다. 원인은 위암으로 인한 위전절제술을 시행 받았던 환자가 가장 많았으며(10명), 정신과적 질환으로 인한 영양실조, 위축성 위염이 각각 2명이었다(Table 1). 위전절제술 후 증상 발현까지의 기간은 5~14년으로 다양하였으며, 평균 9.2년, 중간값 9년이었다. 환자의 혀의 상태는 유두가 없어 매끈하고 붉은 빛을 띄는 양상을 나타내었고(Fig. 2A), 2예에서는 혀의 표면이 갈라져 있었다.

### 미각검사

시행한 전구강미각검사에서 네가지 기본 맛에 대해 정상 역치였던 경우가 1예, 한가지 기본맛에 대해 역치

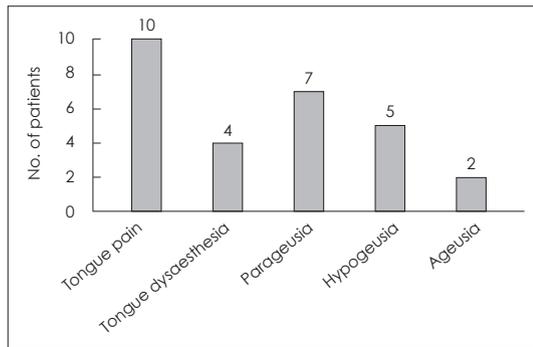


Fig. 1. Symptoms of patients with taste disorder caused by vitamin B<sub>12</sub> deficiency.

가 증가한 경우가 6예, 두가지 기본맛의 역치증가가 2예, 세가지가 3예, 네가지가 2예이었다.

전기미각검사에서는 정상 역치가 1예, 혀의 전방부역치 증가가 3예, 후방부 역치 증가가 4예, 혀 전체의 역치 증가가 6예이었다. 전구강 및 전기 미각검사에서 무미각증으로 진단될 정도로 역치가 상승한 경우는 없었다.

### 혈액검사

혈액검사에서 비타민 B<sub>12</sub> 수치는 정상보다 낮게 측정되었고(Table 1), 말초혈액 도말검사를 시행한 6예 중 4예에서는 평균적혈구용적이 120 fl 이상이며 적혈구대소부동증, 기형적혈구증, 과분엽호중구를 나타내는 거대적아구성 빈혈소견을 보였고, 나머지 2예에서는 소적혈구성저색소성 빈혈(microcytic hypochromic anemia) 소견을 나타내었다.

### 치료결과

치료 시작 3개월 후, 모든 환자에서 미각 장애 및 혀의 불편감 등 주관적 증상의 호전을 나타내었다. 미각 장애로 인한 주관적 불편감의 정도는 치료 전 평균 3.2점에서 치료 후 1.5점으로 감소하였고, 비타민 B<sub>12</sub> 주사로 인한 부작용은 관찰되지 않았다. 유두가 없이 매끈하고 붉게 보이던 혀 표면의 모양도 치료 후 점차 유두가 관찰되었다(Fig. 2B). 대상환자 중 7예에서는 비타민

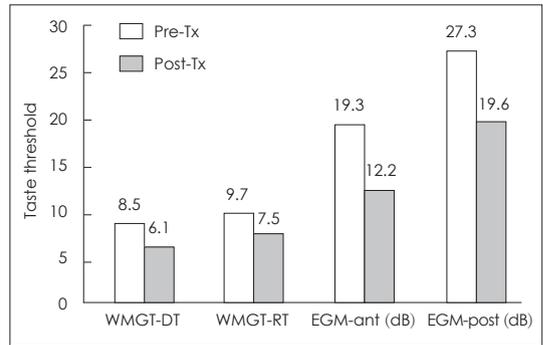
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Patient no.	Sex	Age	Tongue sensation	Taste symptom	Symptom duration	Etiology	B <sub>12</sub> (pg/mL)
1	M	41	Dysaesthesia	Parageusia	1M	Total gastrectomy	30
2	M	65	Dysaesthesia	Parageusia	3M	Malnutrition	50
3	M	72	Pain	Hypogeusia	6M	Total gastrectomy	92
4	M	76	Pain	Hypogeusia	4M	Total gastrectomy	100
5	F	72	Pain	Hypogeusia	5M	Total gastrectomy	100
6	M	56	Pain	Ageusia	1M	Total gastrectomy	30
7	F	63	Pain	Parageusia	36M	Atrophic gastritis	113
8	F	42	Pain	Hypogeusia	24M	Atrophic gastritis	106
9	M	53	Dysaesthesia	Parageusia	3M	Total gastrectomy	114
10	M	64	Dysaesthesia	Hypogeusia	6M	Total gastrectomy	108
11	M	68	Pain	Parageusia	5M	Total gastrectomy	96
12	M	71	Pain	Parageusia	6M	Total gastrectomy	69
13	M	73	Pain	Agusia	3M	Total gastrectomy	56
14	F	74	Pain	Parageusia	7M	Malnutrition	79

B<sub>12</sub> 혈중 농도, 전구강 및 전기 미각 검사를 시행하여 치료 전과 비교하였다. 7예 모두에서 비타민 B<sub>12</sub> 농도는 정상 수치(197~771 pg/mL)를 보였으며, 전구강미각검사 및 전기미각검사의 역치가 호전된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

### 고 찰

비타민 B<sub>12</sub>는 비타민 중에서 유일하게 무기질인 코발트를 분자 구조에 포함하고 있어 cobalamin이라고도 한다. DNA 합성과 복구, 유전자의 발현과 전사에 관여하는 영양소로서, 부족하면 세포핵의 성숙과 분열에 장애를 초래한다.<sup>4,6,7</sup> 또한 비타민 B<sub>12</sub>의 부족이 호모시스테인의 농도를 올려 뉴런에 직접적인 독성효과를 입힐 수 있고,<sup>8,9</sup> 세로토닌, 아드레날린, 노르아드레날린 등과 같은 신경전달물질의 생성에도 영향을 미쳐 우울증, 인지장애, 치매 등 여러 정신신경학적 증상을 나타낼 수 있다.<sup>6,7</sup> 거대적아구성 빈혈 환자에 동반되는 구강 점막의 병변



**Fig. 3.** Comparison of results of taste testing before and 3 months after vitamin B<sub>12</sub> treatment. The mean value of detection (WMGT-DT) and recognition thresholds (WMGT-RT) on whole-mouth gustatory test were decreased after intramuscular injection of vitamin B<sub>12</sub>. The mean value of electrogustometric thresholds also showed improved taste function after treatment at both the corda tympani (EGM-ant) and glossopharyngeal nerve areas (EGM-post). WMGT-DT: whole-mouth gustatory test-detection threshold, WMGT-RT: whole-mouth gustatory test-recognition threshold, EGM-ant: electrogustometry-anterior tongue (Chorda tympani area), EGM-post: electrogustometry-posterior tongue (glossopharyngeal nerve area).



**Fig. 2.** Photographs of patient's tongue. A: The tongue appeared red and smooth. The papillae were not visible on the lingual dorsum. B: After treatment with vitamin B<sub>12</sub> the tongue appears normal.

은 Hunter씨 설염(Hunter's glossitis)으로 알려져 있다. 거대적아구성 빈혈 환자의 30~50%에서 혀의 불편감, 미각 장애, 이상미각증 등의 혀 증상을 호소하며, 혀의 표면이 붉고 매끈한 것이 특징적이다.<sup>5)</sup> 본 연구 대상에서도 대부분의 환자가 유두가 없이 매끈한 혀표면을 나타내었으며, 2명에서는 혀표면이 갈라져 있는 소견을 나타내었다. 그러나 이러한 혀의 모양은 거대적아구성 빈혈 환자만의 특징은 아니며, 철결핍성 빈혈이나 쇼그렌 증후군, 간경화 등의 질환에서도 나타날 수가 있다.<sup>4,10)</sup>

비타민 B<sub>12</sub>는 인체 스스로 합성할 수 없어 생선, 육류나 낙농제품 같은 음식을 통한 흡수 혹은 장내미생물에 의한 합성으로만 얻을 수 있다.<sup>2,3)</sup> 부피가 크고 극성을 띠고 있으며 수용성이라는 특징 때문에 생물막의 지질층을 쉽게 통과할 수 없어 흡수를 위해선 특수한 과정을 거쳐야 한다. 음식에 포함되어 있는 비타민 B<sub>12</sub>는 침샘에서 분비되는 R단백질(haptocorrin)과 결합되어 위에서 위산에 의해 분해되는 것으로부터 보호받는다. 위를 통과한 이후에는 췌장의 단백질분해효소(protease)에 의해 분리되고, 대신 위에서 분비된 내인성인자(intrinsic factor)와 결합한 채 이동하게 된다.<sup>11)</sup> 이후 말단 회장에서 회장의 점액세포 세포막의 큐빌린과 결합하여 세포막을 통과하게 된다. 흡수된 결합체는 세포 안의 리소솜에 의해 내인성인자가 분리되고, 남은 비타민 B<sub>12</sub>는 혈액 내로 보내져 트랜스코발라민과 결합한 후 주로 간 혹은 신장에 흡수되어 저장된다.<sup>4,12)</sup>

이러한 일련의 흡수 과정 중 어느 단계에 이상이 생기면 비타민 B<sub>12</sub>의 부족이 초래될 수 있다. 첫째, 위장에서의 내인성 인자의 분비가 감소하는 경우이다. 50% 이상의 위를 절제하거나 위우회술 후 등이 해당하며, 위축성 위염이나 자가면역성 위염에서도 위산 및 펩신 분비 저하로 인해 내인성인자의 분비도 감소함으로써 비타민 B<sub>12</sub> 흡수 장애가 발생할 수 있다.<sup>3,10)</sup> 둘째, 비타민 B<sub>12</sub>-내인성인자 결합체가 최종 흡수되는 회장 부분의 염증성 질환 혹은 셀리악병, 회장절제술을 받은 경우에 발생할 수 있다.<sup>3)</sup> 셋째, 췌장기능부전이나 만성 췌장염에서 단백질분해효소 분비의 문제로 인해 비타민 B<sub>12</sub>와 내인성인자가 결합을 하지 못함으로써 흡수가 줄어들 수 있다.<sup>13,14)</sup> 넷째, 메트포르민, 프로톤 펌프 억제제, H2 차단제의 장기 사용 또한 비타민 B<sub>12</sub>의 흡수 저하에 영

향을 미칠 수 있다. 그 외에도 채식주의자 등 비타민 B<sub>12</sub>가 포함된 음식의 섭취 부족이 원인이 될 수 있다.<sup>4,15-18)</sup>

본 연구 대상 14명 중 10명은 위암으로 위전절제술을 시행 받은 환자였고, 위축성 위염이 2명, 정신과 질환과 연관된 식이장애로 인한 영양실조가 2명이었다. 위절제술 후에는 여러가지 영양 결핍과 함께 빈혈이 흔하며, 주로 철 결핍성 빈혈과 비타민 B<sub>12</sub> 결핍성 빈혈의 형태로 생긴다. 본 연구에서 위전절제술을 받았던 10명의 환자 중 6명에서 말초혈액 도말검사를 시행하였으며, 4명에서는 거대적아구성 빈혈소견을 보였고, 나머지 2명에서는 소적혈구성저색소성 빈혈 소견을 나타내었다.

비타민 B<sub>12</sub>는 간과 세포속에 성인 기준 3~5 mg 정도로 많은 양이 저장되어 있으며, 하루 최소 필요량이 2.4 µg 정도이기 때문에 실제로 부족함이 문제가 되기 위해서는 약 3~6년이 필요하다.<sup>4,10)</sup> Chae 등<sup>10)</sup>은 위전절제술 후 3년부터 비타민 B<sub>12</sub> 결핍성 빈혈의 빈도가 높아지기 시작하여 8년이 지나면 대부분 모든 환자에서 발병되는 것을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 위전절제술 후 증상 발현까지의 기간은 5~14년으로 다양하였으며, 평균 9.2년, 중간값 9년이었다.

치료는 비타민 B<sub>12</sub>를 경구로 투여해도 혈중 농도를 높일 수 있고 증상을 빨리 없앨 수 있다는 보고도 있지만,<sup>19)</sup> 근육주사가 원칙이다. 비타민 B<sub>12</sub>(Actinamide<sup>®</sup>) 1,000 µg을 근육 주사하며, 비타민 B<sub>12</sub>의 혈중 농도의 저하 정도 및 연령, 증상의 경중에 따라 월 1~4회 횟수와 간격을 가감한다. 과량 주사로 인한 심각한 부작용은 없다고 알려져 있으며, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 정상화 되면 환자의 상태와 증상에 따라 1년에 1~4회비타민 B<sub>12</sub>(Actinamide<sup>®</sup>) 1,000 µg 근육주사로 유지한다.<sup>10)</sup> 본 연구대상들에서는 주사를 맞은 후 3개월째 미각 장애, 구강 불편감 등의 증상이 호전되었으며, 혀의 모양도 정상 유두가 관찰되었고, 미각 검사에서도 호전을 나타내었다.

대부분 위전절제술을 받은 환자는 비타민 B<sub>12</sub> 부족에 의해 발생할 수 있는 증상 및 예방에 대한 교육을 받고 정기적인 투여를 받도록 안내되고 있다. 하지만 본 연구의 대상환자들은 어떤 이유인지는 알 수 없으나 이에 대한 사전 지식이 전혀 없었으며, 미각 장애 증상으로 짧게는 1개월에서 길게는 3년 동안 여러 병원을 방문하였으나 환자와 의사 모두 위전절제술 후의 비타민 B<sub>12</sub>

부족으로 인한 증상을 인지하지 못함으로써 제대로 된 치료를 받지 못했던 것으로 나타났다.

미각 장애 혹은 구강통증으로 내원한 환자의 진단에는 병력 취사가 가장 중요하며, 두경부 영역뿐만 아니라 위염, 장염 등 전신질환 여부, 평소의 식습관에 대한 것과 함께 반드시 위절제술을 포함한 수술병력을 확인하여야 한다. 또한 치아상태, 구강 위생 상태를 체크하고, 혀의 모양을 자세히 관찰하여 Hunter씨 설염 가능성을 고려하는 것이 중요하다.<sup>20)</sup> 비타민 B<sub>12</sub> 부족으로 인한 미각 장애는 다른 원인에 의한 경우보다 혈액 검사를 통해 비교적 쉽게 진단과 감별진단이 가능할 뿐 아니라, 비타민 B<sub>12</sub> 근육 주사 치료로 단시간 내 호전되는 질환이므로 미각 장애 환자를 진료할 때 항상 염두에 두어야 할 것으로 생각한다.

중심 단어: 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 · 미각 장애 · 설염 · 거대적아구성빈혈 · 위절제술.

## REFERENCES

- 1) Lim GH, Shin SH, Ye MK. Clinical Investigations in Patients with Taste Disorder. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2009;52:413-8.
- 2) Pannerec A, Migliavacca E, De Castro A, Michaud J, Karaz S, Goulet L, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and impaired expression of amnionless during aging. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(1):41-52.
- 3) Sally P, Stabler MD. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
- 4) Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: nutritional and other causes. *Med Clin North Am* 2017;101(2):297-317.
- 5) Itoh I, Ikui A, Ikeda M, Tomita H, Souhei E. Taste disorder involving Hunter's glossitis following total gastrectomy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;546:159-63.
- 6) Kennedy DO. B Vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy--a review. *Nutrients* 2016;8(2):68.
- 7) Caldefon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther* 2020;26(1):5-13.
- 8) Derin S, Koseoglu S, Sahin C, Sahan M. Effect of vitamin B<sub>12</sub> deficiency on olfactory function. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6(10):1051-5.
- 9) Gupta PK, Garg RK, Gupta RK, Malhotra HS, Paliwal VK, Rathore RK, et al. Diffusion tensor tractography and neuropsychological assessment in patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Neuroradiology* 2014;56(2):97-106.
- 10) Chae HD, Park KH. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency after a total gastrectomy in patients with gastric cancer. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2006;6(1):6-10.
- 11) Fyfe JC, Madsen M, Hojrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, et al. The functional cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004;103(5):1573-9.
- 12) Green R. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017;129(19):2603-11.
- 13) Gueant JL, Champigneulle B, Gaucher P, Nicolas JP. Malabsorption of vitamin B<sub>12</sub> in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. *Pancreas* 1990;5(5):559-67.
- 14) Glasbrenner B, Malferteiner P, Buchler M, Kuhn K, Ditschuneit H. Vitamin B<sub>12</sub> and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *Klin Wochenschr* 1991;69(4):168-72.
- 15) Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17(1):44.
- 16) Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H<sub>2</sub> blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57(4):422-8.
- 17) Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *JAMA* 2013;310(22):2435-42.
- 18) Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician* 2017;96(6):384-9.
- 19) Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B<sub>12</sub> supplements reverse postgastrectomy B<sub>12</sub> deficiency. *Ann Surg* 2000;232(2):199-201.
- 20) Ye MK. Diagnosis and treatment of taste disorder. *J Clinical Otolaryngol* 2007;18:28-32.