



DOSSIER · NATURSTOFF

Hesperetin

Hesperetin ist ein **Flavanon** aus Zitrusfrüchten, dessen Forschung sich auf **Bioverfügbarkeit, Stoffwechsel und endotheliale Effekte** konzentriert. Der interessanteste Befund: Kontrollierte Studien zeigen, dass enzymatische Modifikationen die Aufnahme verbessern – doch die klinische Relevanz dieser Befunde steht noch aus.

145

STUDIEN
INSGESAMT

27

AM MENSCHEN

10

DAVON
KONTROLLIERT

1

AN TIEREN

43

IM LABOR

Zahlen aus der IHR-Studiendatenbank · Stand 2026-10-15

So lesen Sie dieses Dossier

BELEGT

am Menschen gemessen, mit
Vergleichsgruppe

PLAUSIBEL

gestützt durch Wirkmechanismus,
Tierversuch oder Beobachtung

VERMUTUNG

ein naheliegender Zusammenhang,
der noch geprüft werden muss

Hesperetin auf einen Blick

HERKUNFT:

Hesperetin ist ein pflanzlicher Sekundärmetabolit aus der Gruppe der Flavanone, der vor allem in Zitrusfrüchten wie Orangen, Grapefruits und Zitronen vorkommt. Es entsteht als Aglykon des Glykosids Hesperidin durch enzymatische Spaltung im Darm und ist in frischen Früchten, Säften, Schalen sowie industriellen Extrakten enthalten. Die Konzentration variiert je nach Sorte, Reifegrad und Verarbeitung.

STUDIENLAGE:

145 ausgewertete Arbeiten · 10 kontrollierte Studien am Menschen · 17 Beobachtungsstudien · 16 Übersichtsarbeiten · 1 Tierversuche · 32 Zellkulturarbeiten

STÄRKSTE BELEGE:

- **Bioverfügbarkeit** Enzymatische Modifikation (z. B. mit α -Rhamnosidase) steigert die Aufnahme von Hesperetin deutlich: In einer Crossover-Studie verdoppelte sich die Plasmakonzentration (AUC) und vervierfachte sich die maximale Konzentration (Cmax) nach Gabe von Hesperetin-7-Glucosid im Vergleich zu Hesperidin.
- **Endotheliale Funktion** Hesperetin verbessert präklinisch die endotheliale Funktion bei metabolischem Syndrom: Eine Studie mit 24 Probanden zeigte nach dreiwöchiger Einnahme von 500 mg Hesperidin eine signifikante Zunahme der flussvermittelten Dilatation (FMD) und reduzierte TNF- α -induzierte Monozytenadhäsion.
- **Herz und Kreislauf:** Flavanonreiche Zitrusgetränke wirken der postprandialen Verschlechterung der endothelialen Funktion entgegen, korrelierend mit erhöhten Plasmaspiegeln von Hesperetin-Metaboliten und Nitrit.
- **Stoffwechsel:** Hesperetin (50 mg/L) reduzierte glykämische Schwankungen und Energieaufnahme in einer Crossover-Studie mit 32 Probanden, indem es Saccharose bei gleichbleibender Süßkraft ersetzte.
- **Entzündungsgeschehen:** Hesperetin-Metabolite wie Hesperetin-7-O-Glucuronid hemmen präklinisch die NADPH-Oxidase-Aktivität und fördern die NO-Freisetzung in humanen Endothelzellen, was antiinflammatorische Effekte nahelegt.

GRENZEN:

- **Langzeitstudien** Es stehen Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetesprogression) und systematische Untersuchungen in Risikopopulationen noch aus.
- **Standardisierung** Studien verwenden unterschiedliche Zubereitungen (Säfte, Extrakte), was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert und die Isolierung spezifischer Hesperetin-Effekte behindert.
- **Interindividuelle Variabilität** Die Metabolisierung von Hesperetin variiert stark zwischen Individuen, möglicherweise aufgrund genetischer Polymorphismen oder Unterschiede in der Darmmikrobiota.

EINORDNUNG:

Hesperetin, ein Flavanon aus Zitrusfrüchten, zeigte in Humanstudien Effekte bei Bioverfügbarkeit, endothelialer Funktion und Entzündungsmarkern, während Langzeitwirkungen und klinische Endpunkte noch zu klären sind.

1. Was Hesperetin ist und wie es aufgenommen wird

Hesperetin ist ein **pflanzlicher Sekundärmetabolit** aus der Gruppe der **Flavanone**, der vor allem in **Zitrusfrüchten** wie Orangen, Grapefruits und Zitronen vorkommt. Chemisch handelt es sich um das **Aglykon** des Glykosids **Hesperidin** (Hesperetin-7-O-rutinosid), das durch enzymatische Spaltung im Darm entsteht. Natürliche Quellen sind neben frischen Früchten auch **Säfte, Schalen und industrielle Extrakte**, wobei die Konzentration je nach Sorte, Reifegrad und Verarbeitung variiert. Als **lipophiles Molekül** wird Hesperetin nach der Freisetzung aus Hesperidin im Dünndarm resorbiert, während das glykosidische Hesperidin selbst erst im Dickdarm durch mikrobielle Enzyme gespalten wird.

Die **Bioverfügbarkeit von Hesperetin** ist ein zentraler Forschungsgegenstand, da sie die **möglichen Anwendungsbereiche** bestimmt. Studien zeigen, dass **enzymatische Vorbehandlung** (z. B. mit α -Rhamnosidase) die Löslichkeit von Hesperidin erhöht und die Aufnahme von Hesperetin beschleunigt. Nach der Resorption wird Hesperetin in der Leber **glucuronidiert und sulfatiert**, wobei die Metaboliten – insbesondere **Hesperetin-7-O-Glucuronid** – im Blutkreislauf zirkulieren. Die **Plasmaspiegel** erreichen ihr Maximum nach einigen Stunden, wobei die interindividuelle Variabilität hoch ist. Entscheidend für die Interpretation aller Studien ist, dass **nicht das native Hesperetin, sondern seine Metaboliten** die eigentlichen Wirkformen darstellen – ein Umstand, der in vielen präklinischen Arbeiten unberücksichtigt bleibt.

2. Was die Studien im Einzelnen zeigen

Die tragenden Arbeiten am Menschen und die wichtigsten Übersichten — nach Anwendungsgebiet, mit Population, Dauer, Zubereitung, Messgröße und Ergebnis, so wie die Originalarbeiten es berichten. Zahlen stehen nur dort, wo die Arbeit sie nennt.

Verteilung der **kontrollierten Studien am Menschen** nach Anwendungsgebiet — die Zahlen sind nicht addierbar, da eine Arbeit mehreren Gebieten zugeordnet sein kann:

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Darm und Mikrobiom	6
Aufnahme und Verfügbarkeit	6

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Stoffwechsel	4
Herz und Kreislauf	4
Entzündungsgeschehen	2
Oxidativer Stress	1
Erschöpfung und Stress	1

Darm und Mikrobiom

Gezeigt: Die Bioverfügbarkeit von Hesperetin lässt sich durch enzymatische Modifikation des Glykosids Hesperidin deutlich steigern. In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie mit 16 gesunden Probanden wurde gezeigt, dass der Ersatz des Rutinosids durch Hesperetin-7-Glucosid (durch Hesperidinase-Behandlung von Orangensaft) die Plasmakonzentration von Hesperetin verdoppelte: Die Fläche unter der Kurve (AUC) stieg von $1,16 \pm 0,52$ auf $3,45 \pm 1,27$ mmol/(L·h) ($P < 0,0001$), die maximale Plasmakonzentration (Cmax) vervierfachte sich auf $2,60 \pm 1,07$ mmol/L¹. Eine weitere Studie mit 16 Probanden bestätigte für Hesperetin, dass die enzymatische Abspaltung der Rhamnose (α -Rhamnosidase-Behandlung) die Absorption im Dünndarm beschleunigte (Tmax sank von 311 auf 92 Minuten) und die AUC um das Vierfache erhöhte ($P < 0,0001$)³.

Nur 3 % der Dosis wurden unverändert im Perfusat wiedergefunden, während Hesperetin-7-Rutinosid (Hesperidin) zu 80 % unverändert blieb und kaum Metaboliten im Blut oder Urin nachweisbar waren⁴. Dies zeigt präklinisch, dass die Glykosidform entscheidend für die Absorption im Dünndarm ist. Ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, steht noch aus. Eine Studie mit gesunden Probanden ergab, dass sich trotz der 2,4-fach höheren Dosis bei frischen Orangen die Ausscheidung nicht signifikant unterschied ($21,6 \pm 8,0$ vs. $18,3 \pm 7,2$ μ mol), was auf eine Sättigung der Absorptions- oder Metabolisierungskapazität hindeutet⁵.

PLAUSIBEL Die Metabolisierung von Hesperidin durch die Darmmikrobiota führt zur Bildung von Hesperetin und kleineren phenolischen Kataboliten wie 3-(3'-Hydroxy-4'-methoxyphenyl)propionsäure. Eine Studie mit 12 Probanden zeigte, dass die Ausscheidung dieser Katabolite invers mit der von Hesperetin korrelierte, was die Rolle der Mikrobiota bei der Verstoffwechslung unterstreicht⁶. Eine weitere Untersuchung stratifizierte Probanden nach ihrer Fähigkeit, Hesperetin-Metabolite auszuschcheiden („high“, „medium“, „low excretors“). Dabei zeigte sich, dass die Phase-II-Metabolisierung (z. B. Sulfatierung vs. Glucuronidierung) individuell variiert, möglicherweise aufgrund genetischer Polymorphismen der UDP-Glucuronosyltransferasen⁷.

VERMUTUNG Die beobachteten interindividuellen Unterschiede in der Metabolisierung könnten mit der Zusammensetzung der Darmmikrobiota zusammenhängen, auch wenn die Studie von⁷ keine Korrelation auf Genus-Ebene fand. Offen bleibt, ob spezifischere mikrobiologische Analysen (z. B. auf Stammebene) oder längere Interventionszeiträume diese Variabilität erklären könnten. Was noch aussteht, sind kontrollierte Studien, die die Mikrobiomveränderungen unter Hesperetin-Einfluss über Wochen oder Monate hinweg systematisch erfassen.

Entzündungsgeschehen

PLAUSIBEL Hesperetin stimuliert die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) in Endothelzellen und zeigte in einer randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie mit 24 Probanden eine Verbesserung der flussvermittelten Dilatation (FMD) der Brachialarterie, einem präklinischen Parameter für endotheliale Funktion, nach täglicher Einnahme von 500 mg Hesperidin über drei Wochen. Auf zellulärer Ebene aktivierte Hesperetin in bovinen Aortenendothelzellen (BAEC) die Phosphorylierung von Src, Akt, AMP-Kinase und eNOS, was zur NO-Produktion führte – ein Effekt, der von der Bildung von H₂O₂ abhängig war. Zudem reduzierte Hesperetin präklinisch die TNF- α -induzierte Monozytenadhäsion und die Expression von VCAM-1².

PLAUSIBEL Die antiinflammatorische Wirkung von Hesperetin wird durch seine Metabolite vermittelt, insbesondere durch Phase-II-Konjugate wie Hesperetin-7-O-Glucuronid (Hp7GA). In vitro zeigte Hp7GA eine ähnliche Hemmung der NADPH-Oxidase-Aktivität wie Hesperetin selbst, was die NO-Freisetzung in humanen Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) förderte¹¹. Eine Beobachtungsstudie mit Orangensaft-Konsum über mehrere Wochen berichtete eine Reduktion von Entzündungsmarkern wie CRP, IL-6 und TNF- α , wobei die zugrundeliegenden Mechanismen untersucht wurden, eine mögliche klinische Relevanz jedoch noch aussteht.

PLAUSIBEL Die intestinale Metabolisierung von Hesperidin durch die Mikrobiota führt zur Bildung von Hesperetin und kleineren phenolischen Verbindungen, die antiinflammatorische Effekte ausüben können. Eine Übersichtsarbeit fasst zusammen, dass diese Metabolite die Darmbarriere stärken und die Expression proinflammatorischer Zytokine reduzieren, was insbesondere bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen relevant sein könnte²². Eine präklinische Studie zeigte, dass selbstassemblierte Nanopartikel aus Berberin und Hesperetin (BBR-HST NPs) in einem Colitis-Modell die Entzündung signifikant reduzierten und die Darmbarriere reparierten, wobei die synergistische Wirkung der Kombination untersucht wurde und die Effekte am Menschen noch ausstehen²³.

VERMUTUNG Die beobachteten Effekte auf Entzündungsmarker könnten teilweise auf die Modulation der Mikrobiota zurückzuführen sein, da Hesperetin und seine Metabolite die Zusammensetzung der Darmbakterien beeinflussen. Offen bleibt, ob diese Effekte dosisabhängig sind und ob sie sich in klinischen Studien mit längerer Dauer reproduzieren lassen. Was fehlt, sind kontrollierte Humanstudien, die die antiinflammatorische Wirkung von Hesperetin in spezifischen Patientengruppen (z. B. mit rheumatoider Arthritis oder Colitis ulcerosa) systematisch untersuchen.

Herz und Kreislauf

BELEGT Die Einnahme flavanonreicher Zitrusgetränke wirkte in einer kontrollierten Studie der postprandialen Verschlechterung der endothelialen Funktion (gemessen als FMD) entgegen. Die Effekte korrelierten mit dem Peak der Flavanon-Metabolite (u. a. Hesperetin) im Plasma und erhöhten Nitritspiegeln, was auf eine verbesserte endotheliale Funktion hindeutet⁶.

BELEGT Wasser-dispergiertes Hesperetin (150 mg) erreichte bei gesunden Probanden eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 10,2 ± 1,2 µM innerhalb einer Stunde. Die Hauptmetabolite im Plasma waren Hesperetin-7-O-Glucuronid (Hp7GA), Hesperetin-3'-O-Glucuronid (Hp3'GA) und Hesperetin-Sulfat. In vitro zeigte Hp7GA eine ähnliche Wirkung wie Hesperetin selbst: Es förderte präklinisch die NO-Freisetzung durch Hemmung der NADPH-Oxidase in HUVEC. Eine Pilotstudie mit Frauen mit Kälteempfindlichkeit lieferte einen Hinweis, dass eine Einzeldosis die periphere Vasodilatation (gemessen als Hauttemperatur) verbessern könnte ¹¹.

PLAUSIBEL Die vasoprotektiven Effekte von Hesperetin und seinen Metaboliten könnten auf einer Verbesserung der NO/ET-1-Balance beruhen. In präklinischen Studien mit EA.hy926-Endothelzellen unter oxidativem Stress (induziert durch hochoxidiertes LDL) regulierte Hesperetin-7-O-Glucuronid die Expression von *NOS3*, *HMOX1* und *GCLC* hoch und hemmte *EDN1* durch Modulation von miR-660-5p und miR-21-5p. Ob dieser Mechanismus am Menschen relevant ist, steht noch aus ⁸.

Was fehlt, sind Langzeitstudien, die die kardiovaskulären Effekte von Hesperetin in Risikopopulationen (z. B. Patienten mit Hypertonie oder metabolischem Syndrom) über Monate hinweg untersuchen und dabei sowohl funktionelle Endpunkte (z. B. FMD) als auch klinische Outcomes (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse) erfassen.

Stoffwechsel

BELEGT Die Reduktion von Saccharose bei gleichbleibender Süßkraft durch Zugabe von Hesperetin (50 mg/L) verringerte glykämische Schwankungen und die Energieaufnahme bei gesunden Männern. In einer randomisierten Crossover-Studie mit 32 Probanden führte eine 7%ige Saccharoselösung mit Hesperetin im Vergleich zu einer isosüßen 10%igen Saccharoselösung zu einem weniger ausgeprägten Abfall des Blutzuckerspiegels und einer reduzierten Energieaufnahme in der nachfolgenden Mahlzeit. Die Studie zeigte, dass Hesperetin als Geschmacksmodulator die postprandiale Glukoseregulation beeinflussen kann.

Was fehlt, sind kontrollierte Langzeitstudien, die die Effekte von Hesperetin auf den Glukosestoffwechsel bei Personen mit Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes untersuchen, insbesondere im Hinblick auf HbA1c-Werte und Insulinresistenz.

Oxidativer Stress

PLAUSIBEL Hesperetin und seine Metabolite wirken in präklinischen Modellen antioxidativ, indem sie die Expression von Enzymen wie Hämoxygenase-1 (*HMOX1*) und der katalytischen Untereinheit der Glutamat-Cystein-Ligase (*GCLC*) hochregulieren. In EA.hy926-Endothelzellen unter oxidativem Stress (hochoxidiertes LDL) verbesserte Hesperetin-7-O-Glucuronid die NO/ET-1-Balance und reduzierte oxidativen Stress durch Modulation von microRNAs (miR-660-5p ↑, miR-21-5p ↓) ⁸. Die antioxidative Wirkung beim Menschen ist damit präklinisch gezeigt und muss noch in klinischen Studien untersucht werden.

VERMUTUNG Die antioxidativen Effekte von Hesperetin könnten auch in anderen Geweben relevant sein, z. B. im Gehirn, wo oxidativer Stress eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt.

Was fehlt, sind klinische Studien, die die antioxidative Wirkung von Hesperetin beim Menschen direkt messen, z. B. durch Biomarker wie Malondialdehyd oder Superoxid-Dismutase-Aktivität.

Virale Infekte

PLAUSIBEL Hesperetin und verwandte Flavonoide beeinflussen die Zusammensetzung der Darmmikrobiota und könnten indirekt antivirale Effekte ausüben. In einer *in-vitro*-Fermentationsstudie mit humanem Stuhl erhöhten Hesperetin-7-O-Glucosid, Prunin und Isoquercitrin die relative Abundanz von *Bifidobacterium* und *Lactobacillus*, während sie potenziell pathogene Bakterien wie *Lachnospirillum* und *Bilophila* reduzierten. Diese Modulation der Mikrobiota könnte die Immunantwort gegen virale Infekte unterstützen, auch wenn direkte antivirale Effekte von Hesperetin in dieser Studie nicht untersucht wurden ¹⁰.

Was fehlt, sind klinische Studien, die die Wirkung von Hesperetin auf virale Infekte (z. B. Influenza oder SARS-CoV-2) direkt untersuchen. Präklinische *In-vitro*-Arbeiten liegen vor, aber kontrollierte Humanstudien stehen noch aus.

Kognition und Psyche

VERMUTUNG Hesperetin und Hesperidin könnten neuroprotektive Effekte ausüben, indem sie die Blut-Hirn-Schranke passieren und oxidativen Stress sowie Neuroinflammation reduzieren.

Was fehlt, sind klinische Studien, die die neuroprotektiven Effekte von Hesperetin beim Menschen untersuchen, z. B. durch kognitive Tests oder Biomarker für Neurodegeneration.

Gesamtbild

Kontrollierte Humanstudien zeigten Effekte von Hesperetin auf die Bioverfügbarkeit und endotheliale Funktion, wobei die enzymatische Modifikation des Glykosids (z. B. zu Hesperetin-7-Glucosid) die Absorption deutlich verbessert. Die konsistentesten Befunde aus den vorhandenen kontrollierten Studien betreffen kardiovaskuläre Effekte, insbesondere die Verbesserung der flussvermittelten Dilatation (FMD) und die Reduktion postprandialer endothelialer Dysfunktion. Auch die antiinflammatorischen Effekte wurden in zellulären Modellen und einigen Humanstudien mit metabolischem Syndrom dokumentiert.

Dünn ist die Datenlage zu langfristigen Effekten auf den Stoffwechsel, die Mikrobiota und neurodegenerative Erkrankungen. Hier dominieren präklinische Studien oder *in-vitro*-Modelle, während kontrollierte Humanstudien mit klinischen Endpunkten (z. B. HbA1c, kognitive Funktion) noch ausstehen. Die interindividuelle Variabilität in der Metabolisierung von Hesperetin stellt eine offene Frage dar, die systematischere Untersuchungen zur Rolle der Darmmikrobiota und genetischer Polymorphismen erfordert.

Methodik der Studienlage

Die vorliegenden Studien zu Hesperetin sind überwiegend akute oder kurzfristige Interventionsstudien (Dauer: 1–3 Wochen) mit gesunden Probanden oder kleinen Patientengruppen (z. B. metabolisches Syndrom). Von den kontrollierten Studien umfassen typische Endpunkte pharmakokinetische Parameter (AUC, Cmax), funktionelle Marker (FMD, NO-Produktion) und Entzündungsbiomarker (CRP, IL-6). Systematisch fehlen Langzeitstudien mit klinischen Outcomes (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetesprogression) sowie Studien in spezifischen Risikopopulationen (z. B. ältere Menschen, Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen). Zudem sind die meisten Studien auf die orale Aufnahme über Orangensaft oder Extrakte beschränkt – eine standardisierte, isolierte Gabe von Hesperetin oder seinen Metaboliten würde die Vergleichbarkeit verbessern.

Hesperetin: Bioverfügbarkeit als Flaschenhals der Wirkung

DIE BIOVERFÜGBARKEIT VON HESPERETIN

ist der **entscheidende limitierende Faktor** für seine potenzielle Wirkung – und gleichzeitig der am besten untersuchte Aspekt. Kontrollierte Studien zeigen, dass **ein erheblicher Teil des aufgenommenen Hesperidins** unverändert ausgeschieden oder im Dickdarm mikrobiell abgebaut wird. **Enzymatische Modifikationen** (z. B. die Spaltung des Rutinosids) können die Aufnahme zwar verbessern, doch selbst dann erreichen die **Plasmaspiegel selten Konzentrationen**, die in Zellkulturen als wirksam gelten. Dies wirft die Frage auf, ob die **in vitro beobachteten Effekte** unter physiologischen Bedingungen überhaupt relevant sind.

EIN WEITERES PROBLEM IST DIE DISKREPANZ ZWISCHEN METABOLITEN UND NATIVEM HESPERETIN

. Die meisten präklinischen Studien testen **unmodifiziertes Hesperetin**, während im menschlichen Körper fast ausschließlich **glucuronidierte und sulfatierte Derivate** zirkulieren. Diese Metaboliten haben **veränderte chemische Eigenschaften** und könnten daher **andere biologische Ziele** ansteuern. Die **meistzitierte Humanstudie** (endotheliale Funktion) zeigt zwar **signifikante Effekte**, doch es bleibt unklar, ob diese auf Hesperetin selbst oder seine Metaboliten zurückgehen. Zudem fehlen **Dosis-Wirkungs-Studien**, die klären würden, ob höhere Plasmaspiegel tatsächlich stärkere Effekte hervorrufen.

3. Wie belastbar die Forschung ist

Die Forschung zu Hesperetin verteilt sich auf **drei Schwerpunkte: Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik, endotheliale und kardiometabolische Effekte sowie Darmgesundheit und Stoffwechsel**. Die meisten kontrollierten Humanstudien untersuchen **kurzfristige Effekte** nach einmaliger oder mehrtägiger Gabe, wobei **Orangensaft und modifizierte Extrakte** die häufigsten Applikationsformen sind. Auffällig ist die **Dominanz von Studien zur Aufnahme und Verstoffwechslung** – ein Hinweis darauf, dass die **Grundlagen der Wirkung** noch nicht vollständig verstanden sind. Präklinische Arbeiten (Zellkulturen, Tiermodelle) überwiegen quantitativ, doch ihre Aussagekraft für den Menschen ist präklinisch begrenzt, da sie oft **native Formen** statt der im Körper zirkulierenden Metaboliten testen.

Methodisch ist das Feld heterogen: Während die kontrollierten Humanstudien meist **randomisiert und doppelblind** durchgeführt wurden, fehlen **Langzeitstudien und klinische Endpunkte**. Die **meistzitierten Arbeiten** zeigen **signifikante Effekte auf Surrogatparameter** wie **NO-Produktion oder Entzündungsmarker**, doch die **Übertragbarkeit dieser Befunde auf klinische Outcomes** ist noch zu klären. Ein weiteres Problem ist die **mangelnde Standardisierung** der untersuchten Präparate: Studien verwenden **frische Säfte, pasteurisierte Produkte oder isolierte Extrakte**, deren Zusammensetzung und Bioverfügbarkeit stark variieren. Zudem wird **Hesperetin oft mit anderen Flavonoiden** kombiniert untersucht, was die **Isolierung seiner spezifischen Wirkung** erschwert.

4. Was häufig behauptet wird – und was die Daten hergeben

AUSSAGE	STUDIENLAGE
Hesperetin wirkt antioxidativ und entzündungshemmend	Belegt: In Zellkulturen und Tiermodellen zeigen sich antioxidative und entzündungshemmende Effekte. Am Menschen wurde dies in kontrollierten Studien
Hesperetin verbessert die Gefäßfunktion	Plausibel: Kontrollierte Studien zeigen Verbesserungen von Surrogatparametern wie NO-Produktion und endothelialer Funktion. Ungeklärt ist, ob di
Hesperetin wurde im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen untersucht	Vermutung: Übersichtsarbeiten und Zellstudien deuten auf neuroprotektive Effekte hin. Am Menschen wurde dies noch nicht in kontrollierten Studie
Hesperetin unterstützt die Darmgesundheit	Belegt: Beobachtungsstudien zeigen Zusammenhänge zwischen Zitrusflavonoiden und Darmmikrobiom. Kontrollierte Studien untersuchen jedoch r

5. Steckbrief: Molekül und Ladung

Hesperetin sind kein Einzelmolekül, sondern ein **Gemisch** — es gibt keine Summenformel und keine feste Molekülmasse. Was sich beschreiben lässt, sind funktionelle Gruppen, Ladungsverhalten und Redox-Eigenschaften; genau darum geht es im nächsten Abschnitt.

6. Ladung, Elektronen, Radikale

Hesperetin zeigt elektrochemische Eigenschaften, die sich in der Interaktion mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Redoxprozessen manifestieren. Dies geht mit einer Modulation mitochondrialer Funktionen einher: Hesperetin stellt die Fettsäureoxidation (FAO) wieder her, erhöht die Konzentrationen von NADH und FADH₂ sowie den intrazellulären Acetyl-CoA-Spiegel und schützt vor einem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials^{19 19}. Zudem beeinflusst es die mitochondriale Atmung und den Calciumfluss in Thrombozyten, gemessen nach einstündiger Exposition bei 20 µM¹⁸. Die antioxidative Wirkung ist mit einer Regulation von Signalwegen wie Nrf2/HO-1/ARE, PI3K/mTOR/Akt und MAPK verbunden, die für die zelluläre Redoxbalance entscheidend sind^{12 20}.

BELEGT Die Fähigkeit von Hesperetin zur Radikalfängung und ROS-Reduktion ist in menschlichen Zellen und Geweben direkt gemessen worden, ebenso wie seine Auswirkungen auf mitochondriale Parameter (NADH, FADH₂, Membranpotenzial)^{19 19}. **Plausibel:** Die beobachteten Effekte auf ATPasen, Zellzyklusproteine und Signalwege wie Nrf2 oder PI3K deuten auf eine Beteiligung an Elektronenübertragungsprozessen und Redoxregulation hin, auch wenn die genauen elektrochemischen Mechanismen (z. B. Kationenaustausch oder direkte Elektronenübertragung) am Menschen noch nicht quantifiziert wurden^{12 20}. In Zellkulturen zeigte Hesperetin eine höhere Radikalfängeraktivität als verwandte Flavonoide²¹, und es gibt Hinweise auf eine Chelatbildung mit Metallionen wie Cu²⁺ und Zn²⁺. Als nächstes wäre zu prüfen, ob diese Eigenschaften in vivo mit spezifischen Redoxpotenzialen oder Ladungsverteilungen korrelieren.

7. Wechselwirkungen mit anderen Stoffen

Mit welchen anderen Stoffen der Plattform dieser Stoff in Studien am Menschen und Übersichtsarbeiten **gemeinsam** untersucht oder besprochen wird — Kombination, Vergleich oder gemeinsamer Wirkweg. Die Zahl nennt Arbeiten, in denen beide vorkommen.

STOFF	GEMEINSAME ARBEITEN	DAVON KONTROLLIERT AM MENSCHEN
Hesperidin	30	8
Chronische Entzündung	26	2
Naringenin	11	4
Stress, Cortisol und Entzündung	10	1
Quercetin	6	0
Resveratrol	5	2
Darmmikrobiom	4	1
Anthocyane (Beeren)	4	0
Fisetin	3	0
Kaempferol	3	0

Die Bioverfügbarkeit von Hesperetin wird durch seine chemische Form und die Absorptionsstelle im Darm beeinflusst. Studien zeigen, dass die enzymatische Umwandlung von Hesperidin (Hesperetin-Rutinosid) zu Hesperetin-7-Glucosid die Aufnahme vom Dickdarm in den Dünndarm verlagert, was die Bioverfügbarkeit des Aglykons Hesperetin verbessert¹¹. Ähnliche Effekte wurden für strukturell verwandte Flavanone wie Naringenin beobachtet, wobei die Konjugationsprofile der Metaboliten im Urin jedoch unverändert blieben³. Diese Modulation der Absorption könnte Wechselwirkungen mit anderen Stoffen beeinflussen, die im Dünndarm resorbiert werden, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Nährstoffen oder Arzneimitteln mit ähnlichen Absorptionsmechanismen. Die Interaktion mit der Darmmikrobiota und deren Rolle bei der Metabolisierung von Hesperidin und Hesperetin ist ebenfalls beschrieben, was Auswirkungen auf die intestinale Barrierefunktion und Entzündungsprozesse haben kann²².

Hesperetin zeigt potenzielle Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, insbesondere in der Onkologie und Kardiologie. In Kombination mit Berberin wurde eine synergistische entzündungshemmende Wirkung beobachtet, die auf die Regulation des Immunmikromilieus und die Reparatur der intestinalen Barriere zurückgeführt wird²³. Zudem gibt es Hinweise auf synergistische Effekte mit Chemotherapeutika, wobei Hesperetin die Multidrug-Resistenz von Tumorzellen überwinden und die Wirksamkeit der Therapie verbessern könnte^{9 9}. Bei gleichzeitiger Gabe mit Chemotherapeutika wurde eine protektive Wirkung auf die Herzfunktion beschrieben, die nahezu normale kardiale Parameter aufrechterhielt^{24 24}. Gezielte Studien zur Enzyminduktion oder -hemmung durch Hesperetin fehlen bislang.

8. Überdosierung, Verträglichkeit, Grenzen

Unerwünschte Wirkungen und Toxizität von Hesperetin – Belegte Erkenntnisse: Hesperetin, ein Flavonoid aus Zitrusfrüchten, zeigt in systematischen Untersuchungen keine direkten toxischen Effekte beim Menschen, sofern es nicht in nanomedizinischer Formulierung vorliegt. Konventionelle Anwendungen von Hesperetin (und seinem Glykosid Hesperidin) werden als sicher eingestuft, da sie über antioxidative, entzündungshemmende und anti-apoptotische Mechanismen wirken – etwa durch Modulation von Signalwegen wie Nrf2/HO-1/ARE oder PI3K/mTOR/Akt^{12 12}. Allerdings sind nanomedizinische Präparate (z. B. *BBR-HST-Nanopartikel*) mit unvorhersehbaren Sicherheitsrisiken verbunden, obwohl sie in präklinischen Studien als biokompatibel und biosicher beschrieben wurden^{23 23}. Die klinische Anwendung solcher Formulierungen bleibt aufgrund hoher Kosten und fehlender Langzeitdaten begrenzt.

Gegenanzeigen und Wechselwirkungen: Aktuelle Studien thematisieren Hesperetin primär als *protektiven* Wirkstoff – etwa gegen Schwermetalltoxizität oder Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität – nicht jedoch als Auslöser unerwünschter Effekte^{12 24}. Da Schwermetalle (z. B. Blei, Cadmium) Gewebeschäden und Signalweg-Störungen verursachen, wird Hesperetin eine modulierende Rolle zugeschrieben, ohne dass eigene Toxizität berichtet wird^{12 12}. Bei Chemotherapie-Patienten könnte Hesperetin als adjunktive Therapie die kardiale Belastung reduzieren, doch fehlen Dosis-Wirkungs-Studien am Menschen, die Obergrenzen oder Wechselwirkungen mit Zytostatika quantifizieren²⁴.

Überdosierung und Dosisgrenzen – Stand der Forschung: Spezifische Daten zu Überdosierungserscheinungen oder letalen Dosen von Hesperetin *beim Menschen* liegen nicht vor. Tier- und Zellstudien deuten darauf hin, dass Hesperetin selbst in hohen Konzentrationen keine akute Toxizität auslöst, doch fehlen systematische Dosisfindungsstudien am Menschen^{12 12}. **Offene Fragen:** Ungeklärt bleibt, ob Hesperetin in Kombination mit Chemotherapeutika (z. B. Anthrazyklinen) dosisabhängige Wechselwirkungen zeigt, die die Kardiotoxizität verstärken oder abschwächen. Zudem ist unklar, ob nanomedizinische Formulierungen (z. B. *HST-Nanopartikel*) bei chronischer Anwendung kumulative Effekte entwickeln. Als nächstes wäre zu prüfen, ob standardisierte Dosis-Wirkungs-Studien am Menschen Sicherheitsgrenzen für Hesperetin als Monosubstanz und in Kombination mit anderen Wirkstoffen definieren können.

9. Die belastbarsten Arbeiten

Geordnet nach Aussagekraft, nicht nach Bekanntheit. Die vollständige Auswertung umfasst deutlich mehr Arbeiten; hier stehen die tragfähigsten.

Kontrollierte Studien am Menschen

- ¹ Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans: a randomized, double-blind, crossover trial (2006)
- ² Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory (2011)
- ³ Absorption, conjugation and excretion of the flavanones, naringenin and hesperetin from alpha-rhamnosidase-treated orange juice in human subjects (2010)
- ⁴ Gastrointestinal absorption and metabolism of hesperetin-7-O-rutinoside and hesperetin-7-O-glucoside in healthy humans (2015)
- Neue Erkenntnisse zum Stoffwechsel der Flavanone Eriocitrin und Hesperidin: Eine vergleichende humanpharmakokinetische Studie (2021)
- ⁵ Urinary excretion of Citrus flavanones and their major catabolites after consumption of fresh oranges and pasteurized orange juice: A randomized cross (2016)
- ⁶ Flavanone-rich citrus beverages counteract the transient decline in postprandial endothelial function in humans: a randomised, controlled, double-mask (2016)
- ⁷ Stratification of Volunteers According to Flavanone Metabolite Excretion and Phase II Metabolism Profile after Single Doses of 'Pera' Orange and 'Moro' (2021)
- Sucrose reduction with maintained sweetness level lowers glycemic fluctuations and energy intake in healthy males (2025)
- ⁸ Hesperetin-7-O-Glucuronide Improves Endothelial Cell Function Through Improving NO/ET-1 Balance and Reducing Oxidative Stress via miRNAs (2026)

Beobachtende Studien am Menschen

- Effects of Citrus Fruit Juices and Their Bioactive Components on Inflammation and Immunity: A Narrative Review (2021)
- The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health (2019)
- Novel Natural Carrier-Free Self-Assembled Nanoparticles for Treatment of Ulcerative Colitis by Balancing Immune Microenvironment and Intestinal Barriers (2023)
- ⁹ Chemotherapeutic potential of hesperetin for cancer treatment, with mechanistic insights: A comprehensive review (2022)
- ¹⁰ Effects of several flavonoids on human gut microbiota and its metabolism by *in vitro* simulated fermentation (2023)
- ¹¹ Bioavailability of orally administered water-dispersible hesperetin and its effect on peripheral vasodilatation in human subjects: implication of endothelial function (2012)
- ¹² Hesperidin and hesperetin against heavy metal toxicity: Insight on the molecular mechanism of mitigation (2022)
- ¹³ Recent understanding of the mechanisms of the biological activities of hesperidin and hesperetin and their therapeutic effects on diseases (2024)
- ¹⁴ Hesperetin as an anti-SARS-CoV-2 agent can inhibit COVID-19-associated cancer progression by suppressing intracellular signaling pathways (2022)
- ¹⁵ Hesperetin ameliorates glioblastoma by inhibiting proliferation, inducing apoptosis, and suppressing metastasis (2022)
- Urinary Biomarkers for Orange Juice Consumption (2021)
- ¹⁶ Effects of Hesperidin Consumption on the Cardiovascular System in Pre- and Stage 1 Hypertensive Subjects: Targeted and Non-Targeted Metabolomic Approaches (2021)

- ¹⁷ Inhibitory Effects of Citrus-Derived Flavonoids Hesperidin and Hesperetin on SARS-CoV-2 Spike-Mediated Syncytia Formation Using In Vitro Cell Model (2025)
- Plant-derived compounds normalize platelet bioenergetics and function in hyperglycemia (2024)

10. Resümee

Was gezeigt wurde: Hesperetin zeigt in kontrollierten Humanstudien konsistente Effekte auf pharmakokinetische Parameter, die endotheliale Funktion und Entzündungsmarker. Enzymatische Modifikationen des Glykosids Hesperidin verbessern die Aufnahme deutlich, wie Studien mit gesunden Probanden zeigten. Zudem sind antiinflammatorische Wirkungen durch Hemmung der NADPH-Oxidase und Förderung der NO-Freisetzung dokumentiert, sofern Hesperetin isoliert untersucht wurde. Auch die glykämische Regulation profitiert von Hesperetin, wie eine Studie mit reduzierten Blutzuckerschwankungen zeigt, wenn es nicht mit anderen Flavonoiden kombiniert wurde.

Was plausibel ist und was daraus folgen könnte: Plausibel sind antioxidative Effekte durch Hochregulation von Enzymen wie Hämoxxygenase-1 (*HMOX1*) in präklinischen Modellen, wobei die Übertragbarkeit auf den Menschen noch aussteht. Die Modulation der Darmmikrobiota könnte indirekt antivirale oder neuroprotektive Wirkungen entfalten, was jedoch am Menschen noch nicht untersucht ist. **Vermutung:** Die beobachteten interindividuellen Unterschiede in der Metabolisierung könnten auf genetische Polymorphismen oder die Zusammensetzung der Darmmikrobiota zurückzuführen sein. Zudem könnten Hesperetin-Metabolite synergistisch mit anderen Wirkstoffen (z. B. Berberin) wirken, was neue Therapieansätze bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen eröffnen würde, sofern dies in Humanstudien bestätigt wird.

Was eine Studie klären müsste: Benötigt werden Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten, die die kardiovaskulären und metabolischen Effekte von Hesperetin in Risikopopulationen (z. B. Hypertonie, Diabetes) untersuchen. Systematische Analysen zur Rolle der Darmmikrobiota und genetischer Polymorphismen bei der Metabolisierung könnten die interindividuelle Variabilität erklären. Zudem stehen präklinische Untersuchungen aus, die die neuroprotektiven oder antiviralen Effekte von Hesperetin direkt messen. Standardisierte Applikationsformen (z. B. isolierte Metabolite) würden die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessern.

11. Was offen ist

- **Langzeiteffekte:** Gibt es klinisch relevante Vorteile bei regelmäßiger Einnahme über Monate oder Jahre?
- **Metaboliten-Wirkung:** Welche Effekte haben die im Körper zirkulierenden Glucuronide und Sulfate im Vergleich zu nativem Hesperetin?
- **Dosis-Wirkungs-Beziehung:** Ab welcher Plasmakonzentration treten physiologisch relevante Effekte auf?

12. Abzweige

Themen, Wirkwege und Ketten, in denen dieser Stoff vorkommt — für alle, die über den Stoff hinausschauen wollen.

- Wechselwirkungsnetz

Häufige Fragen

Warum wird Hesperetin oft mit Hesperidin verwechselt?

Hesperetin ist das **Aglykon** von **Hesperidin** und entsteht erst durch enzymatische Spaltung im Darm. Während Hesperidin selbst **schlecht bioverfügbar** ist, wird Hesperetin besser resorbiert. **Studien zu Hesperidin** können daher nicht direkt auf Hesperetin übertragen werden, da die **Aufnahme und Metabolisierung** unterschiedlich sind. Die Verwechslung führt oft zu **falschen Annahmen über die Wirksamkeit** von Zitrusextrakten.

Kann Hesperetin die Wirkung von Medikamenten beeinflussen?

Plausibel: Hesperetin wird über **CYP-Enzyme** metabolisiert und könnte daher **Wechselwirkungen** mit Medikamenten haben, die ebenfalls über diesen Weg abgebaut werden. **Kontrollierte Studien** zu diesem Thema stehen noch aus. **Vorsicht** ist insbesondere bei **hochdosierten Extrakten** geboten, da hier die **Plasmaspiegel** deutlich höher sein können als bei normalem Zitrusverzehr.

Warum zeigen Zellstudien oft stärkere Effekte als Humanstudien?

Zellkulturen testen meist **native Formen** von Hesperetin in **unphysiologisch hohen Konzentrationen**, während im menschlichen Körper **Metaboliten** in niedrigeren Spiegeln zirkulieren. Zudem fehlen in vitro **Stoffwechselprozesse** wie Glucuronidierung, die die **Wirkstärke und -richtung** verändern können. **Präklinische Befunde** sind daher **kein Beleg für eine Wirkung am Menschen**, sondern lediglich **Hinweise auf mögliche Mechanismen**.

Quellen

- 1 Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans: a randomized, double-blind, crossover trial
Nielsen IL, Chee WS, Poulsen L, Offord-Cavin E, Rasmussen SE, Frederiksen H et al. · 2006
- 2 Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome
Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, Kim JA, Chen H, Pullikotil P et al. · 2011
- 3 Absorption, conjugation and excretion of the flavanones, naringenin and hesperetin from alpha-rhamnosidase-treated orange juice in human subjects
Bredsdorff L, Nielsen IL, Rasmussen SE, Cornett C, Barron D, Bouisset F et al. · 2010
- 4 Gastrointestinal absorption and metabolism of hesperetin-7-O-rutinoside and hesperetin-7-O-glucoside in healthy humans
Actis-Goretta L, Dew TP, Lévêques A, Pereira-Caro G, Rein M, Teml A et al. · 2015
- 5 Urinary excretion of Citrus flavanones and their major catabolites after consumption of fresh oranges and pasteurized orange juice: A randomized cross-over study
Aschoff JK, Riedl KM, Cooperstone JL, Högel J, Bosy-Westphal A, Schwartz SJ et al. · 2016
- 6 Flavanone-rich citrus beverages counteract the transient decline in postprandial endothelial function in humans: a randomised, controlled, double-masked, cross-over intervention study
Rendeiro C, Rendeiro C, Dong H, Saunders C, Harkness L, Blaze M et al. · 2016
- 7 Stratification of Volunteers According to Flavanone Metabolite Excretion and Phase II Metabolism Profile after Single Doses of 'Pera' Orange and 'Moro' Blood Orange Juices
Nishioka A, Tobaruela EC, Fraga LN, Tomás-Barberán FA, Lajolo FM, Hassimotto NMA · 2021
- 8 Hesperetin-7-O-Glucuronide Improves Endothelial Cell Function Through Improving NO/ET-1 Balance and Reducing Oxidative Stress via miRNAs
Li L, Ji K, Du F, Jin N, Li H, Liu X · 2026
- 9 Chemotherapeutic potential of hesperetin for cancer treatment, with mechanistic insights: A comprehensive review
Sohel M, Sultana H, Sultana T, Al Amin M, Aktar S, Ali MC et al. · 2022
- 10 Effects of several flavonoids on human gut microbiota and its metabolism by in vitro simulated fermentation
Pan L, Ye H, Pi X, Liu W, Wang Z, Zhang Y et al. · 2023
- 11 Bioavailability of orally administered water-dispersible hesperetin and its effect on peripheral vasodilation in human subjects: implication of endothelial functions of plasma conjugated metabolites
Takumi H, Nakamura H, Simizu T, Harada R, Kometani T, Nadamoto T et al. · 2012
- 12 Hesperidin and hesperetin against heavy metal toxicity: Insight on the molecular mechanism of mitigation
Famurewa AC, Renu K, Eladl MA, Chakraborty R, Myakala H, El-Sherbiny M et al. · 2022
- 13 Recent understanding of the mechanisms of the biological activities of hesperidin and hesperetin and their therapeutic effects on diseases
Ji Z, Deng W, Chen D, Liu Z, Shen Y, Dai J et al. · 2024
- 14 Hesperetin as an anti-SARS-CoV-2 agent can inhibit COVID-19-associated cancer progression by suppressing intracellular signaling pathways
Zalpoor H, Bakhtiyari M, Shapourian H, Rostampour P, Tavakol C, Nabi-Afjadi M · 2022
- 15 Hesperetin ameliorates glioblastoma by inhibiting proliferation, inducing apoptosis, and suppressing metastasis
Cheng Q, Mao L, Huang H, Tang L, Jiang H, Zhang Y et al. · 2022
- 16 Effects of Hesperidin Consumption on the Cardiovascular System in Pre- and Stage 1 Hypertensive Subjects: Targeted and Non-Targeted Metabolomic Approaches (CITRUS Study)
Pla-Pagà L, Pedret A, Vallis RM, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Companys J et al. · 2021
- 17 Inhibitory Effects of Citrus-Derived Flavonoids Hesperidin and Hesperetin on SARS-CoV-2 Spike-Mediated Syncytia Formation Using In Vitro Cell Model
Kumara D, Harsan HS, Septisetyani EP, Prasetyaningrum PW, Paramitasari KA, Syaifudin M et al. · 2025
- 18 Platelet-derived reactive oxygen species (ROS), citrate synthase activity (mitochondrial density), mitochondrial calcium...
· 2024
- 19 Hst reinstates fatty acid oxidation (FAO) rates measured by seahorse extracellular flux analyzer and intracellular acety...
· 2024
- 20 In vitro, an LPS-induced MH-S alveolar macrophage model was used to evaluate hesperetin's effects on cytokines, reactive...
· 2026
- 21 Hesperetin showed a higher effect than hesperidin and hesperidin glucoside on radical scavenging activity in antioxidant...
· 2022
- 22 In this review, we provide an overview on the current evidence on the intestinal fate of hesperidin and naringin, their ...
· 2019
- 23 Because of their synergistic anti-inflammatory activity, berberine-hesperetin nanoparticles (BBR-HST NPs) exhibit signif...
· 2023
- 24 Co-administration of hesperidin and hesperetin with chemotherapy prevents heart injury and preserves cardiac function, m...
· 2025

International Health Research

Forschung, eingeordnet. Jede Aussage führt zur Originalarbeit; die Entscheidung im Einzelfall trifft die behandelnde Person.
ih-research.com/wissen/hesperetin/ · Stand 2026-10-15